

République Algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique
Université Saad Dahlab -Blida 1-

Faculté de médecine
Département de pharmacie



Etat des lieux de la préparation de la
chimiothérapie injectable à la clinique Hassiba Ben
Bouali

Mémoire de fin d'études
POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Session : septembre 2018

Présentée par :

- Hamroureche Nour elhouda
- Ressame Nestrine
- Zagad Meriem

JURY

Dr. O. BENAZIZ

Maitre assistante en pharmacie galénique

Pr. S.O. DJERMOUNE

Maitre de conférences en pharmacie galénique

Dr. N. KHADER

Maitre assistante en biophysique

Présidente de jury

Promotrice

Examinatrice

Remerciement

Ce travail est le fruit d'une année complète pleine d'efforts et de sacrifices et devient aujourd'hui une fierté. Cela prouve que l'on peut, à tout âge, réaliser ses rêves les plus audacieux.

Nous tenons tout d'abord à remercier Allah le tout puissant et le miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience pour accomplir ce Modeste travail.

En second lieu, nous tenons à remercier notre promotrice Pr. S.O.DJERMOUNE d'avoir accepté nous encadrer et nous suivre par ses précieux conseils et son aide durant toute la période du travail.

Nous voudrions exprimer nos reconnaissances envers les membres du jury : Dr. O.BENAZIZ et Dr. N.KHADER pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail Et de l'enrichir par leurs propositions.

Nous remercions vivement tous les paramédicaux pour participer dans ce petit travail.

Enfin ; nos vifs remerciements vont également aux nos familles précisément nos parents pour leur amour inconditionnel et leurs soutiens sans failles dans les moments faciles, comme les dures tout au long de ces six années passés à l'université.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Merci à tous

Tableau des matières

TABLE DES MATIERES

Remerciement

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Listes des annexes

Liste des abréviations

INTRODUCTION 19

Partie théorique

I. HISTORIQUE 20

A. LA MALADIE DU CANCER ET SA COMPREHENSION AU FIL DES SIECLES 20

B.HISTOIRE DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE 24

II. LA CHIMIOThERAPIE 28

A.TUMEUR28

A.1.Définition du cancer28

A.2. Composition d'une tumeur28

B. La chimiothérapie29

B.1.DEFINITION 29

B.2.INDICATION A LA CHIMIOThERAPIE 30

B.2.1. La chimiothérapie à visée curative 30

B.2.2. La chimiothérapie à visée adjuvante 31

B.2.3. La chimiothérapie à visée néo-adjuvante 32

B.2.4. La chimiothérapie à visée palliative 33

C.PRINCIPE D'ACTION 34

C.1. Mécanisme d'action 34

C.2. Classification 34

III.LES BONNES PRATIQUES DE PREPARATION 40

A.MODALITES DE PREPARATION DES MEDICAMENTS STERILES PERMETTANT UNE PROTECTION

DU PATIENT..... 40

A.1.1. Définition des zones d'atmosphère contrôlée 40

A.1.2. Zone d'atmosphère contrôlée équipée d'un flux d'air laminaire 40

A.1.3. Isolateur 40

A.1.4. Nettoyage-Désinfection-Stérilisation 41

| | |
|---|----|
| <u>A.2. Préparation</u> | 41 |
| <u>B.PREPARATION DE MEDICAMENTS CONTENANT DES SUBSTANCES DANGEREUSES POUR LE PERSONNEL ET L'ENVIRONNEMENT</u> | 41 |
| <u>B.1. Personnel</u> | 41 |
| <u>B.2. Locaux</u> | 42 |
| <u>B.3. Matériel</u> | 43 |
| <u>B.4. Préparation</u> | 43 |
| <u>B.5. Conditionnement</u> | 43 |
| <u>B.6. Transport des préparations contenant des substances dangereuses</u> | 43 |
| <u>B.7. Rejets et déchets</u> | 43 |
| <u>B.8. Gestion des anomalies et des réclamations</u> | 44 |
| <u>B.9. Etiquetage des préparations terminées</u> | 44 |
| <u>C.LA SALLE PROPRE ET PREPARATION DE LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE</u> | 44 |
| <u>C.1. Définition</u> | 44 |
| <u>C.2. Historique</u> | 45 |
| <u>C.3. Equipement de préparation de la chimiothérapie</u> | 45 |
| <u>C.3.1. Equipement de préparation manuel</u> | 45 |
| <u>C.3.1.1. Poste de sécurité microbiologique (PSM)</u> | 45 |
| <u>C.3.1.1.1. Définition</u> | 45 |
| <u>C.3.1.1.2. Classification des PSM</u> | 46 |
| <u>C.3.1.1.3. Manipulation sous hotte a flux laminaire</u> | 48 |
| <u>C.3.1.2. Isolateur</u> | 50 |
| <u>C.3.1.2.1. Définition d'un isolateur</u> | 50 |
| <u>C.3.1.2.2. Surpression/ dépression</u> | 51 |
| <u>C.3.1.2.3. Fonctions d'un isolateur</u> | 51 |
| <u>C.3.1.2.3.1. La barrière de confinement</u> | 51 |
| <u>C.3.1.2.3.2. La ventilation contrôlée</u> | 51 |
| <u>C.3.1.2.3.3. La stérilisation de l'air et des surfaces</u> | 52 |
| <u>C.3.1.2.3.4. L'ergonomie des dispositifs de transfert</u> | 52 |
| <u>C.3.1.2.3.5. Les transferts</u> | 53 |
| <u>C.3.2. Equipement de préparation semi-automatique</u> | 55 |
| <u>C.3.3. Equipement de préparation automatique</u> | 56 |
| <u>C.4. Classification des ZAC</u> | 57 |
| <u>C.4.1. Traitement de l'air</u> | 57 |
| <u>C.4.1.1. La filtration de l'air</u> | 57 |

| | |
|--|----|
| <u>C.4.1.2. Le taux de brassage</u> | 57 |
| <u>C.4.1.3. La diffusion d'air</u> | 57 |
| <u>C.4.1.4. Les cascades de pression</u> | 58 |
| <u>C.4.2. Contrôle de l'air</u> | 58 |
| <u>C.4.2.1. Classe des ZAC</u> | 58 |
| <u>C.4.2.1.1. Classe ISO</u> | 58 |
| <u>C.4.2.1.2. Classification des ZAC selon les BPF</u> | 60 |
| <u>C.5. Règles de travail dans les ZAC</u> | 61 |
| <u>C.5.1. Qualification du personnel</u> | 61 |
| <u>C.5.2. Lavage et désinfection des mains</u> | 61 |
| <u>C.5.3. Règles d'habillement en ZAC</u> | 62 |
| <u>C.5.4. Règles d'hygiène</u> | 64 |
| <u>C.5.5. Bonne pratique de manipulation</u> | 65 |
| <u>C.5.6. Nettoyage et entretien</u> | 65 |
| <u>C.6. Contrôles de la salle propre</u> | 68 |
| <u>C.6.1. Contamination</u> | 68 |
| <u>C.6.1.1. Contamination microbiologique</u> | 68 |
| <u>C.6.1.2. Contamination particulaire</u> | 69 |
| <u>C.6.2. Contrôle des produits cytotoxiques</u> | 70 |
| <u>C.6.2.1. Contrôle microbiologique</u> | 70 |
| <u>C.6.2.2. Contrôle chimique</u> | 70 |
| <u>C.6.2.2.1. Mise en évidence</u> | 71 |
| <u>C.6.2.2.2. Moyens de détection de la contamination chimique</u> | 72 |
| <u>C.6.2.2.3. Protection de la contamination chimique</u> | 73 |
| <u>IV.RECONSTITUTION DES CYTOTOXIQUES</u> | 74 |
| <u>A.LOCAUX</u> | 74 |
| <u>A.1. Unité centralisée équipée d'une hotte à flux d'air laminaire</u> | 74 |
| <u>A.1.1. Le local de travail externe</u> | 75 |
| <u>A.1.2. Le local de stockage</u> | 75 |
| <u>A.1.3. Le SAS des matières premières</u> | 75 |
| <u>A.1.4. Le SAS des déchets</u> | 75 |
| <u>A.1.5. Le SAS du personnel</u> | 75 |
| <u>A.1.6. Le local de préparation</u> | 75 |
| <u>A.2. Unité centralisée équipée d'un isolateur</u> | 75 |

| | |
|--|----|
| <u>A.2. Contaminations évitées par la chimiothérapie centralisée</u> | 76 |
| <u>A.3.1. Définition et conditions de l'asepsie</u> | 76 |
| <u>A.3.2. Causes de la contamination des préparations injectables :</u> | 76 |
| <u>A.3.3. Intérêt des salles blanches</u> | 77 |
| <u>A.3.4. Germes retrouvés</u> | 78 |
| <u>A.4. Impact de la préparation de la chimiothérapie anticancéreuse sur les patients</u> | 78 |
| <u>A.4.1. Cas de Leucémie Aigüe (LA)</u> | 79 |
| <u>A.4.2. Cas du Lymphome Hodgkinien (LH)</u> | 79 |
| <u>A.4.3. Cas de Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)</u> | 80 |
| <u>A.4.4. Cas du Myélome Multiple (MM)</u> | 80 |
| <u>B.PERSONNEL</u> | 80 |
| <u>B.1. L'effectif</u> | 80 |
| <u>B.1.1. Le pharmacien</u> | 81 |
| <u>B.1.2. Le Cadre de santé</u> | 81 |
| <u>B.1.3. Le préparateur en pharmacie</u> | 82 |
| <u>B.1.4. Les Infirmiers Diplômés d'Etat (IDE)</u> | 82 |
| <u>B.1.5. Les agents logistiques</u> | 82 |
| <u>B.2. Formation du personnel</u> | 83 |
| <u>B.3. Impact de la préparation de la chimiothérapie anticancéreuse sur les manipulateurs</u> | 83 |
| <u>B.3.1. Prévention des risques liés aux cytostatiques au niveau international</u> | 83 |
| <u>B.3.2. Mode d'exposition</u> | 84 |
| <u>B.3.3. Evaluation du risque d'exposition</u> | 85 |
| <u>B.3.4. Types de toxicité</u> | 86 |
| <u>B.3.4.1. Toxicité aigüe</u> | 86 |
| <u>B.3.4.1.1. Signes de toxicité aigüe généralisée</u> | 86 |
| <u>B.3.4.3.2. Signes de toxicité aigüe localisées</u> | 87 |
| <u>B.3.4.2. Toxicité retardée</u> | 87 |
| <u>B.3.4.2.1. Reproduction</u> | 88 |
| <u>B.3.4.2.2. Pouvoir mutagène des urines</u> | 88 |
| <u>B.3.4.2.3. Cytogénotoxicité</u> | 88 |
| <u>C.CIRCUIT DE LA CHIMIOETHERAPIE</u> | 89 |
| <u>C.1. La prescription</u> | 89 |
| <u>C.2. La validation de l'ordonnance de chimiothérapie</u> | 89 |
| <u>C.3. Procédures de préparation</u> | 89 |
| <u>C.3.1. Fiche de fabrication</u> | 89 |

| | |
|---|----|
| <u>C.3.2. Système informatique</u> | 90 |
| <u>C.3.3. Préparation</u> | 90 |
| <u>C.3.4. Contrôle avant dispensation</u> | 90 |
| <u>C.3.5. Documents d'enregistrement de la préparation</u> | 91 |
| <u>C.4. Administration des médicaments (anticancéreux et adjuvants)</u> | 91 |
| <u>C.5. Les types d'erreurs en chimiothérapie</u> | 91 |

Partie pratique

| | |
|--|-----|
| <u>1. MATERIELS ET METHODES</u> | 94 |
| <u>1.1. CONTEXTE</u> | 94 |
| <u>1.2. METHODE</u> | 94 |
| <u>2. RESULTATS ET DISCUSSION</u> | 95 |
| <u>2.1. PERSONNEL</u> | 95 |
| <u>2.1.1. Qualification</u> | 95 |
| <u>2.1.2. Formation du personnel</u> | 96 |
| <u>2.1.3. Tenues vestimentaires et hygiène individuelle</u> | 97 |
| <u>A. Tenues vestimentaires</u> | 97 |
| <u>B. Hygiène individuelle</u> | 98 |
| <u>2.2. LOCAUX:</u> | 99 |
| <u>2.3. EQUIPEMENTS</u> | 99 |
| <u>2.3.1. Equipements de stockage et de préparation</u> | 99 |
| <u>2.3.2. Monitoring de l'équipements de préparation</u> | 100 |
| <u>2.4. MISE EN GARDE ET LIMITATION D'ACCES</u> | 101 |
| <u>2.5. CIRCUIT DE LA PREPARATION</u> | 102 |
| <u>2.5.1. Prescription</u> | 102 |
| <u>2.5.2. Validation pharmaceutique de la prescription médicale</u> | 103 |
| <u>2.5.3. Fabrication</u> | 104 |
| <u>2.5.3.1. Traitement du matériel avant l'introduction dans le PSM</u> | 104 |
| <u>2.5.3.2. La préparation</u> | 104 |
| <u>2.5.4. Etiquetage:</u> | 105 |
| <u>2.5.5. Administration:</u> | 106 |
| <u>2.6. GESTION DES DECHETS:</u> | 107 |
| <u>2.6.1. Equipement pour la gestion des déchets cytotoxiques:</u> | 107 |
| <u>2.6.2. Elimination des déchets:</u> | 108 |
| <u>2.6.2.1. Elimination des déchets occasionnés par la fabrication :</u> | 108 |

| | |
|---|-----|
| <u>2.6.2.2. Elimination des déchets occasionnés par l'administration:</u> | 108 |
| <u>2.7. ESTIMATIONS DE L'ACTIVITE:</u> | 109 |
| <u>2.8. PROJET DE CENTRALISATION:</u> | 112 |
| <u>2.8.1. Situation actuelle:</u> | 112 |
| <u>2.8.2. Problématique:</u> | 112 |
| <u>2.8.3. Objectif:</u> | 112 |
| <u>2.8.4. Plan actuel de la pharmacie :</u> | 113 |
| <u>Conclusion Recommandations.....</u> | 116 |

Liste des références

Annexes

Résumé

Liste des figures

Liste des figures

| | |
|--|-----|
| Figure 1: Hippocrate (460-370 av .J.-C.)..... | 20 |
| Figure 2: Galien (130-201)..... | 21 |
| Figure 3: Avicenne (980-1037)..... | 21 |
| Figure 4: Albucasis (1013-1106)..... | 22 |
| Figure 5: Avenzoar (1070- 1162)..... | 22 |
| Figure 6: La chronologie du développement des anticancéreux..... | 27 |
| Figure 7: Stratégies de traitements médicamenteux utilisés en cancérologie..... | 29 |
| Figure 8: Schéma explicatif des buts d'une chimiothérapie à visée curative..... | 30 |
| Figure 9: Schéma explicatif des buts d'une chimiothérapie à visée adjuvante..... | 31 |
| Figure 10: Schéma de l'action d'une chimiothérapie première..... | 32 |
| Figure 11: Schéma explicatif des buts d'une chimiothérapie à visée palliative..... | 33 |
| Figure 12: Schéma de principe d'un PSM de type II..... | 47 |
| Figure 13: Schéma d'un poste de sécurité microbiologique du type III en vue frontale..... | 48 |
| Figure 14: Emplacement des objets sous hotte a flux d'air laminaire..... | 50 |
| Figure 15: Manchettes d'un isolateur..... | 53 |
| Figure 16: Isolateur de transfert..... | 54 |
| Figure 17: Equipement de préparation de cytotoxique semi-automatique..... | 56 |
| Figure 18: La quantité de bactérie que peut émettre un être humain..... | 69 |
| Figure 19: Nombre de particules émises par un individu par minute en fonction de son activité..... | 70 |
| Figure 20: Plan de l'unité centralisée de reconstitution des cytotoxiques..... | 74 |
| Figure 21: Analyse descriptive de préparations défectueuses..... | 92 |
| Figure 22: Présentation graphique de l'activité de préparation des cytotoxiques pendant l'année 2016..... | 110 |
| Figure 23: Présentation graphique de l'activité de préparation des cytotoxiques pendant l'année 2017..... | 110 |
| Figure 24: Présentation graphique de l'activité de préparation des cytotoxiques du premier semestre de l'année 2018..... | 111 |
| Figure 25: Présentation graphique de l'évolution du nombre de préparation des cytotoxiques depuis 2016..... | 111 |
| Figure 26: Plan actuel de la pharmacie..... | 113 |

Liste des tableaux

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|-----|
| Tableau 01 : Classification et mécanismes d'action des principales chimiothérapies parentérales..... | 35 |
| Tableau 02 : Classes particulières suivant NF EN ISO 14644-1..... | 59 |
| Tableau 03: Limite de la contamination particulière..... | 60 |
| Tableau 04: Limite de la contamination microbiologique..... | 60 |
| Tableau 05: Equivalence de classification BPF-ISO..... | 60 |
| Tableau 06: comparaison entre les techniques de lavages des mains..... | 62 |
| Tableau 07: Règles d'habillement en selon le type de ZAC..... | 63 |
| Tableau 08: Exemple de planning de nettoyage des différentes zones d'une unité de reconstitution centralisée..... | 66 |
| Tableau 09: Exemple de planning de nettoyage Hottes à flux d'air laminaire..... | 66 |
| Tableau 10: Exemple de planning de nettoyage pour isolateurs..... | 67 |
| Tableau 11: Surface des locaux d'une UCRC équipée d'une hotte à flux d'air laminaire..... | 75 |
| Tableau 12: Surface des locaux d'une UCRC équipée d'un isolateur..... | 76 |
| Tableau 13: Effets néfastes locaux observés chez les manipulateurs..... | 87 |
| Tableau 14: Conformité de la composition et la qualification du personnel aux exigences bonnes pratiques de préparation..... | 95 |
| Tableau 15: Conformité de la formation du personnel aux exigences bonnes pratiques de préparation..... | 96 |
| Tableau 16: tableau comparatif entre les tenues exigées par les bonnes pratiques de préparations lors de préparation, administration et nettoyage et les tenues portés par le personnel de notre service..... | 98 |
| Tableau 17: la disposition des locaux au sein de l'unité onco-pédiatrique..... | 99 |
| Tableau 18: les équipements de stockage et de fabrication présent au sein de service..... | 100 |
| Tableau 19: monitoring de l'équipement de préparation..... | 101 |
| Tableau 20: Existence d'une mise en garde et limitation d'accès dans les zones de manipulation des cytotoxiques..... | 102 |
| Tableau 21: traitement du matériel entrant dans le PSM..... | 104 |
| Tableau 22: Contrôles "In process"..... | 105 |
| Tableau 23: Informations sur l'étiquette..... | 106 |
| Tableau 24: équipement pour la gestion des déchets cytotoxiques..... | 107 |
| Tableau 25: Elimination des déchets lors des activités de fabrication..... | 108 |
| Tableau 26: Elimination des déchets lors des activités d'administration..... | 108 |

| | |
|--|-----|
| Tableau 27: l'activité de préparation des cytotoxiques pendant l'année 2016..... | 109 |
| Tableau 28 : l'activité de préparation des cytotoxiques pendant l'année 2017..... | 110 |
| Tableau 29 : l'activité de préparation des cytotoxiques pendant le premier semestre de l'année 2018..... | 110 |
| Tableau 30 : Evolution du nombre de préparation des cytotoxiques depuis 2016..... | 111 |
| Tableau 31 : les paramètres à mesurer pour créer une unité centralisée de préparation des chimiothérapies UCPC..... | 114 |

Liste des annexes

Liste des annexes

Annexe I : Test de remplissage.

Annexe II : Projection de la contamination lors de la reconstitution de chimiothérapie.

Annexe III : Propagation de la contamination chimique niveau de la salle de dotation.

Annexe IV : Exemples des protocoles utilisés dans l'unité onco-pédiatrique.

Liste des

abréviations

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AFNOR : Association Française de Normalisation.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

ARN : Acide ribonucléique.

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation.

BPPH : Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalières.

CCLIN : Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales.

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer.

DPTE : Système double porte de transfert étanche.

EPI : Equipement de Protection Individuelle.

FFP : Pièce faciale filtrante contre les particules.

FNS: Formule de Numération Sanguine.

HEPA: High EfficiencyParticulate Air filter unit.

HFLV : Hotte a flux laminaire verticale.

IPA: Alcool IsoPropylique.

ISO : Organisation Internationale de Normalisation.

ISOPP: The International Society of Oncology Pharmacy Practitioners.

NIH: National Institut of Health.

NIOSH: National Institute of Occupational Safety and Health.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

OSHA: Occupational Safety and Health Administration.

PMMA : Poly (méthacrylate de méthyle).

PSC : Poste de Sécurité Cytotoxique.

PSM : Poste de Sécurité Microbiologique.

PUI : Pharmacie à usage intérieur.

PVC : Poly Chlorure de Vinyle.

URCC : Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques.

Introduction :

La chimiothérapie anticancéreuse injectable est une préparation stérile présentant un risque toxique, qui impose des exigences particulières, en vue de réduire les risques des contaminations microbiennes et particulaires. Pour cela, selon les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP), les unités de reconstitution centralisées des cytotoxiques doivent être des zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC), qui doivent faire l'objet d'une surveillance régulière de l'air et des surfaces pour s'assurer notamment de l'absence de contamination microbiologique. (1)

L'objectif de ce travail est d'élaborer un état des lieux, par une étude observationnelle sur l'application des normes et de la réglementation relative à l'assurance qualité de tout le circuit de la cure anticancéreuse, notamment la préparation, dans l'unité Onco-pédiatrie de l'unité hospitalo-universitaire Hassiba Ben Bouali dépendante du CHU de Blida.

Ce mémoire se devise en deux parties :

Une partie théorique qui s'intéresse à :

- Faire un rappel sur la chimiothérapie anticancéreuse, la centralisation de la reconstitution de la préparation des cytotoxiques, le circuit médicamenteux de ces médicaments et les risques liés à leurs manipulations.

- Détailler la salle propre avec les différents équipements de préparation des médicaments anticancéreux.

- Définir les différentes erreurs médicamenteuses des médicaments anticancéreux.

Une partie pratique qui s'articule autour de ces objectifs :

- Faire apparaître à travers une étude observationnelle les conditions qualitatives de reconstitution des anticancéreux aux niveaux du service.

- Analyser et interpréter les principaux dysfonctionnements en comparant avec les réglementations et les normes internationales.

Après avoir analysé et discuter les résultats obtenus, on termine par une conclusion générale avec des recommandations.

I. Historique :

A. La maladie du cancer et sa compréhension au fil des siècles :

Les maladies cancéreuses existaient déjà il y a 4 000 à 5 000 ans, comme en témoignent les travaux réalisés sur les momies de l'Égypte pharaonique. On peut citer à cet égard l'observation rapportée par Granville en 1825 : la dissection d'une momie de l'époque ptolémaïque lui fait découvrir une masse tumorale englobant l'ovaire et le paramètre droits, associée à des stigmates d'épanchement ascitique et à une augmentation de volume de l'utérus.

On peut dater de la fin du V^e siècle avant J.-C. les premières notions de cancérologie : elles sont dues à Hippocrate. (2)

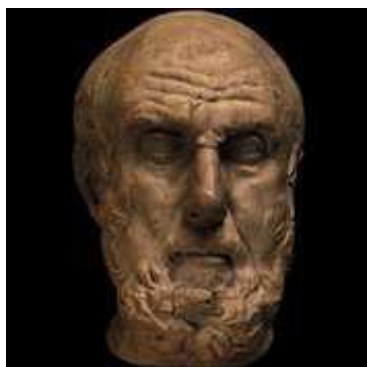


Figure 1 : Hippocrate (460-370 av.J.-C.).

Il donna le nom de " carcinome", mot dérivé de crabe, à des grosseurs qui deviennent progressivement fatales.

D'après ses nombreuses descriptions très précises des différentes maladies, soigner des patients cancéreux. Il décrit les lésions touchant la peau, le sein, l'estomac, le col de l'utérus et le rectum et en établit une classification. Il y eut de progrès dans l'étude du cancer pendant les trois siècles après Hippocrate. (3)

Au II^e siècle avec Galien, le processus tumoral devient la conséquence directe d'un excès de bile noire, laquelle se solidifie à l'endroit même où doit apparaître la maladie. Les hémorroïdes, l'absence de menstruations sont considérées par lui comme des facteurs favorisant la rétention d'atrabile, donc la genèse de la tumeur. On doit également au maître de Pergame, dans ce domaine de l'oncologie, des descriptions cliniques et un essai de classification. Les polypes sont regroupés avec les stéatomes ; les tumeurs des parties molles, auxquelles il donne le nom de sarcomes, sont individualisées pour la première fois. Toutes ces

maladies sont réunies avec les œdèmes, les phlegmons et la gangrène dans la catégorie des affections « praeter naturam », contre nature. Mais ses efforts pour séparer les inflammations des authentiques tumeurs échouent, comme ceux de ses prédécesseurs.

Malgré ses dons d'observation, son esprit critique, son immense savoir, Galien laisse en définitive une œuvre à bien des égards artificiels. Elle a cependant le mérite d'être le premier système théorique de médecine jamais conçu. Elle présente, en outre, la particularité de se référer à un système religieux monothéiste, ce qui lui vaudra plus tard la faveur de l'Eglise de Rome. Ainsi s'explique sans doute l'influence tyrannique qu'exercera le Galénisme sur l'art de guérir pendant près de quinze cents ans.

En effet, les premières atteintes portées au système de Galien dans le domaine de l'oncologie datent de la Renaissance, et lui viennent de Vésale. Ses travaux conduisent ce brillant anatomiste à réfuter l'existence de la bile noire. La théorie humorale, dans son ancienne formulation est rejetée (pour lui, les tumeurs étaient dues à un excès " d'humeur ", en particulier de bile noire). (2)



Figure 2 : Galien (130-201).

Au X^e siècle, Avicenne observa que le cancer augmentait lentement et qu'ensuite il envahissait et détruisait les tissus avoisinants pour aboutir à une absence de sensation dans la partie atteinte.



Figure 3: Avicenne (980-1037).

Au XI^e siècle Albucasis recommanda l'excision lorsque le cancer était en début d'évolution et situé dans une partie accessible. De plus, il préconisait de cautériser les tissus voisins de la tumeur enlevée. De même il conseillait de ne rien faire pour les lésions avancées.

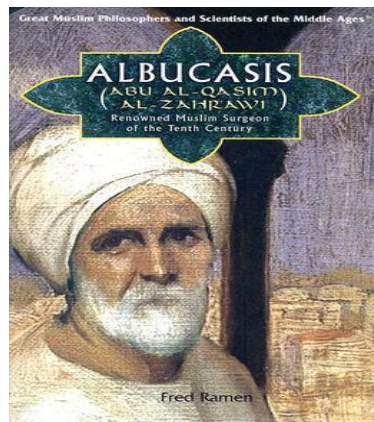


Figure 4 : Albucasis (1013-1106).

Au XII^e siècle Avenzoar décrit le cancer de l'œsophage et de l'estomac et préconisait l'utilisation d'une sonde gastrique lorsque l'alimentation devient difficile. (3)



Figure 5: Avenzoar (1070- 1162).

Dans la première moitié du XVIII^e siècle, Astruc confond encore dans un même cadre nosologique lipomes, tumeurs fibreuses et sarcomes, et leur croit une origine commune : « quelque portion de la membrane cellulaire ou graisseuse qui est étendue sous la peau ». Cette période est en fait essentiellement marquée, dans le domaine de la cancérologie, par la découverte que fait Pecquet, au milieu du XVII^e siècle, du système lymphatique. La lymphe, qui est reconnue d'emblée comme l'une des principales humeurs de l'organisme, devient rapidement la clef de voûte du nouveau schéma de la carcinogenèse. Ce nouveau substitut de l'atrabile ouvre à la vieille théorie humorale des possibilités neuves d'application. Le processus de transformation de la lymphe en cancer, sous l'action d'une force vitale détournée de son vrai but (idée commune aux différents schémas de la carcinogenèse qui naissent à cette époque) est désigné par Lobstein sous le nom d'hétéroplasie. Pour Hoffman et Stahl, à la fin

du XVII^e siècle, cette transformation correspond à la fermentation et à la dégénérescence de la lymphe. Pour Hunter, cinquante ans plus tard, elle correspond à un phénomène de coagulation. Louis, contemporain de Hunter, va jusqu'à distinguer une lymphe gélatineuse, cause de goitre, et une lymphe albumineuse, cause du squirrhe. Il faudra attendre les travaux de pathologie cellulaire de la première moitié du XIX^e siècle pour que le caractère erroné de toutes ces théories soit enfin reconnu. Mais la découverte du système lymphatique a d'autres conséquences et conduit à des observations de valeur dans le domaine de la clinique. C'est ainsi que le chirurgien LeDran regarde, dès la première moitié du XVIII^e siècle, le cancer comme une maladie localisée au début et susceptible, dans un second temps, de se propager par voie lymphatique. Il décrit l'envahissement des canaux lymphatiques et des ganglions régionaux dans le cancer du sein et admet que la maladie est généralisée lorsque ces derniers relais sont franchis. Il réalise ainsi une première esquisse, au demeurant parfaitement exacte, de l'histoire naturelle de ces tumeurs.

La cancérologie moderne naît entre 1750 et 1850. Les découvertes scientifiques qui la fondent relèvent principalement de l'anatomie pathologique. Les travaux de Morgagni, publiés en 1761 dans son ouvrage « Sur les sites et causes des maladies », établissent des corrélations anatomo-cliniques à propos de 700 cas, et notamment à propos des cancers broncho-pulmonaires et des cancers de l'appareil digestif œsophage, estomac, rectum. Les tumeurs vraies sont enfin distinguées des tuméfactions non malignes sur des critères précis deux mille ans après les premières tentatives infructueuses d'Hippocrate.

Les travaux histologiques réalisés à la fin du XVIII^e siècle et au début du XIX^e dans le domaine de la pathologie tumorale conduisent à des essais de classification qui échouent, parce que la nature cellulaire de la maladie cancéreuse n'est pas encore reconnue et parce que l'on considère toujours à cette époque les différentes tumeurs de l'organisme comme les manifestations multiples et variées d'un m ê m e agent pathogène. Ainsi, Laennec range-t-il les tumeurs malignes dans ce qu'il appelle la « classe des tissus sans analogues dans l'économie », les répartissant en deux catégories: squirrhes et tumeurs encéphaloïdes. De même, en 1827, Cruveilhier identifie un « suc cancéreux » qu'il regarde comme un signe anatomique caractéristique des tumeurs malignes. (2)

Au XIX^e siècle René Théophile Hyacinthe Laennec débuta la classification des diverses tumeurs et étudia leurs évolutions. Il décrivit aussi les métastases.

Johannes Peter Muller grâce à l'invention du microscope, il donna la première définition valable de cancer : " Il s'agit d'une tumeur constituée de cellules. Elle bouleverse la structure des tissus. Elle est, dès le début, constitutionnelle. Elle récidive après l'extirpation et elle tue ".

Il mit fin à la thèse de la lymphe coagulée qui avait eu cours pendant deux siècles. Cette même auteure ébauche, dans son traité de 1838, le principe de la classification des tumeurs qui repose sur la comparaison de leurs caractères et de ceux des tissus sains.

En 1858 Rudolf Virchow énonça la théorie cellulaire du cancer et proposa la notion de " maladie cellulaire ".

En 1895 Wilhelm Conard Roentgen, puis Pierre Curie en 1889 découvrirent les rayons X et le radium qui fut à l'origine de la radiothérapie. Deals démontra le rôle cancérigène des radiations.

Paul Ehrlich ouvrit l'ère de la chimiothérapie qui ne fût effective qu'à partir de 1940 après, époque à laquelle ont découvert l'effet thérapeutique du gaz moutarde. On trouva enfin les premières substances chimiques s'opposant à la division cellulaire. Ces substances sont aujourd'hui le fondement de la chimiothérapie. (3)

B. Histoire de la chimiothérapie anticancéreuse :

L'ère de la chimiothérapie débute dans les années 1940 avec l'utilisation des gaz moutardes azotées comme armes chimiques. Les pharmacologistes Louis Goodman et Alfred Gilman observèrent lors d'autopsies de soldats exposés au gaz moutarde une hypoplasie lymphoïde associée à une myélosuppression. Le sulfure de dichloroéthyle fut identifié comme la molécule toxique du gaz moutarde, responsable du ralentissement de la division cellulaire des globules blancs. Ils supposèrent qu'un produit similaire à cet agent soufré permettrait de limiter l'évolution de tumeurs lymphatiques et utilisèrent alors une moutarde azotée pour traiter des patients atteints de lymphome non hodgkiniens. Le mécanisme moléculaire ne fut compris qu'un peu plus tard et plusieurs analogues structuraux furent synthétisés durant les 20 années suivantes dont le cyclophosphamide et le melphalan.

Une seconde approche de la chimiothérapie commença après la seconde guerre mondiale avec la découverte des effets de l'acide folique. Sydney Farber, pédiatre à Boston, observa que l'administration d'acide folique à des enfants atteints de leucémies aggravait le tableau clinique. A l'autopsie des enfants, il constata un envahissement médullaire par les cellules leucémiques (les blastes). Farber posa alors l'hypothèse suivante : si l'acide folique aggravait la leucémie, les antifolates pourraient peut-être améliorer le pronostic vital des enfants. Il prescrivit alors de l'aminoptérine (un antifolate) à une enfant leucémique et pu observer une rémission temporaire de la maladie. L'enfant mourut mais l'autopsie révéla que sa moelle osseuse était presque exempte de cellules cancéreuses. Par la suite, le traitement par un nouvel antifolate, le méthotrexate, se révéla efficace en monothérapie pour traiter des tumeurs solides, notamment le cancer du sein (travaux de Jane C. Wright en

1951) et le choriocarcinome métastatique (travaux de Roy Herz et Min Chiu Li en 1958). Min Chiu Li, s'appuyant sur les travaux de Farber, fit un lien entre les cellules leucémiques et les cellules à division rapide du placenta.

Des injections répétées de méthotrexate permirent de faire disparaître totalement les tumeurs solides.

Dans les années 1950, des chercheurs qui souhaitaient étudier les propriétés antidiabétiques de la pervenche de Madagascar, firent une découverte importante. Si l'activité hypoglycémiant des extraits de pervenche s'avéra peu concluante, ils constatèrent en revanche une leucopénie importante chez tous les patients traités. Les extraits de pervenche furent alors étudiés en vue d'une possible activité anticancéreuse et deux alcaloïdes antimitotiques puissants furent extraits : la vinblastine et la vincristine. L'effet toxique de ces molécules sur les microtubules indispensables à la division cellulaire fut montré. Une réaction de synthèse permettant de produire de la vinorelbine permit de traiter à large échelle les cancers du sein et les cancers bronchiques.

Au cours des années 1960, les cinétiques cellulaires et tumorales furent étudiées. Howard Earl Skipper, biochimiste américain, étudia un modèle animal de leucémie lymphoïde (L1210) dans lequel il existe une relation linéaire entre le volume tumoral et le temps. Il montra que l'administration d'une dose définie d'agent cytotoxique détruisait un pourcentage constant de cellules cancéreuses et que l'élimination des cellules leucémiques était un processus itératif. Ce modèle mit en avant l'importance de la dose totale et de l'intensité de dose. De plus, Skipper découvrit qu'en combinant deux médicaments anticancéreux ensemble, on obtenait souvent une synergie d'action dans la destruction des cellules cancéreuses : le principe des poly-chimiothérapies était né. Avec l'association de plusieurs médicaments anticancéreux et la répétition des cycles de cure, il réussit à guérir la leucémie dans son modèle animal. Les lois de Skipper permirent d'établir les principes de base des traitements par chimiothérapie anticancéreuse :

- l'action des médicaments anticancéreux porte essentiellement sur les cellules cancéreuses en division.
- le taux de destruction cellulaire dépend de la dose et des intervalles entre les administrations.
- l'efficacité des médicaments anticancéreux est décroissante avec la réduction des doses.

Emil Frei et Emile Freireich partirent des observations de Skipper et conclurent que les leucémies humaines devaient être traitées par une association de médicaments anticancéreux administrés de manière intensive avec des cycles rapprochés. En 1965, ils testèrent une association de vincristine, méthotrexate, mercaptopurine et de prednisone chez des enfants atteints de LAL chez qui ils observèrent une rémission complète et durable.

La recherche contre le cancer se développe alors de plus en plus avec les premiers dosages pharmacologiques in vivo permettant de quantifier la toxicité cellulaire. Il fut ainsi montré que la cytotoxicité était dose dépendante et que, selon la drogue utilisée, la mort cellulaire se produisait durant un stade particulier de la division.

Les modèles animaux permirent de montrer que les chimiothérapies étaient plus efficaces sur des tumeurs de petites tailles. La chirurgie fut alors employée pour réduire le volume initial de la tumeur : la chimiothérapie entreprise ensuite avait pour rôle d'éliminer les cellules tumorales résiduelles. Ce fut l'apparition du principe de la chimiothérapie adjuvante.

Les programmes de recherche entrepris dans les années 1970 permirent la découverte d'autres agents anticancéreux de natures très variables telles que les anthracyclines, les sels de platine et les taxanes.

La découverte des agents anticancéreux s'était faite jusque ici, soit fortuitement, soit en cherchant à inhiber des voies métaboliques essentielles à la division cellulaire. Aucun de ces médicaments n'était spécifique des cellules cancéreuses. Plus récemment, l'avènement de la biologie moléculaire et de l'oncogénétique a permis une meilleure compréhension de la biologie cellulaire, à l'origine d'une véritable révolution dans la prise en charge des cancers. De nouvelles molécules ayant une activité plus ciblée furent découvertes (inhibiteurs de facteurs de croissance, inhibiteurs de tyrosine-kinase...).

(4)

La compréhension des mécanismes cellulaires et l'avancée de technologies permettant d'étudier leurs dysfonctionnements ont permis de comprendre le fonctionnement sous-jacent des cellules cancéreuses. Des approches moléculaires et génétiques ont permis d'identifier des réseaux de signaux totalement nouveaux régulant l'activité cellulaire et elle que la prolifération ou la survie cellulaire. Plusieurs de ces réseaux sont radicalement altérés, suite à des mutations génétiques aléatoires, dans les cellules cancéreuses, et deviennent la cible de nouveaux traitements anticancéreux.

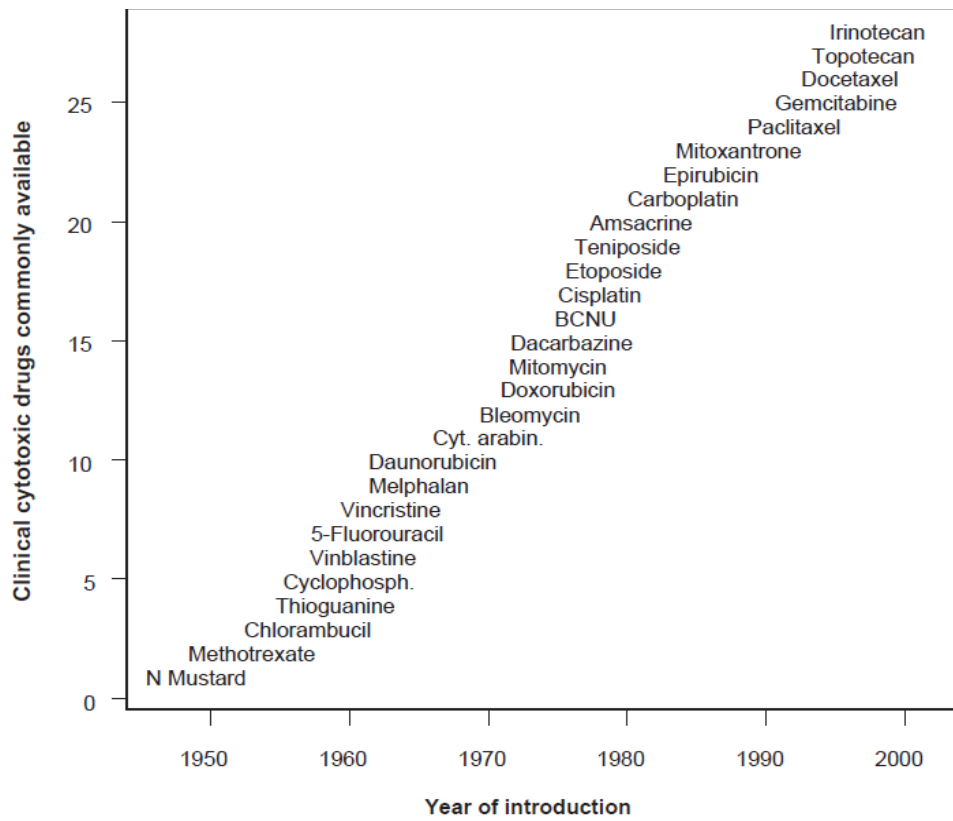


Figure 6: La chronologie du développement des anticancéreux. (5)

II. La chimiothérapie :

A. Tumeur :

A.1. Définition du cancer :

« Cancer » est un terme général désignant une maladie pour lesquelles certaines cellules d'un organisme échappent à tout contrôle. Elles adoptent un comportement anormal caractérisé par: une indépendance vis-à-vis des signaux qui stimulent normalement la prolifération cellulaire, une insensibilité aux signaux et mécanismes anti-prolifératifs, une capacité proliférative qui n'est plus limitée (croissance à l'infini), une disparition du phénomène d'apoptose, une capacité anormale à susciter l'angiogénèse et l'acquisition d'un pouvoir invasif et de production de métastases.

Les nouvelles cellules résultantes, dites cancéreuses ou tumorales peuvent former une tumeur maligne (un néoplasme) ou se propager à travers le corps. (6)

A.2. Composition d'une tumeur :

Contrairement aux idées reçues, les tumeurs, comme les organes, partagent la caractéristique d'essayer de réguler leur propre croissance, à la différence que les tumeurs ne présentent pas de limite programmée à leur développement.

Dans une tumeur, on distingue, tout comme dans les organes, trois types de populations: une première population de cellules qui a débuté son cycle de division cellulaire, une seconde population de cellules en renouvellement actif et qui représentent entre 15 et 25 % de toutes les cellules tumorales, et enfin une troisième population de cellules à l'état quiescent.

Ces dernières forment une population hétérogène particulière de cellules. On y retrouve :

- des cellules ayant subi trop de dommages génétiques pour se répliquer mais dont une défaillance dans le mécanisme d'apoptose leur permet de survivre,
- des cellules en manque de nutriments et d'oxygène,
- des cellules sur le point d'être recrutées dans un nouveau cycle cellulaire pour se diviser au besoin.

Ce seront ces cellules, dont font partie les cellules souches cancéreuses (CSC) qui seront impliquées dans les mécanismes de résistance aux traitements anticancéreux et de métastase.

La tumeur est donc un amalgame hétérogène de différentes populations cellulaires, qui répond à des signaux de son micro-environnement, ce qui rend la prédiction de croissance et de développement d'une tumeur complexe.

Du fait de cette hétérogénéité, la cinétique de croissance est différente d'une zone géographique à l'autre de la tumeur et influe directement sur son développement. Chaque région de la tumeur a ainsi sa propre dynamique de développement (vitesse et temps) dépendant de son environnement.

L'hétérogénéité des populations tumorales et leur capacité de résistance et de migration ont fait qu'il a fallu adopter plusieurs stratégies de lutte anticancéreuse, dont notamment la chimiothérapie.(6)

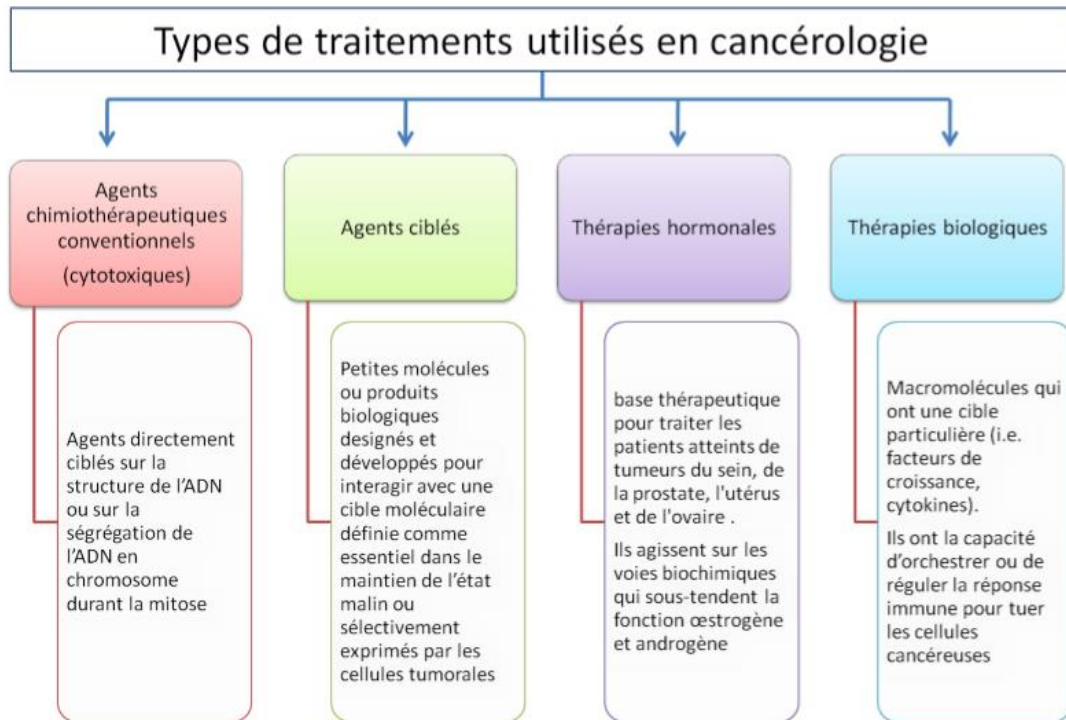


Figure 7: Stratégies de traitements médicamenteux utilisés en cancérologie. (6)

B. La chimiothérapie :

B.1.Définition :

La chimiothérapie est un terme issu du grec ‘khêméia’, qui signifie chimie, et ‘thérapéia’, qui signifie traitement. Elle constitue l’un des 4 types de traitements anticancéreux possibles avec la chirurgie, la radiothérapie (incluant la photothérapie) et la thérapie biologique (comprenant l’immunothérapie et la thérapie génique).

Le terme de chimiothérapie peut parfois englober selon les sources l’hormonothérapie et les thérapies ciblées par les anticorps monoclonaux, les vaccins, les agents différenciant, les inhibiteurs de l’angiogénèse, du protéosome et des enzymes déacétylase des protéines histones.

Elle fait partie de l’arsenal thérapeutique systémique au contraire de la chirurgie et de la radiothérapie qui sont considérées comme des traitements locaux.

La chimiothérapie est rarement utilisée seule, mais plutôt couplée à l’hormonothérapie, la radiothérapie et/ou à la chirurgie. (6)

B.2. Indication à la chimiothérapie :

A l'origine, la chimiothérapie était destinée comme thérapie pour les traitements des cancers métastatiques, et ou en cas d'échec du traitement local. De nos jours, les traitements de chimiothérapie ont bien évolué et leur spectre d'action s'est considérablement développé. Elles sont associées désormais à presque toutes les thérapies anticancéreuses. Elles peuvent remplir 4 objectifs distincts de traitements :

- la chimiothérapie à visée curative,
- la chimiothérapie à visée adjuvante,
- la chimiothérapie à visée palliative,
- la chimiothérapie expérimentale. (6)

B.2.1. La chimiothérapie à visée curative :

Cet objectif est visé dans les situations où, statistiquement, les malades ont plus de chances de survivre avec la chimiothérapie que sans. La chimiothérapie constitue alors l'une des étapes majeures de traitement, complémentaire le plus souvent à une autre thérapie.

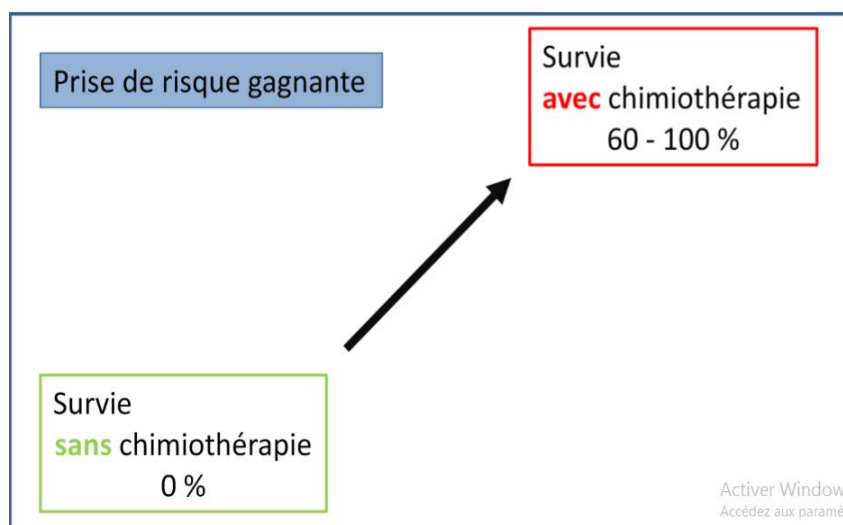


Figure 08 : Schéma explicatif des buts d'une chimiothérapie à visée curative.

La conséquence évidente pour optimiser les chances de succès est la nécessité d'utiliser le meilleur protocole à savoir la meilleure association de chimiothérapies avec des doses maximales. En effet, du fait de la nécessité d'obtenir une rémission complète durable, permettant une survie véritablement prolongée, le praticien dans ce type de prescription est souvent amené à "prendre des risques", en choisissant des doses pouvant entraîner une toxicité, avec nécessité de transfusions, voire d'hospitalisations en secteur protégé. Pour certains patients, les complications de la chimiothérapie elle-même viendront annihiler l'effet positif attendu de la chimiothérapie.

Ainsi, la chimiothérapie à visée curative doit être effectuée de la manière la plus juste, sous peine, en cas d'erreur, de faire perdre une chance majeure de rémission au patient :

- un sous-dosage peut entraîner un risque de rechute et augmente la probabilité d'apparition d'une résistance aux traitements,

- un surdosage peut provoquer des effets indésirables avec une atteinte du patient pouvant aller jusqu'à se révéler fatale.

On rangera dans cette catégorie les chimiothérapies des leucémies, des lymphomes, des cancers du testicule, des chorio-carcinomes placentaires, des tumeurs "embryonnaires" de l'enfant, des sarcomes osseux, des neuroblastomes, des cancers de l'ovaire, des cancers du poumon à petites cellules et certains cancers inflammatoires du sein.

B.2.2. La chimiothérapie à visée adjuvante :

La chimiothérapie adjuvante est prescrite après l'acte le plus essentiel à la rémission du patient : l'hormonothérapie, la chirurgie ou la radiothérapie.

Grâce à la chimiothérapie, statistiquement, les résultats de cet acte thérapeutique essentiel seraient améliorés. Dans ces cas, l'objectif est différent et il ne paraît pas légitime de prendre des risques trop importants, pouvant en particulier entraîner des épisodes aplasiques prolongés ou nécessitant des hospitalisations à répétition.

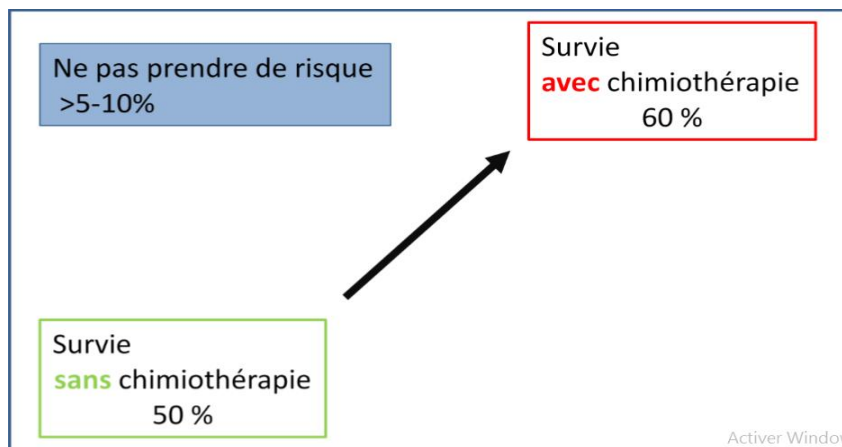


Figure 09 : Schéma explicatif des buts d'une chimiothérapie à visée adjuvante.

Schématiquement, cela signifie que 50% des malades sont de toute façon guéris avec ou sans chimiothérapie par le traitement initial. 40% ne vont malheureusement pas être guéris par le traitement initial et par la chimiothérapie. Seulement 10% des patients environ vont véritablement bénéficier de ce traitement adjuvant.

Ce petit nombre explique pourquoi, à l'heure actuelle, de nombreuses recherches sont effectuées pour mieux connaître les facteurs pronostiques. Le but étant de mieux prédire l'issue du traitement des malades afin d'éviter la chimiothérapie pour les 50% de malades pour lesquels elle est inutile et à l'inverse intensifier le traitement et prendre des risques pour

les 40% de malades qui, dans ce cas, ne sont pas guéris par la combinaison du traitement initial et de la chimiothérapie. Malheureusement, jusqu'à présent, ces deux catégories de malades ne peuvent être distinguées et tous doivent recevoir le même traitement adjuvant.

Parmi les chimiothérapies adjuvantes le plus souvent utilisées, citons celles des cancers du sein, (en néo-adjuvant ou en adjuvant), les cancers de la vessie, des cancers colorectaux, des cancers ORL, des cancers du col de l'utérus.

B.2.3. La chimiothérapie à visée néo-adjuvante:

Ce concept a été développé dans un premier temps pour des cancers du sein localement avancés. Les traitements néo-adjuvants ont surtout un intérêt, car ils offrent la possibilité de faire une chirurgie limitée en cas de lésion mammaire localement avancée. Il s'agit d'un traitement par chimiothérapie afin de réduire la tumeur et de limiter les séquelles ensuite d'une grosse chirurgie ou radiothérapie. A la différence de la thérapie adjuvante, elle se fait donc avant la thérapie principale et non après.

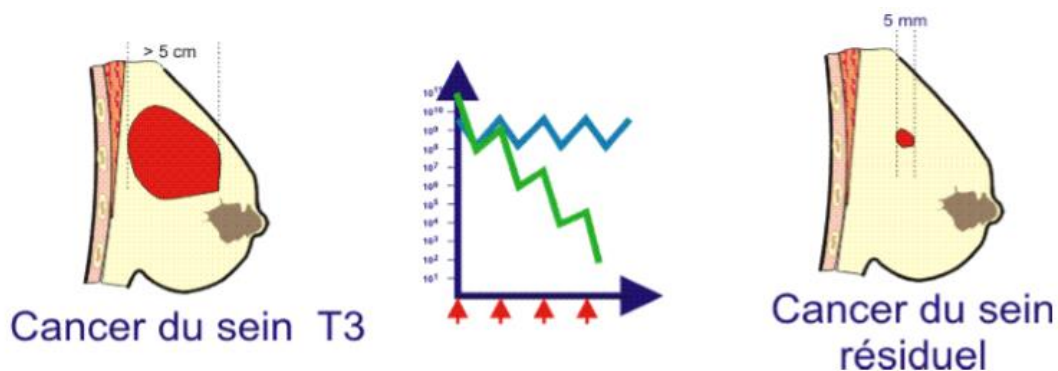


Figure 10 : Schéma de l'action d'une chimiothérapie première.

Il a été largement démontré que l'évolution d'un cancer localement avancé est mauvaise avec des taux de survie faibles pour les cancers de stade III. L'utilisation systématique de chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante a permis d'améliorer la survie.

La chimiothérapie à visée néo-adjuvante (ou d'induction) a trois objectifs :

- Obtenir une réduction tumorale permettant d'offrir un traitement conservateur qui n'est pas envisageable d'emblée,
- Sélectionner les tumeurs qui résistent à un protocole initial pour le remplacer par un autre potentiellement plus efficace,
- Traiter la maladie métastatique (comme le traitement adjuvant).

Les grandes études randomisées (NSABP B-1816 et OERTC17) n'ont pas montré d'amélioration du pronostic du cancer du sein, que la chimiothérapie soit faite avant ou après la chirurgie. Il n'y a pas eu de différences significatives dans la fréquence des récidives

locales suivant le moment de la chimiothérapie (en néo-adjuvant ou en adjuvant). Par contre, il a été clairement démontré que l'obtention d'une rémission histologique complète était un facteur de bon pronostic. Ainsi, il ne semble pas y avoir d'avantages ou de pertes de chances concernant la survie.

D'autres pathologies sont concernées par la chimiothérapie néo-adjuvante. Il s'agit notamment du cancer de la vessie dans le cadre de protocoles chimiothérapie-radiothérapie avec le but de conserver la fonction vésicale ou encore la chimiothérapie néo-adjuvante des cancers ORL associés à la radiothérapie.

B.2.4. La chimiothérapie à visée palliative:

On attend de ces chimiothérapies qu'elles prolongent la vie des patients et/ou qu'elle en améliore le confort. Statistiquement, il n'y a en général pas d'amélioration de la survie.

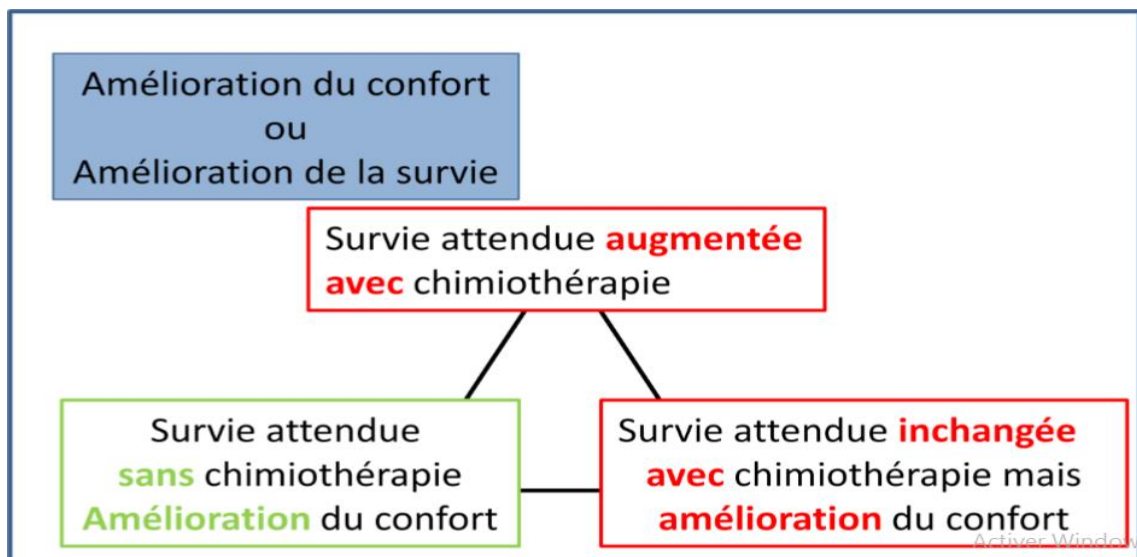


Figure 11 : Schéma explicatif des buts d'une chimiothérapie à visée palliative.

On peut ranger dans cette catégorie les chimiothérapies de la leucémie lymphoïde et myéloïde chroniques, du myélome, des cancers du sein métastatiques, des sarcomes des tissus mous, des cancers de la thyroïde et des mélanomes.

Pour ces chimiothérapies 'palliatives', la question doit être constamment posée de savoir

- si le patient tire un bénéfice : soit en terme de survie, soit en terme de confort,
- et si le bénéfice est nul ou si la toxicité est importante,
- s'il est légitime de poursuivre le traitement.

C. Principe d'action:

Pour mieux comprendre comment atteindre les différents objectifs de traitement et leur difficulté, il est important de voir quels sont les traitements existants de lutte contre les cellules cancéreuses et leurs effets sur le patient. (6)

C.1. Mécanisme d'action:

Le principe d'action des médicaments anticancéreux est essentiellement d'empêcher la phase de croissance logarithmique des cellules cancéreuses. Il s'agit donc d'atteindre les cellules ayant commencé un cycle cellulaire, période durant laquelle une cellule se prépare à subir une mitose (division cellulaire). Ils tuent les cellules cancéreuses en créant des dommages et/ou en interférant avec la synthèse de l'ADN ou en inhibant la division cellulaire de ces cellules cancéreuses.

La chimiothérapie n'est donc pas spécifique d'un type de cellules ou de tissus. Certains tissus sains comme les cellules sanguines, de la muqueuse et de la peau, qui ont aussi un renouvellement rapide, seront atteints par la chimiothérapie de la même façon que les cellules pathologiques et devront donc se régénérer, ce qui signifie que les effets secondaires des chimiothérapies seront importants.

Les agents chimiothérapeutiques sont classés en fonction de leur effet sur le cycle cellulaire et de leur mécanisme d'action. Ainsi, on distingue deux catégories de chimiothérapies : celles qui agissent sur une phase spécifique du cycle cellulaire et qui sont appelées agents spécifiques d'une phase ou agents dépendant du temps et, à l'inverse, les agents qui affectent les cellules à n'importe quelle phase du cycle, appelés agents indépendants d'une phase ou agents dépendant d'une dose.

Si l'on se réfère aux modes d'action des agents chimiothérapeutiques, la plupart des agents ne réaliseront leur effet létal qu'au moment de l'entrée des cellules tumorales dans le cycle cellulaire. Ces traitements sont donc pour la plupart fortement cytotoxiques sur les cellules tumorales à forte croissance, mais faiblement cytotoxiques sur les cellules arrêtées en phase G0 du cycle cellulaire. On se retrouve ainsi devant un paradoxe, il faut administrer une forte dose si l'on veut éliminer toutes les cellules cancéreuses, mais avoir une dose la plus faible possible pour préserver les cellules saines. (6)

C.2. Classification:

Les substances anticancéreuses ont plusieurs cibles possibles, qui peuvent aller du squelette de la cellule au moment où les chromosomes s'orientent lors de la division cellulaires à l'ADN, en passant par l'inhibition des enzymes jusqu'à la synthèse des nucléosides.

On identifie différentes grandes classes de composés chimiothérapeutiques, qui sont résumées dans le Tableau. On se limitera aux chimiothérapies, qui impliquent une reconstitution centralisée à la pharmacie c'est-à-dire les chimiothérapies administrées par voie parentérale. (6)

Tableau 01: Classification et mécanismes d'action des principales chimiothérapies parentérales. (6)

| Classe | Sous-classe | Principe actif DCI | Mécanisme d'action |
|------------------|--|---|--|
| Agents alkylants | Alkyles sulfonates | Busulfan | Espèces alkylantes bifonctionnelles responsables de la formation de ponts entre différents secteurs de l'ADN |
| | Éthylène imine/ Méthyl mélamines | bendamustine | |
| | | Thiothépa | Similaire aux moutardes azotées, provoque une alkylation et une libération de radicaux éthylène imine |
| | Moutarde azotée | cyclophosphamide | Responsable de la formation de ponts entre différents secteurs de l'ADN |
| | | Ifosfamide | |
| | | Melphalan | |
| | Nitrosourée | Carmustine | Alkylant de l'ADN, qui se décompose en plusieurs espèces de carbocation qui causent non seulement une toxicité dirigée directement sur les paires de bases de l'ADN mais aussi une modification covalente des protéines. |
| Triazine | Dacarbazine | Pré-médicament activé dans le foie et par décomposition à la lumière pour donner le cation méthyl diazonium hautement | |

| | | | |
|-----------------|--------------------------------|--------------|---|
| | | | réactif et alkylants |
| | ImidazoTétrazines | Témozolide | Pré-médicament de la dacarbazine spontanément hydrolysée en forme active |
| Antimétabolites | Antagoniste de l'acide folique | Méthotrexate | Inhibe l'enzyme dihydrofolate réductase (DHFR) et diminue la quantité de folates réduits |
| | | Pemetrexed | " Multi-cible" par le fait qu'il inhibe l'activité de plusieurs enzymes, dont la thymidylate synthase (TS), la dihydrofolate réductase, et glycinamide ribonucléotide formyltransférase, affectant ainsi la synthèse à la fois des précurseurs de purine et de pyrimidine |
| | | Pralatrexate | Inhibe l'activité de plusieurs enzymes, dont la dihydrofolate réductase et folylpolyglutamyl synthétase |
| | Analogues de la purine | Clofarabine | Incorporation dans l'ADN sous forme de métabolite triphosphaté |
| | | Fludarabine | Pré-médicament de l'analogue nucléo-sidique F-adénine-arabinoside (F-ara-A) ; déphosphorylé dans le plasma en 2-F-ara-A inactif, il pénètre par transport actif dans les cellules où il est phosphorylé par des kinases en métabolite triphosphaté, 2-F-ara-ATP, lequel inhibe diverses |

| | | | |
|-----------------------|----------------------------|--------------|--|
| | | | enzymes, ce qui conduit à l'arrêt de la synthèse de l'ADN et de l'ARN |
| | Analogues de la pyrimidine | Cytarabine | Bloque la progression des cellules de la phase G1 à S |
| | | Fluorouracil | S'incorpore dans l'ARN, où il interfère avec les fonctions de l'ARN et inhibe la TS |
| | | Gemcitabine | Inhibe la synthèse d'ADN et d'ARN par inhibition de l'enzyme ribonucléotide réductase |
| Agents antimitotiques | Epothylones | Ixabepilone | Agent stabilisateur des microtubules, il se lie directement à la tubuline β |
| | Taxanes | Cabazitaxel | Se fixe à la tubuline et inhibe sa dépolymérisation et la multiplication cellulaire. Il échappe en grande partie à l'action de la glycoprotéine P, PgP, pompe qui chasse les médicaments hors de la cellule et réduit leur efficacité |
| | | Docétaxel | Se fixent sur les tubules et empêchent leur dépolymérisation. De plus, ils favorisent la transformation de la tubuline en microtubules. La persistance des microtubules du fuseau traversant la cellule de part en part l'empêche de se diviser. |
| | | Paclitaxel | |
| | Vinca-alcaloïdes | Vinblastine | Se fixent spécifiquement sur la |

| | | | |
|---------------------------------|---|---------------|---|
| | | Vincristine | <p>tubuline et inhibent sa polymérisation en microtubules.</p> <p>De plus, in vitro, la vinblastine dissout les microtubules. Ils empêchent ainsi la formation du fuseau permettant la migration des chromosomes et bloquent la division cellulaire à l'état de métaphase. En absence de fuseau, les chromosomes se dispersent au hasard à travers le cytoplasme.</p> |
| | | Vinorelbine | |
| | | Vindésine | |
| | | Eribuline | Bloque la polymérisation des microtubules |
| Antibiotiques anti-tumoraux | Anthracyclines | daunorubicine | <p>S'intercalent entre les brins de l'ADN, stabilisent le complexe enzyme topoisomérase II / ADN et hydrolysent à la manière des nucléases l'ADN ; ils peuvent également former des radicaux libres</p> |
| | | Doxorubicine | |
| | | Epirubicine | |
| | | Idarubicine | |
| | | Bléomycine | <p>Chélateur qui se lie à l'ADN et qui, en présence d'un agent réducteur, RSH, d'oxygène et d'un élément fer ou cuivre, provoque la formation de radicaux libres qui altèrent l'ADN ; il inhibe l'ADN et l'ARN polymérase.</p> |
| dactinomycine ou actinomycine D | <p>Comporte un noyau phénoxazone qui s'intercale dans la chaîne de l'ADN et forme un complexe dactinomycine-ADN qui bloque la transcription de l'ADN en</p> | | |

| | | | |
|------------------------------------|--------|--------------|--|
| | | | ARN par l'ARN polymérase, plus sensible à son action que l'ADN polymérase. Elle peut s'intercaler entre les deux chaînes d'ADN sous trois conformations différentes. |
| Agents de déméthylation de l'ADN | | Azacitidine | Inhibe l'ADN méthyltransférase et rentre en compétition pour l'incorporation dans l'ARN |
| | | Décitabine | |
| | | Nélarabine | |
| Inhibiteurs de l'ADN topoisomérase | | Etoposide | Inhibent la topoisomérase I, en se fixant au complexe de clivage formé par la topoisomérase I/ADN, ils inhibent la ligature des fragments d'ADN |
| | | Irinotécan | |
| | | Topotecan | |
| | Enzyme | Asparaginase | Détruit l'asparagine, acide aminé indispensable aux cellules tumorales qui ne la synthétisent pas. |
| Analogues du platine | | Carboplatine | Se fixent essentiellement par leurs atomes de chlore au niveau de l'azote 7 des guanines et forment des ponts entre les deux chaînes d'ADN. |
| | | Cisplatine | |
| | | Oxaliplatine | |

III. Les bonnes pratiques de préparation :

L'ANSM a publié en 2007 un guide comportant les Bonnes Pratiques de Préparation applicables aux officines et aux pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé publique. Elles définissent les modalités de réalisation des préparations pharmaceutiques dans le but de garantir une bonne qualité. Deux chapitres (6 et 7) détaillent ces recommandations. (1)

A.Modalités de préparation des médicaments stériles permettant une protection du patient (chapitre 6 des BPP):

L'objectif de la préparation aseptique est de maintenir la stérilité d'un produit obtenu à partir de composants stériles (matières premières, articles de conditionnement) en utilisant du matériel de préparation stérilisé selon les méthodes décrites à la pharmacopée. Le moyen d'atteindre cet objectif est d'opérer dans des conditions et au sein d'installations conçues pour empêcher la contamination microbienne, c'est-à-dire dans une zone d'atmosphère contrôlée. (1)

A.1. Locaux et équipements:

A.1.1. Définition des zones d'atmosphère contrôlée :

Les zones d'atmosphère contrôlée sont constituées de locaux et/ou d'équipements, dont les qualités microbiologique et particulaire sont maîtrisées.

Les préparations stériles sont réalisées dans des zones d'atmosphère contrôlée, qui sont classées selon leur niveau de contamination. Chaque opération de préparation requiert un niveau approprié de propreté de l'environnement, de façon à réduire le risque de contamination particulaire ou microbienne des matières premières et des préparations terminées. (1)

A.1.2. Zone d'atmosphère contrôlée équipée d'un flux d'air laminaire :

Cette zone d'atmosphère contrôlée est constituée de locaux, dont le renouvellement d'air associé à un système de filtration, haute efficacité pour les particules de l'air (HEPA), permet de répondre aux classes d'empoussièrement. (1)

A.1.3. Isolateur:

Conditions d'accès.

L'entrée dans le local, se fait par un SAS permettant l'accès à l'isolateur situé à l'intérieur de ce local.

Les dispositifs de préparation et l'ensemble du matériel nécessaire à la préparation ou au contrôle dans l'isolateur sont obligatoirement soumis à un cycle de stérilisation. (1)

A.1.4. Nettoyage-Désinfection-Stérilisation:

Le nettoyage, la désinfection et/ou la stérilisation des zones d'atmosphère contrôlée sont essentiels. Une surveillance régulière de ces zones est nécessaire, en vue de détecter tout développement microbien. (1)

A.2. Préparation:

Des précautions sont prises aux différents stades de la préparation pour diminuer les risques de contamination.

Les activités des manipulateurs sont limitées au minimum, tout particulièrement lors des préparations aseptiques. Leurs mouvements ne doivent pas être trop vifs. Ils doivent être mesurés et méthodiques afin d'éviter l'émission de particules et d'organismes.

Les accessoires, les récipients, le matériel ou tout autre article nécessaire, en zone d'atmosphère contrôlée lors des préparations aseptiques, sont stérilisés et y sont introduits dans la zone, selon un système validé de transfert ne permettant pas l'introduction de contaminants. (1)

B.Préparation de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement (chapitre 7 des BPP) :

Selon le NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health), un médicament dangereux, du point de vu professionnel, est une substance qui présente un danger pour le personnel soignant en raison de sa toxicité. Ils sont donc considérés comme dangereux chez l'homme ou l'animal, les médicaments exprimant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : carcinogénicité, tératogénicité, toxicité pour la reproduction, toxicité organique à faible dose, génotoxicité. Les cytostatiques et certains anticorps monoclonaux font partie de ces médicaments dangereux auxquelles s'applique le chapitre 7. (7)

Ainsi le chapitre 7 des BPP de l'ANSM s'applique à la préparation des médicaments anticancéreux.

B.1. Personnel:

Le personnel manipulant des substances dangereuses est qualifié. Il suit une formation initiale et continue spécifique concernant la nature des produits à manipuler, les risques à encourir et les dispositifs de protection adaptés. Cette formation s'applique également au personnel affecté au nettoyage, à l'entretien, au réapprovisionnement de la zone et au transport des déchets.

La protection des femmes enceintes ou allaitantes doit être assurée dans les conditions prévues par le droit du travail.

L'habillement et les équipements sont adaptés à l'usage et au risque potentiel encouru.

A savoir: les gants en nitrile, la surblouse imperméable à manches longues, le masque respiratoire de type FFP2, les lunettes de protection, les sur chaussures et la charlotte. (8)

Une surveillance médicale adaptée et régulière est mise en place, notamment au niveau immunologique, cutané, des muqueuses, des risques d'allergie, des effets embryotoxiques, génotoxiques ou sur la fonction de reproduction.

Les incidents de manipulation lors de la préparation, du contrôle ou de la délivrance de produits à risque font l'objet d'un enregistrement par le médecin du travail et le pharmacien selon une procédure appropriée. Un kit de décontamination et une trousse d'urgence en cas d'accident sont disponibles sur place. (1)

B.2. Locaux:

Les locaux sont dédiés à cette activité de préparation contenant des substances dangereuses, sauf exception justifiée.

Les locaux sont identifiés par une signalisation informative appropriée (pictogrammes avec précautions).

La communication entre les différents locaux se fait par des sas adaptés et des dispositifs audio/visuels appropriés. Il est important que les pièces permettent un contact visuel entre les opérateurs pour faciliter la mise en œuvre de mesures correctives rapides en cas d'incident.

Les mouvements d'entrée et de sortie de matières premières, d'articles de conditionnement, de produits, de matériel et de personnel se font sans remettre en cause la sécurité du dispositif de protection.

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

Toutes les surfaces (murs et sols, plans de travail, etc.) sont conçues pour une parfaite inertie chimique évitant les risques d'adsorption ou de fixation de produits à risque et sont faciles à nettoyer.

Les évacuations d'eau et de fluides disposent de systèmes appropriés pour éviter la contamination de l'environnement. Le système de ventilation des locaux est indépendant et également conçu de façon à éviter la contamination de l'environnement.

Les renouvellements d'air sont suffisants pour éviter la contamination du local de préparation (cf. chapitre 6 "Préparation des médicaments stériles") et l'accumulation de produits toxiques.

Les différentiels de pression des locaux sont à concevoir à la fois pour permettre de garantir la stérilité du produit fini (pour les préparations stériles) et le confinement des contaminants chimiques toxiques.

Une zone de nettoyage du matériel et des équipements est spécialement affectée aux produits à risque. (1)

B.3. Matériel:

Selon les produits et la nature des opérations effectuées, le matériel et les dispositions mis en œuvre sont adaptés aux risques encourus.

Les postes de sécurité microbiologique sont de type vertical. Ils sont dans un environnement adapté pour la réalisation des préparations stériles (cf. chapitre 6 "Préparation des médicaments stériles").

Les enceintes sont conçues pour que les filtres soient remplacés et que la maintenance soit assurée en limitant la contamination. (1)

B.4. Préparation:

Pour l'obtention de préparations de chimiothérapies à faible risque de contamination, différents systèmes de protection adaptée sont utilisés : poste de sécurité microbiologique vertical, isolateur ou tout autre système protégeant les personnes, le produit et l'environnement.

La séparation entre l'opérateur et les produits toxiques est à privilégier pour éliminer les risques de contact. La qualité des gants, seul contact direct entre le produit et l'opérateur, assure une protection maximale.

Les méthodes de nettoyage sont appropriées et validées. (1)

B.5. Conditionnement:

L'intervalle de temps entre le début de la préparation et le conditionnement est le plus court possible. L'emballage secondaire assure la protection de la préparation dans son emballage primaire. La fermeture de chaque emballage est contrôlée. (1)

B.6. Transport des préparations contenant des substances dangereuses:

Les préparations sont transportées, dans des conditions ne présentant aucun risque pour les personnes et l'environnement et dans des conditions maintenant la qualité de la préparation (température, protection contre la lumière si nécessaire...). (1)

B.7. Rejets et déchets:

Des dispositions adaptées sont prises pour éliminer ou traiter les effluents en provenance des locaux de préparation.

Une zone spéciale est prévue pour les vêtements contaminés qui sont nettoyés séparément s'ils ne sont pas à usage unique. Les tenues à usage unique sont recommandées compte tenu des difficultés de validation du nettoyage et de la décontamination chimique nécessaire à une utilisation multiple.

Tous les déchets de produits provenant de la préparation sont disposés dans des récipients spéciaux réservés à cet effet et étiquetés avant d'être éliminés. (1)

B.8. Gestion des anomalies et des réclamations:

Aucune préparation n'est libérée et distribuée avant que le pharmacien en charge de cette libération ait certifié qu'elle répond aux spécifications établies.

Toute préparation non conforme est identifiée, isolée et conservée dans une protection adéquate jusqu'à la détermination de la cause de la non-conformité. Toute anomalie est examinée et enregistrée. Une action corrective est mise en œuvre dans les meilleurs délais. (1)

B.9. Etiquetage des préparations terminées:

L'étiquetage des préparations terminées comporte les recommandations suivantes :

- La dénomination, le nom et l'adresse de la pharmacie à usage intérieur de l'établissement ou de l'officine de pharmacie ayant réalisé la dispensation,
- La désignation du médicament : dénomination de la préparation, sa forme pharmaceutique, sa voie d'administration et son dosage en substance(s) active(s),
- Le numéro d'ordonnancier
- La date limite d'utilisation
- Le mode de conservation spécifique, le cas échéant
- Des indications éventuelles aidant au bon usage de la préparation (posologie, mode d'utilisation, précautions d'emploi, présence d'excipient à effet notoire...). (1)

C. La salle propre et préparation de la chimiothérapie anticancéreuse:

C.1. Définition:

Depuis la parution de la norme NF ISO 14644-1 en 1999, le terme «salle blanche » a été remplacé par le terme de « salle propre » même si l'expression « salle blanche » est encore utilisée. Rappelons la définition d'une « salle propre » suivant la norme NF EN ISO 14 644-1: Salle dans laquelle la concentration en nombre de particules en suspension dans l'air est maîtrisée, construite et utilisée de façon à réduire au minimum l'introduction, la production et la rétention de particules à l'intérieur de la pièce, et où les paramètres relatifs au fonctionnement en condition de propreté, comme par exemple la température, l'humidité et la pression sont maîtrisés comme il convient.

Les salles propres et les environnements maîtrisés apparentés fournissent des moyens pour maîtriser la contamination particulaire de l'air, à des niveaux appropriés pour les activités sensibles à la contamination. (9)

C.2. Historique:

Comme tout élément technique dans notre monde la salle propre et plus généralement les salles à empoussièrement contrôlé ont une histoire, un historique de test, d'avancées significatives mais aussi de désillusions. Les dates importantes dans l'histoire des salles blanches :

- 1855 : Brunel installe un système de ventilation mécanique dans un hôpital afin de gérer le débit d'air « propre » entrant dans la chambre du patient.
- Début 1900 : L'hôpital Royal Victoria est construit avec un système de ventilation. Le résultat est décevant car il y a un réel manque de connaissances techniques.
- 1946 : Bourdillon et Colebrook instaurent les notions de taux de brassage et de cascade de pression.
- 1960 : Le professeur Sir John Charnley met en place un système à flux laminaire avec une vitesse de 0,3 m/s mais seulement au niveau de la zone stérile de la salle d'opération.
- 1962 : Premier article sur la conception des salles propres dans le milieu hospitalier et prise en compte de la personne comme source particulaire.
- 1963 : Première norme sur les salles propres la Fédérale Standard 209.
- 1966 : Sir John Charnley réalise une installation à fort débit d'air mais faible vitesse, de l'ordre de 0,3 m/s. Cette installation permet de diminuer de façon considérable le nombre d'infections.
- 1981 : Norme française AFNOR X44101 pour la définition des classes d'empoussièrement.

Il a fallu près de 100 ans pour que des techniques et une ligne de conduite soient définies pour la mise en œuvre des salles blanches. (9)

C.3. Equipement de préparation de la chimiothérapie:

C.3.1. Equipement de préparation manuel:

C.3.1.1. Poste de sécurité microbiologique (PSM):

C.3.1.1.1. Définition:

Enceintes ventilées destinées à assurer une protection du manipulateur et de l'environnement vis-à-vis des produits toxiques par une ventilation qui s'oppose à leur sortie

vers le manipulateur et une filtration à très haute efficacité (filtre HEPA) de l'air avant son rejet.

Le flux d'air laminaire a été inventé pour éviter la contamination microbienne quand il s'agit de manipulations biologiques ou la protection contre la pollution particulaire.

L'air traverse un Filtre de Haute Efficacité « High Efficiency Particulate Air Filter » (HEPA), puis est diffusé en un flux rectiligne et perpendiculaire à son plan d'émission et au plan de travail dirigé vers l'utilisateur pour protéger la manipulation, ou parallèle à la position du manipulateur pour le protéger également.

Les hottes à flux laminaire sont généralement équipées d'une lampe UV-C à effet germicide pour stériliser le plan de travail et son contenu lorsqu'il n'est pas utilisé. (9)

C.3.1.1.2. Classification des PSM:

Selon la norme EN 12469, il existe trois types de PSM (les PSM I, II, III) qui se différencient par les moyens technologiques mis en œuvre et les niveaux de protection atteints.

- Classe I : hotte aspirante

Enceinte ventilée partiellement ouverte sur le devant (Pas de protection du produit)

- Classe II : hotte à flux laminaire d'air filtré HEPA

Enceinte partiellement ouverte, Ventilation par un flux unidirectionnel descendant (laminaire) d'air filtré.

2types :

- A (rejet dans la pièce)

- B (rejet hors de la pièce)

- Classe III : boîte à gants avec flux d'air filtré HEPA non laminaire

Pas d'ouverture directe, deux manchons terminés par des gants (barrière physique).

Les postes de sécurité microbiologique ne sont pas tous applicable aux cytotoxiques en raison de leurs niveaux de protection seul le PSM type IIB (HFLV) et PSM type III sont utilisées. (9)

a) PSM type IIB :

Les postes de sécurité microbiologique du type II sont des enceintes susceptibles de constituer une base acceptable pour la définition d'un poste de manipulation des cytotoxiques (PSC) tant que la fréquence des manipulations ne justifie pas l'emploi d'un système clos. Ils doivent répondre aux spécifications suivantes :

- Pour assurer simultanément la protection du personnel et de la manipulation, le schéma de leur ventilation doit correspondre à celui des PSM du type II équipés de systèmes de régulation des débits avec alarmes

- Il doit comporter trois filtres à très haute efficacité :

- Le premier, situé juste en aval du plan de travail, limite les volumes pollués et facilite le nettoyage du poste ;

- Le deuxième, situé à l'extraction du PSM, complète l'efficacité de filtration du premier et agit comme sécurité en cas de défaillance de celui-ci ;

- Le troisième, situé au plafond du volume de travail, sert principalement à la filtration de l'air recyclé et agit comme sécurité en cas de défaillance du premier.

- Son plan de travail doit de préférence être plein (non perforé) car il est courant que les manipulations aient lieu sur des surfaces de papier absorbant qui, lorsqu'elles sont de grande dimension, obturent une proportion notable de la surface aspirante des plans de travail perforés.

L'air extrait des PSC dans le laboratoire ne peut être recyclé, et doit être rejeté à l'extérieur du bâtiment, car les polluants gazeux générés par la manipulation posent un problème d'épuration (les polluants doivent être identifiés, avoir un épurateur et un moyen de contrôle adapté pour chacun d'entre eux).(9)

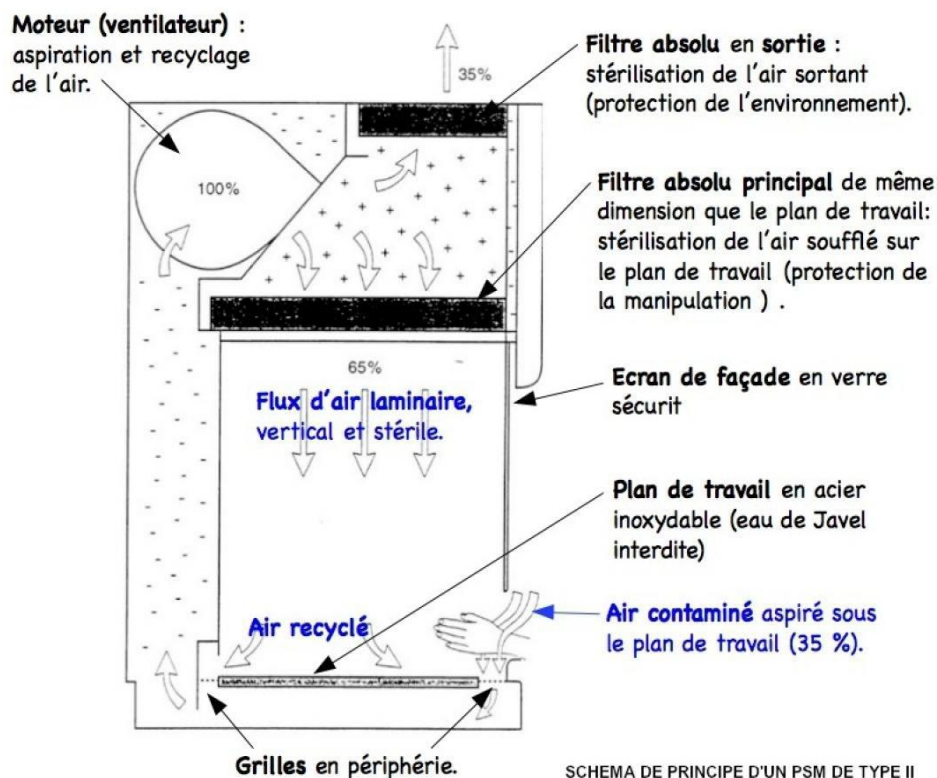


Figure 12 : Schéma de principe d'un PSM de type II. (10)

b) PSM type III :

Le volume de travail en dépression, des PSM de type III, ne comporte pas d'ouverture directe vers le laboratoire ; l'accès à la manipulation est assuré par deux manchons souples terminés par des gants. L'air aspiré dans le laboratoire traverse un filtre à très haute efficacité, circule dans un volume de travail, puis est extrait après une nouvelle filtration à très haute efficacité.

L'absence d'ouverture directe assure un haut niveau de protection de l'opérateur. L'entrée et la sortie du matériel se font généralement grâce à un sas double portes. A la différence de l'isolateur le PSM III n'est pas stérile et n'est pas stérilisé. Il dispose toutefois d'une fenêtre qui peut être ouverte pour des besoins de nettoyage et de décontamination manuelle. Il est une configuration intermédiaire entre un PSM type II et un isolateur. (9)

Les PSM de type III assurent la protection du produit contre les polluants présents dans le laboratoire, mais ils n'assurent pas la protection du produit contre la contamination croisée car l'écoulement de l'air au sein du volume de travail n'est pas unidirectionnel. (11)

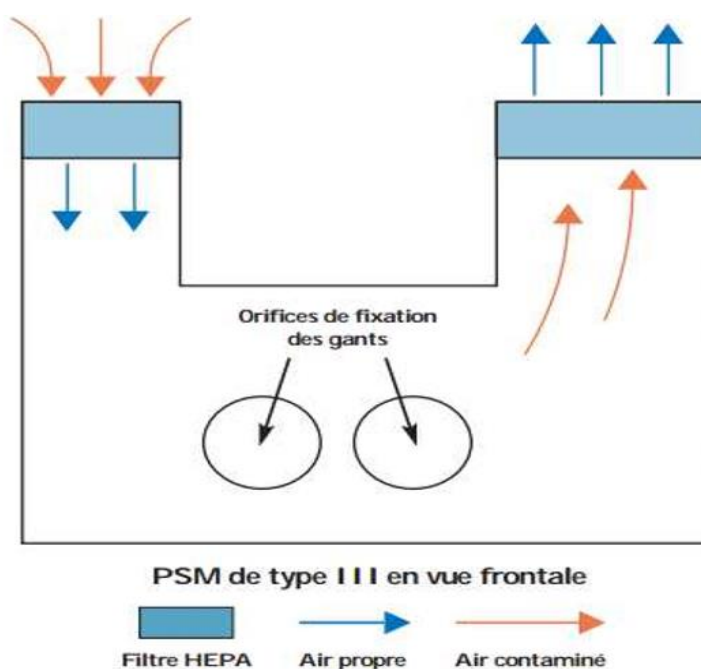


Figure13 : Schéma d'un poste de sécurité microbiologique du type III en vue frontale.

(9)

C.3.1.1.3. Manipulation sous hotte à flux laminaire:

Les conditions requises pour travailler sous hotte à flux laminaire selon les Bonnes Pratiques d'Utilisation :

- Préparation de la hotte :
 - ✓ Remettre la hotte en marche pour une période minimale de 30 minutes avant de la nettoyer et/ou de la désinfecter. Idéalement, la hotte devrait fonctionner 24 heures sur 24.
 - ✓ Désinfecter la surface de tout matériel entrant sous la hotte ;
 - ✓ Placer la poubelle à l'intérieur de la hotte jusqu'à la fin du travail
 - ✓ Déterminer un côté « sale » et un côté « propre » et opérer du « propre » vers «salle » ;
 - ✓ Placer le matériel vers la grille du fond ;
 - ✓ Changer les gants après avoir décontaminer la hotte.
- Préparation de la place de travail sous la hotte
 - ✓ Mise en place préalable du matériel ;
 - ✓ Matériel supplémentaire est stocké en dehors de la hotte ;
 - ✓ Mouvements lents et perpendiculaire à l'axe d'ouverture frontal du poste ;
 - ✓ Eviter tout autre mouvement abrupt dans la salle environnante.
- Méthode de travail
 - ✓ Ajuster la hauteur de la chaise (visage au-dessus de l'ouverture face à la fenêtre ;
 - ✓ Attendre 1 à 2 minutes après l'introduction des mains sous le flux ;
 - ✓ Ne pas coller les bras sur le plancher de la hotte ;
 - ✓ Garder toujours dégagée la grille frontale de reprise ;
 - ✓ Opérer toujours au milieu de la place de travail.
- Emplacement des objets sous « HFLA »
 - ✓ Ne pas mettre les mains entre le produit et l'origine du flux d'air ;
 - ✓ Ne pas coller les bras sur le plancher du HFLA ;
 - ✓ Ne pas pulvériser contre les filtres HEPA ;
 - ✓ Toujours dégager la ventilation ;
 - ✓ Travailler dans la zone de protection optimale ;
 - ✓ Eviter de travailler dans les 10cm des bords ;
 - ✓ Placer les petits flacons du coté filtre HEPA ;
 - ✓ Répartir et espacer les flacons la largeur du flux. (12)

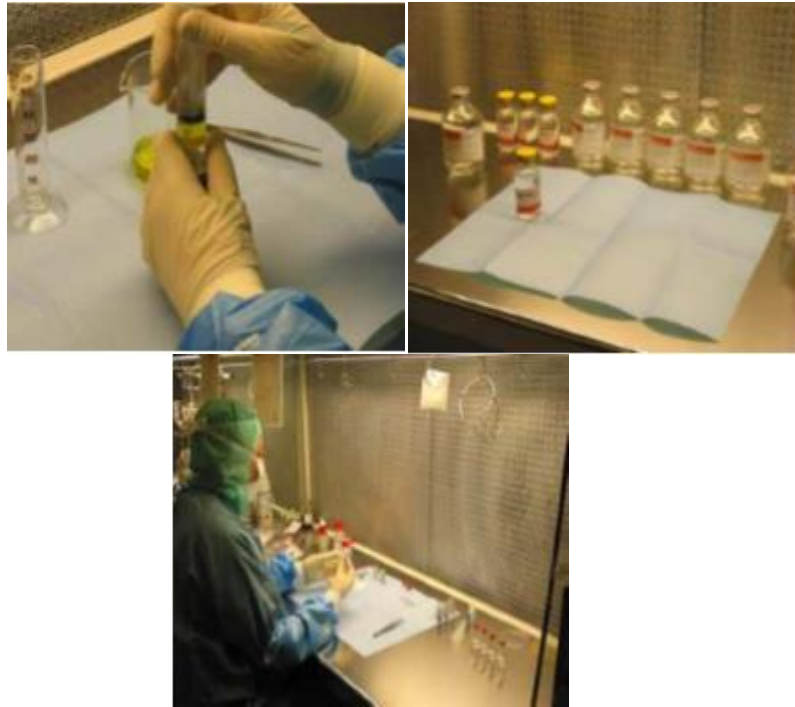


Figure 14 : Emplacement des objets sous hotte a flux d'air laminaire.

C.3.1.2. Isolateur:

C.3.1.2.1. Définition d'un isolateur:

Selon les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP), l'isolateur est une enceinte close qui n'échange pas d'air non filtré ou de contaminants directement avec l'environnement extérieur, et dont les qualités microbiologiques et particulières doivent répondre aux exigences définies par celles-ci. En effet, l'isolateur est un équipement qui emploie des techniques de barrière physique étanche pour effectuer la séparation entre un environnement interne maîtrisé, où est réalisée la préparation, et un environnement extérieur, où se trouve le manipulateur. L'environnement intérieur fait partie des zones à atmosphère contrôlée (ZAC) et doit répondre aux contraintes de la classe A. L'isolateur est constitué principalement d'une ou plusieurs enceintes dont un système de décontamination et un ou plusieurs systèmes de transfert avec l'extérieur, permettant de maîtriser les flux entrants et sortants. La mise en œuvre de ces mesures de protection permet donc de protéger le produit fini d'une contamination microbiologique et l'environnement externe d'une contamination chimique. Les autres avantages à l'utilisation d'un isolateur pouvant être cités, sont : un environnement environnant moins exigeant, une réduction des coûts énergétiques, une optimisation des coûts des médicaments grâce à la gestion des reliquats, une gestion des déchets sécurisée et une conception modulaire. Ce concept d'isotechnie associe les notions de confinement (étanchéité), de traitement de l'air, de stérilisation de surface et de transfert. (9)(13)

C.3.1.2.2. Surpression/ dépression:

Il existe des isolateurs en surpression et d'autre en dépression par rapport à la pression de la salle.

La surpression ou la dépression de l'enceinte de l'isolateur est assurée par un système de ventilation autonome destiné à renouveler et à préserver la qualité de l'air, et pourvu de filtres HEPA en amont et en aval. Les BPP mentionnent que « les isolateurs permettant de préparer des médicaments stériles sont essentiellement en pression positive (surpression) par rapport à l'environnement externe, sauf dans les cas des préparations des médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement ».

Le cas des médicaments cytotoxiques est donc complexe : il s'agit de substances dangereuses mais également de médicaments stériles. Les deux options sont retrouvées au sein des URC, mais suivant l'option retenue, le classement de la ZAC dans laquelle se trouve l'isolateur sera différent. En effet, pour un isolateur en dépression, l'exigence de qualité particulière sera plus élevée que pour un isolateur en surpression. Les BPP exigent une ZAC de classe C pour un isolateur en dépression, alors qu'une classe D suffit dans le cas d'une enceinte placée en surpression. La zone de préparation elle-même, c'est-à-dire l'enceinte de l'isolateur, doit être une classe A dans les deux cas. (9)

C.3.1.2.3. Fonctions d'un isolateur:

C.3.1.2.3.1. La barrière de confinement:

Elle sépare l'environnement confiné, situé au plus près du produit, de l'ambiance naturelle. Elle peut être fabriquée en matériaux souples (films de polychlorure de vinyle) ou rigides (panneaux en polyméthacrylate de méthyle ou en verre, tôles d'acier inoxydable) qui seront choisis en fonction de différents critères, tels que leur facilité de nettoyage, leur résistance aux corrosions par les éléments internes ou environnants, leur résistance mécanique, leur compatibilité chimique avec les produits manipulés à l'intérieur et à l'extérieur de l'isolateur (pour éviter les risques d'adsorption ou de fixation des produits à risque), leur capacité à ne pas générer d'électricité statique, notamment pour la manipulation des poudres, et enfin leur prix. (9)

C.3.1.2.3.2. La ventilation contrôlée :

L'isolateur est équipé d'un système de ventilation autonome destiné à renouveler et à préserver la qualité de l'air. Le flux d'air, à l'intérieur de l'isolateur, peut être unidirectionnel ou, le plus souvent, non-unidirectionnel (turbulent). Des filtres à haute efficacité pour les particules de l'air (HEPA, H14, etc.) sont présents en amont et en aval du circuit de

ventilation ainsi que des préfiltres en amont de l'enceinte pour éviter la saturation de ces filtres absolus.

L'air peut provenir de l'extérieur, à condition que température et hygrométrie soient maîtrisées, ou de l'intérieur de la zone à atmosphère contrôlée. Ce système de ventilation permet de placer l'isolateur en surpression (protection de la préparation) ou en dépression (protection du manipulateur) selon les objectifs de protection fixés et la nature des produits manipulés. La maîtrise des pressions est le facteur clé pour assurer le confinement de l'air.

Les renouvellements d'air dans l'isolateur doivent être suffisants pour éviter la contamination du local de préparation et l'accumulation de produits toxiques. L'air interne de l'isolateur ainsi que les vapeurs d'agent stérilisant doivent obligatoirement faire l'objet d'une évacuation vers l'extérieur du bâtiment dans le respect des règles de protection de l'environnement.

Un système d'extraction externe au système de ventilation propre de l'isolateur peut être ajouté afin de garantir une stabilité des pressions et d'optimiser l'extraction. (9)

C.3.1.2.3.3. La stérilisation de l'air et des surfaces:

Un système annexe à l'isolateur permet, d'une part, de stériliser l'ambiance interne du confinement (l'air, les surfaces et les parois de l'isolateur) et d'autre part, le matériel permettant les préparations (sas de décontamination). Ce sas comprend alors, comme l'isolateur de travail, un double système de filtration amont-aval et bénéficie d'une ventilation autonome. La communication avec l'enceinte de préparation est réalisée par un dispositif étanche. La stérilisation fonctionne en général par nébulisation ou évaporation d'un agent chimique sous forme gazeuse, qui reste au contact pendant un temps validé. L'agent stérilisant est ensuite évacué du confinement par le système de ventilation et remplacé par de l'air filtré. Ce procédé de décontamination dépend de plusieurs paramètres : volume à stériliser, matière plastique des emballages, appareil de production des vapeurs, température, hygrométrie, temps d'exposition, qualité de l'air et des filtres HEPA utilisés. Le volume de la charge doit être défini lors de la qualification du sas réalisée selon la charge « type » d'un fonctionnement normal. Le système de stérilisation dépend également du choix d'un stockage interne dans l'isolateur ou d'un travail en flux tendu impactant la fréquence et la durée des sas de décontamination ainsi que le volume de charge nécessaire.

Dans ce cas l'opération de stérilisation ne peut être dissociée de la production. (9)

C.3.1.2.3.4. L'ergonomie des dispositifs de transfert :

Une ergonomie adaptée est essentielle pour permettre une utilisation confortable et sans risque de l'isolateur. Les interventions des opérateurs à l'intérieur de l'enceinte de confinement sont réalisées par l'intermédiaire de «gants montésou » intégrés sur manchettes,

sur demi-scaphandres ou sur scaphandres. Ces systèmes qui s'interfacent de manière étanche sur les parois des isolateurs, permettent à l'opérateur de travailler sur le produit tout en restant à l'extérieur de la zone confinée. Les aspects ergonomiques à prendre en compte pour la conception d'un isolateur sont une bonne connaissance de toutes les opérations à effectuer, la définition précise des éléments et produits à entrer et sortir de l'isolateur ainsi que de leurs différents cheminements, l'agencement intérieur (étagères, barres et crochets supports, etc.), et enfin le type, la position des systèmes d'évacuation et de récupération des déchets. (9)



Figure15 : Manchettes d'un isolateur.

C.3.1.2.3.5. Les transferts:

L'une des plus importantes difficultés du traitement des produits stériles est de les introduire, ainsi que leurs emballages dans les enceintes de confinement en maintenant leur qualité microbiologique et sans les contaminer.

Il existe différents systèmes :

- ✓ Les systèmes polyvalents entrée/sortie des produits :

Le système double porte de transfert étanche (DPTE) permet la communication de deux enceintes stériles grâce à quatre éléments qui agissent par recouvrement mutuel de surface garantissant l'étanchéité. Le système est constitué d'une partie rigide permettant la mise en place d'un sac prérétilisé et d'une partie souple ou rigide sur laquelle sont montés deux mini-filtres HEPA permettant la stérilisation du conteneur.

Le système est composé d'une partie fixe montée sur la paroi de l'isolateur et d'une partie mobile (conteneur à usage unique stérile prolongé par une gaine en polyéthylène) renfermant les produits à entrer. Le conteneur autoclavable, principalement utilisé pour l'entrée de matériel dans l'isolateur avec stérilisation préalable dans un autoclave est muni sur

la face postérieure d'un filtre hydrophobe et sa connexion à l'isolateur se fait par l'intermédiaire d'une porte DPTE.

Le conteneur d'urgence composé d'une porte DPTE permettant sa connexion à l'isolateur, d'une cape en PVC munie de deux mini filtres HEPA (entrée/sortie) permettant sa stérilisation et d'une grille en inox pour la disposition des produits. Ce conteneur permet de répondre à des besoins urgents en produits avec un temps de stérilisation court et non stables à l'autoclave.

✓ Les systèmes spécifiques de sortie des préparations et/ou déchets :

- Pour la sortie des préparations et des déchets certains dispositifs sont proposés pour permettre une sortie en système clos (systèmes Tubing et Biosafe) permettant d'associer l'opération de sortie à celle du conditionnement. D'autres systèmes qualifiés de dynamique assurent uniquement la sortie. Le système Tubing, est composé de 40 mètres de gaine polyéthylène transparente radiostérilisée, montée sur un ensemble goulotte-DPTE. Ce système est non réutilisable et permet la sortie de 200 à 250 poches.

- Le système de sortie dynamique, possède un ventilateur d'entrée d'air, une entrée d'agent stérilisant, d'un filtre HEPA et de deux tubes en PMMA assemblés collés à 65° formant un toboggan pour la sortie des préparations. Ce système peut être en dépression ou en surpression, la cascade de pression étant primordiale afin de maintenir le confinement.

De plus, un temps de latence doit être respecté entre les ouvertures du système. (9)



Figure 16 : Isolateur de transfert. (13)

C.3.2. Equipement de préparation semi-automatique:

L'équipement de préparation de cytotoxique semi-automatique est adapté pour certaines pharmacies avec au moins de 20.000 préparations par an. La machine augmente la productivité et optimise la qualité du produit.

La machine a été développée par des experts pour répondre aux besoins spécifiques des pharmaciens dans la production de la médication personnalisée dans les pharmacies hospitalières et les unités de reconstitution.

Elle est entièrement contrôlée par l'ordinateur durant les opérations, ce qui permet à l'opérateur d'être disponible pour d'autres tâches ou pour préparer la production suivante. Le temps de l'opérateur est ainsi efficacement utilisé.

«Le nettoyage n'est pas pris en charge par l'automate, son environnement numérique avec commande de la machine est non « intégré » dans le carter, les préparations ne sont disponibles qu'une fois le cycle terminé et quant à la manipulation des produits finis : il reste au manipulateur à conditionner et étiqueter la préparation. »

Les facteurs critiques de sécurité tels que la précision du remplissage, la précision des déplacements, la stérilité, le contrôle de contamination et l'intégrité du produit ont tous été testés selon les normes des BPF et approuvés de manière pratique dans les Centres de Préparation de Fresenius Kabi.

▪ Caractéristique

- Distribution contrôlée par gravimétrie.
- Enregistrement électronique de chaque étape de la production.
- Le contact minimal entre les poches et les flacons réduit le risque de contamination.

- Peut-être interfacé avec les systèmes informatiques de la pharmacie.
- Dosage précis.
- Les doses sont réalisées avec la présence des tubulures.
- Possibilité de retirer du fluide de la poche pour avoir des volumes spécifiques.
- Commande de puce RFID pour assurer la bonne solution et le bon contenant.
- Accès facile pour le nettoyage et la maintenance.

▪ Economie

- Augmentation de la productivité du pharmacien.
- Gestion des reliquats par le logiciel pour une réutilisation postérieure.
- Nécessite peu de dispositifs de transfert à coût élevé.
- Moins de coûts d'élimination des déchets grâce à la diminution des dispositifs.
- Utilise les équipements de la salle blanche de manière plus efficace.

➤ Réduit le risque de blessures ou d'exposition au cytotoxiques pour le personnel.

▪ Cahier des charges

➤ Capacité de production de plus de 35 unités par heure (dépend de la complexité de la solution).

➤ Maximum de 16 préparations par cycle de production.

➤ Adaptable à un isolateur.

➤ Simple et rapide à installer et démarrer la production.

➤ S'adapte à n'importe quelle salle blanche normale.

➤ Utilise des prises de courant standards.

➤ Peu de chaleur générée. (9)



Figure 17 : Equipement de préparation de cytotoxique semi-automatique.

C.3.3. Equipement de préparation automatique:

Robot pour la préparation aseptique des cytotoxiques. Processus d'intégration d'un automate dans une unité de préparation des anticancéreux.

L'implantation de l'automate dans son environnement a amorcé les phases de qualifications de performance portant sur :

➤ La précision des prélèvements,

➤ La sécurité du contrôle gravimétrique et la corrélation avec les contrôles analytiques,

- Le paramétrage des produits et la fiabilité du contrôle par caméra,
- L'absence de contamination microbiologique par media fill test et la mise en place des contrôles microbiologiques environnementaux,
- La qualité de la gestion informatique des dysfonctionnements et son impact sur la productivité. (9)

C.4. Classification des ZAC:

C.4.1. Traitement de l'air:

C.4.1.1. La filtration de l'air:

La filtration assure la bonne qualité de l'air introduit dans la salle ou rejeté à l'extérieur (cas des locaux confinés).

Le premier organe de filtration dans une installation de ventilation d'une salle propre est évidemment la centrale de traitement d'air. Cet équipement contient en général plusieurs étapes de filtration.

En règle générale, de l'air neuf est aspiré par la centrale de traitement d'air afin de maintenir un taux de renouvellement d'air hygiénique et/ou une surpression dans les salles blanches.

Cet air extérieur est bien plus pollué que l'air recyclé, c'est pourquoi il faut un filtre à poches après le caisson de mélange air neuf / air recyclé, cela peut être un F5.

Ensuite, l'air est mis sous de bonnes conditions, il est prévu une batterie de froid pour la climatisation, une batterie de chauffage et fréquemment une zone d'humidification à vapeur.

Le ventilateur est placé à l'aval de ces éléments afin de favoriser le mélange d'air. Un silencieux est prévu afin de limiter la nuisance sonore du ventilateur.

Vient enfin le caisson pour la filtration terminale. Cette filtration dépend évidemment des objectifs à atteindre en terme particulière. (9)(13)

C.4.1.2. Le taux de brassage:

Le taux de brassage est le rapport entre le débit d'air soufflé et le volume de la zone considérée. En salle propre, il est très largement supérieur aux taux généralement utilisés en climatisation de confort. Il agit par dilution et permet de réduire la concentration des contaminants. (9)(13)

C.4.1.3. La diffusion d'air:

Le choix d'une bonne diffusion d'air permet d'assurer l'évacuation correcte de la contamination. Elle permet également de s'affranchir de phénomènes indésirables comme les transferts d'air pollué vers la zone sensible. (9)(13)

Deux types de flux d'air ont une définition normalisée (NF EN ISO 14644-6) :

- Flux d'air non unidirectionnel (Généralement utilisé pour les ISO 8 à ISO 6) :

Régime de distribution d'air où l'air soufflé dans la zone propre se mélange à l'air déjà présent au moyen de l'induction. Le flux non unidirectionnel est également qualifié de turbulent.

- Flux d'air unidirectionnel (Généralement utilisé pour les ISO 5 et moins):

Flux d'air maîtrisé traversant l'ensemble d'un plan de coupe d'une zone propre, possédant une vitesse régulière et des filets à peu près parallèles. Le flux unidirectionnel est communément appelé laminaire.

C.4.1.4. Les cascades de pression:

Les cascades de pression évitent les introductions d'air non filtré (en provenance de l'extérieur) dans la salle propre. Très souvent, un minimum de 15 Pa de surpression doit être maintenu entre les différents locaux adjacents, depuis le plus propre jusqu'au "moins propre", et ce, quel que soit le niveau d'étanchéité de l'enceinte. A l'inverse, les zones confinées doivent être maintenues en dépression. (9)(13)

C.4.2. Contrôle de l'air:

En complément à son rôle de décontamination, le traitement de l'air devra assurer le maintien de la température et de l'hygrométrie du milieu, quels que soient les apports ou les déperditions des parois (par conduction ou ensoleillement), les apports de chaleur (sensible et/ou latente) générés par les occupants, la fabrication, l'éclairage ou, encore, les apports ou déperditions liés aux caractéristiques physiques de l'air extérieur (température, hygrométrie). Ces conditions réunies déterminent, en fonction de l'écart de température entre soufflage et ambiance, un débit d'air minimal de soufflage, à comparer à celui déterminé pour la classe d'empoussièrement retenue. (9)(13)

C.4.2.1. Classe des ZAC:

C.4.2.1.1. Classe ISO:

Les salles blanches sont classées en fonction de la propreté de leur air.

L'Organisation internationale de normalisation (ISO) a publié plusieurs normes à ce sujet. La classification particulière est déterminée à partir de 3 paramètres :

- Taille des particules considérées (D° 5 entre 0.1 et 0.5 μm)

Si 2 tailles considérées : $D_2 \geq 1.5 D_1$

- Etat d'occupation de la zone : 3 états sont définie dans la norme

Après construction : lorsque les installations sont terminées et que tous les services sont raccordés et fonctionnent, mais aucun équipement de production, matériau ou employé n'est présent.

Au repos : lorsque les installations sont terminées et que les équipements sont installés et fonctionnent de la manière convenue avec le fournisseur, mais aucun employé n'est présent.

En activité : lorsque les installations fonctionnent comme prévu, et que le nombre d'employés stipulé est présent et travaille de la manière convenue. (14)(15)

- Numéro de classification : N (compris entre 1 et 9)

$N \neq \text{entier} \Rightarrow$ classes intermédiaires entre 1.1 et 8.9

La classification particulière est basée sur une concentration maximale admissible de particules :

$$C_n = 10^N \times (0.1/D)^{2.08}$$

C_n : Concentration maximale admissible pour des particules dont le diamètre est $\geq D$ (exprimée en particule par mètre d'air et arrondie au nombre entier le plus proche).

Tableau 02 : Classes particulières suivant NF EN ISO 14644-1.

ISO 14644-1 : classes de propreté particulière de l'air pour les salles blanches et les zones propres. (14).

| | $\geq 0.1\mu\text{m}$ | $\geq 0.2\mu\text{m}$ | $\geq 0.3\mu\text{m}$ | $\geq 0.5\mu\text{m}$ | $\geq 1.0\mu\text{m}$ | $\geq 5.0\mu\text{m}$ |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Classe ISO1 | 10 | 2 | | | | |
| Classe ISO2 | | 24 | 10 | 4 | | |
| Classe ISO3 | 1,000 | 237 | 102 | 35 | 8 | |
| Classe ISO4 | 10,000 | 2,370 | 1,020 | 352 | 83 | |
| Classe ISO5 | 100,000 | 23,700 | 10,200 | 3,520 | 832 | 29 |
| Classe ISO6 | 1, 000,000 | 237,000 | 102,000 | 35,200 | 8,320 | 293 |
| Classe ISO7 | | | | 352,000 | 83,200 | 2,930 |
| Classe ISO8 | | | | 3, 520,000 | 832,000 | 29,300 |
| Classe ISO9 | | | | 35, 200,000 | 8, 320,000 | 293,000 |

C.4.2.1.2. Classification des ZAC selon les BPF:

En complément aux classes d'empoussièrement définies les normes ISO, il existe des recommandations spécifiques à certaines industries, qui permettent de quantifier la biocontamination. Cela concerne tout particulièrement le domaine pharmaceutique, où les bonnes pratiques de fabrication (BPF) s'appliquent de façon quasi impérative pour fixer les seuils maximaux de contaminants et de microorganismes par unité de volume d'air. (9)(13)

Tableau 03: Limite de la contamination particulaire.

| Classe | Au repos | | En activité | |
|----------|--|-------|-------------|-------|
| | Nombre maximal de particules autorisées par m ³ de taille égale ou supérieure à | | | |
| | 0.5 | 5 | 0.5 | 5 |
| A | 3500 | 0 | 3500 | 0 |
| B | 3500 | 0 | 35000 | 2000 |
| C | 3500 | 2000 | 3500000 | 20000 |
| D | 3500000 | 20000 | - | - |

Tableau 04: Limite de la contamination microbiologique.

| Classe | Echantillon d'air UFC/m ³ | Boîte de pétri (diam : 90mm) UFC/4 heures | Géloses de contact (diam 55mm) UFC/plaque | de Empreinte de gant (5doigts) UFC/gant |
|----------|--------------------------------------|---|---|---|
| A | <1 | <1 | <1 | <1 |
| B | 10 | 5 | 5 | 1 |
| C | 100 | 50 | 25 | - |
| D | 200 | 100 | 50 | - |

Tableau 05: Equivalence de classification BPF-ISO.

| Classe | Equivalent ISO au repos | Equivalent ISO en activité |
|----------|-------------------------|----------------------------|
| A | ISO4.8 | ISO5 |
| B | ISO5 | ISO7 |
| C | ISO7 | ISO8 |
| D | ISO8 | NA |

C.5. Règles de travail dans les ZAC:

C.5.1. Qualification du personnel:

La formation et la qualification du personnel est un critère important de l'assurance de la qualité du processus de production. Tenus de s'adapter en permanence aux exigences et conditions de fonctionnement propres aux salles propres, les nouveaux employés comme ceux travaillant déjà dans de tels locaux doivent être régulièrement formés en la matière.

La formation ne doit pas se limiter à une simple répétition des contenus de travail et consignes de comportement spécifiques, elle doit également transmettre et actualiser des connaissances spécifiques. (9)(13)

La formation doit englober :

- Hygiène ;
- Bases de microbiologie ;
- Sources de contamination et contamination croisée ;
- Mesures d'accompagnement pour éviter la contamination ;
- Mesures de nettoyage et de désinfection ;
- Protection de la peau ;
- Sécurité ;
- Procédures d'habillage/entrée et sortie de sas ;
- Formation aux vêtements de salle blanche.

C.5.2. Lavage et désinfection des mains:

Trois techniques de lavage :

- Lavage simple.
- Lavage antiseptique ou hygiénique.
- Lavage chirurgical.

Tableau 06: comparaison entre les techniques de lavages des mains. (9)

| Technique | Durée | Produits | But |
|--|---|-------------------------|---|
| Lavage simple | 30s (moitié, savonnage, moitié rinçage) | savon ordinaire | réduire la flore transitoire |
| Lavage antiseptique ou hygiénique | 1 minute (moitié savonnage, moitié rinçage) | Avec savon antiseptique | -supprimer la flore transitoire -réduire la flore spécifique |
| Lavage chirurgical | 2 fois 3 minutes ou au minimum 5 minutes | Avec savon antiseptique | -supprimer la flore transitoire -Supprimer la flore résidente le temps de l'intervention |

C.5.3. Règles d'habillement en ZAC:

L'habillement du personnel suit des instructions détaillées dans des procédures défini selon le type de zone à atmosphère contrôlé. (1), (8)

Tableau 07:Règles d’habillement en selon le type de ZAC.

| Classe | Cheveux | Visage | Mains | Vêtements | Chaussures |
|--------|--|--|---|--|---|
| A/B | Cagoule enfermant totalement la chevelure, reprise dans le col de la veste | Masque respiratoire usage unique (type FFP2 ou FFP3) Couvre barbe s’il y a lieu | Gants stériles non poudrés, en caoutchouc ou plastique, passant pardessus les manches | Vêtement protecteur propre et stérile Tissu ne libérant pratiquement ni fibres ni particules, et ne retenant pas les particules émises par l’opérateur | Bottes stériles recouvrant le bas du pantalon |
| C | Charlotte | Couvre barbe s’il y a lieu | | Vêtement protecteur adapté, serré aux poignets et à col montant Tissu ne libérant pratiquement ni fibres ni particules | Chaussures ou couvre chaussures adaptés |
| D | Charlotte | Couvre barbe s’il y a lieu | | Vêtement protecteur normal | Chaussures ou couvre chaussures adaptés |

Changement de gants selon l’équipement

• HFLA horizontal :

✓ Changement de gants chaque heure.

- PSM II (Toxiques)

- ✓ Epaisseur >0.2 mm, non poudré, nitrile ou latex ;
- ✓ Changer immédiatement en cas de giclures (Toxiques) ;
- ✓ Changer après manipulations de produits lipophiles ;
- ✓ Changer toutes les 30 minutes (SUVA : Cytostatiques).

- PSM III (Toxiques)

- ✓ Changer les gants de l'isolateur une fois par jour ;
- ✓ Changer les sous-gants à chaque entrée (1-1,5 heures).

- Isolateurs

- ✓ Changement de sur-gants chaque heure. (9)

Les vêtements interdits

- Les vêtements pelucheux en raison des fibres qu'ils peuvent dégager (même avec une combinaison pardessus) ;

- Les shorts et sandales par mesure de sécurité contre les éclaboussures de produits chimiques. Le port de pantalons longs et de chaussures fermées à talons plats est requis;

- Le maquillage en raison des risques de contamination des procédés ;

- Les verres de contacts, ceux-ci pouvant absorber des vapeurs de solvants et se "souder" à la cornée. (16)

C.5.4. Règles d'hygiène:

- Travailler calmement ;

- Faire preuve de convivialité ;

- Être attentif à la présence de collègues qui travaillent près de vous, surtout lors de manipulations de produits dangereux ou d'échantillons fragiles ;

- Ne pas éparpiller ses affaires, et les ranger une fois le travail terminé ;

- Ne pas encombrer les plans de travail ;

- Ne pas manger et boire en salle propre ;

- Ne pas poser un objet à terre s'il doit être posé ensuite sur un plan de travail ;

- Ne pas se toucher le visage ou la peau avec les gants : c'est votre protection et celle de votre échantillon ;

- Si vous êtes malade (tout style), NE PAS ENTRER en salle blanche, il y va de votre sécurité ainsi que celle de vos collègues ;

- Ne pas utiliser crayons à mine de plomb. (9)

C.5.5. Bonne pratique de manipulation:

- Rédaction de Standard, Mode opératoire d'équipement (MOE), protocoles, etc.
- Introduire une quantité minimale de matériel ;
- Limiter les mouvements au maximum ;
- Laisser les mains sous le flux ;
- Importance de l'emplacement des objets sous le flux ;
- Valider le processus de travail ;
- Changement de gants au minimum une fois par heure ;
- Fonctionnement de l'équipement :
 - ✓ L'équipement doit fonctionner en permanence
 - ✓ En cas d'arrêt, après remise en marche, attendre minimum 20 à 30 minutes (selon recommandations du fournisseur) avant de commencer à travailler
 - ✓ Avant l'utilisation, toutes les surfaces internes doivent être nettoyées avec une solution alcoolique stérile et un chiffon ne libérant pas de particules
 - ✓ Ne jamais toucher le filtre HEPA et ne pas vaporiser de solution désinfectante sur ces filtres : o Filtre HEPA mouillé = Filtre inefficace. (9)

C.5.6. Nettoyage et entretien:

La salle propre est une pièce stratégique pour les PUI son nettoyage est un élément essentiel pour garantir la salubrité des préparations réalisés.


Selon les BPP « - Le nettoyage, la désinfection et/ou la stérilisation des zones d'atmosphère contrôlée sont essentiels.

- Les zones sont nettoyées de façon approfondie, conformément à une procédure validée.

- L'aérosolisation de solutions désinfectantes permet de diminuer la contamination microbienne dans les zones d'atmosphère contrôlée. Le choix de ces solutions est validé.

- L'utilisation d'un agent stérilisant par vaporisation dans l'isolateur et ses annexes est obligatoire. » (1)

Le CCLIN présente (17):

 Exemple de planning de nettoyage des différentes zones d'une unité de reconstitution centralisée :

- Quotidien :

Tableau 08: Exemple de planning de nettoyage des différentes zones d'une unité de reconstitution centralisée

| Avant l'activité de reconstitution | Après l'activité de reconstitution |
|---|--|
| Essuyage humide des surfaces horizontales | <ul style="list-style-type: none"> • Evacuation du linge et des déchets (plus si nécessaire). • Nettoyage et désinfection extérieurs du mobilier. • Poste de lavage des mains avec les accessoires : nettoyage et désinfection • Essuyage humide des surfaces horizontales (et murs si projection) • Balayage humide et lavage des sols |

- Hebdomadaire :

- ✓ Nettoyage et désinfection du réfrigérateur ;
- ✓ Désinfection par pulvérisation dirigée ;
- ✓ Nettoyage des bouches de ventilation.

- Mensuelle :

- ✓ Nettoyage des murs ;
- ✓ Nettoyage et désinfection de l'intérieur du mobilier ;
- ✓ Suivant le type de sol, procéder à un décapage.

- ✚ Exemple de planning de nettoyage Hottes à flux d'air laminaire

Tableau 09: Exemple de planning de nettoyage Hottes à flux d'air laminaire.

| Avant l'activité de reconstitution | après l'activité de reconstitution | Une fois par semaine |
|---|---|---|
| Essuyage humide avec un détergent - désinfectant du plan de travail et des parois | Essuyage humide avec un détergent - désinfectant du plan de travail et des parois après la mise en veille de la hotte | Désinfection par pulvérisation avec un spray dirigé à l'intérieur de la hotte |

- Ne jamais éteindre le ventilateur.
- Rincer le produit détergent - désinfectant avec de l'eau distillée.
- Ne pas mouiller le filtre HEPA pendant le nettoyage du panneau de protection.
- Ne pas nettoyer le panneau de protection avec pulvérisation dirigée.
- Les parties démontables de la hotte sont nettoyées à l'intérieur de la hotte.

Pour les hottes où l'air est remis en circulation, les nettoyants contenant l'ammonium quaternaire doivent être utilisés avec précaution car risque d'accumulation et la vaporisation d'un aérosol à l'intérieur de la hotte risque de perturber l'air de confinement protecteur, endommager le filtre HEPA et provoquer une accumulation du gaz propulseur créant un risque d'incendie ou d'explosion.



Exemple de planning de nettoyage pour isolateurs

Tableau 10: Exemple de planning de nettoyage pour isolateurs.

| Opérations | Fréquences |
|--------------------------|--|
| Nettoyage de l'isolateur | En fin de journée Essuyage humide des surfaces avec une chiffonnette imprégnée de détergent-désinfectant Désinfection de l'intérieur avec de l'acide peracétique |
| Stérilisation générale | Rythme à adapter en fonction de la structure et selon les recommandations du fabricant |
| Nettoyage pré-filtre(s) | 1 fois / mois : eau distillée |
| Sas de transfert | Rythme à adapter en fonction de la structure et selon les recommandations du fabricant |

Les méthodes d'entretien proposées par le CCLIN :

➤ Pour les sols

- Le balayage humide avant le lavage des sols ;
- Le balayage à sec est proscrit car il entraîne la remise en suspension des poussières.
- L'utilisation d'un aspirateur (non pourvu d'un filtre absolu) est, lui aussi, proscrit à cause des turbulences aériennes qu'il entraîne.

➤ Pour les surfaces

- La technique d'essuyage humide est réalisée avec une chiffonnette imprégnée de détergent – désinfectant.

C.6. Contrôles de la salle propre:

C.6.1. Contamination:

D'après la norme ISO 14644-6, un contaminant est une « entité particulière, moléculaire, non particulière ou biologique susceptible de produire un effet indésirable sur le produit ou le procédé ».

La contamination est le processus qui entraîne la présence de contaminants sur une personne, sur une surface, dans un espace protégé ou un fluide. Par extension, ce terme est aussi utilisé pour désigner la présence de contaminants.

- L'humain : première source de contamination.

Le personnel fait partie des éléments qui ne sont ni « stérilisables », ni « désinfectables » pour rentrer en ZAC. De plus, par les nombreux déplacements et contacts avec la quasi-totalité des surfaces de la zone, il va constituer la première source de contamination. Il est considéré dans les installations classiques de productions (hors isolateur), que 70% des problèmes de contamination sont liés au personnel. (9)(13)

- Le milieu : comprend l'air ambiant, les surfaces, les zones sales adjacentes aux salles propres.

- Les matières, tant solides, liquides que gazeuses, peuvent être sources de contamination. Par exemple, l'eau peut être un vecteur et un milieu de prolifération de micro-organismes.

- Le matériel n'est pas une source directe de contamination, mais il peut être contaminé par un mauvais nettoyage par exemple. Les méthodes regroupent tout ce qui est production, maintenance, nettoyage, transfert.

Si ces méthodes ne sont pas adaptées ou pas suivies, elles peuvent être sources de contamination. (9)

C.6.1.1. Contamination microbiologique:

Cette contamination englobe la contamination par l'ensemble des microorganismes vivants tels que les levures, moisissures, bactéries et virus. On parle également de biocontamination.

Les micro-organismes peuvent être fixés sur des particules ou sur les surfaces, et dans des conditions favorables de température, pH, hygrométrie, ressources nutritives, s'organisent en biofilm (à l'exception des virus).

- Représentation de la quantité de bactérie que peut émettre un être humain :

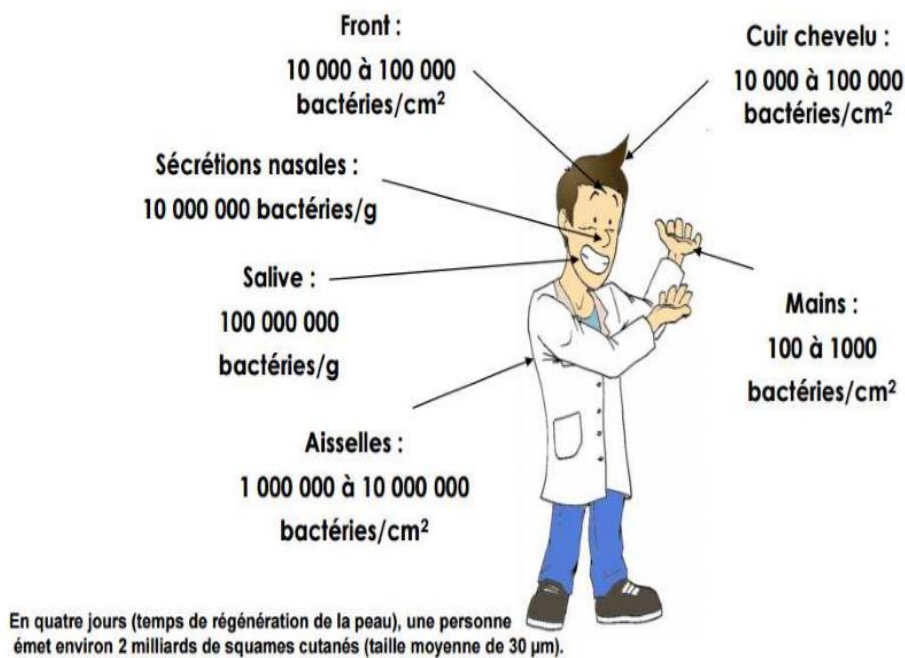


Figure18 : La quantité de bactérie que peut émettre un être humain. (9)

- Une personne portant du maquillage peut émettre un nombre conséquent de bactéries > 0.5µm :

- Rouge à lèvres : 1 milliard
- Fond de teint : 270 millions
- Fard à paupières : 80 millions
- Mascara : 3 milliard. (9)

C.6.1.2. Contamination particulière

On entend par particule tout « objet solide ou liquide, dans le cadre de la classification de la propreté de l'air, appartenant à une distribution cumulée qui est fondée sur une taille limite inférieure se situant dans une gamme de taille allant de 0.1µm à 5µm ». (ISO14644-1)

Nombre de particules émises par un individu par minute en fonction de son activité :

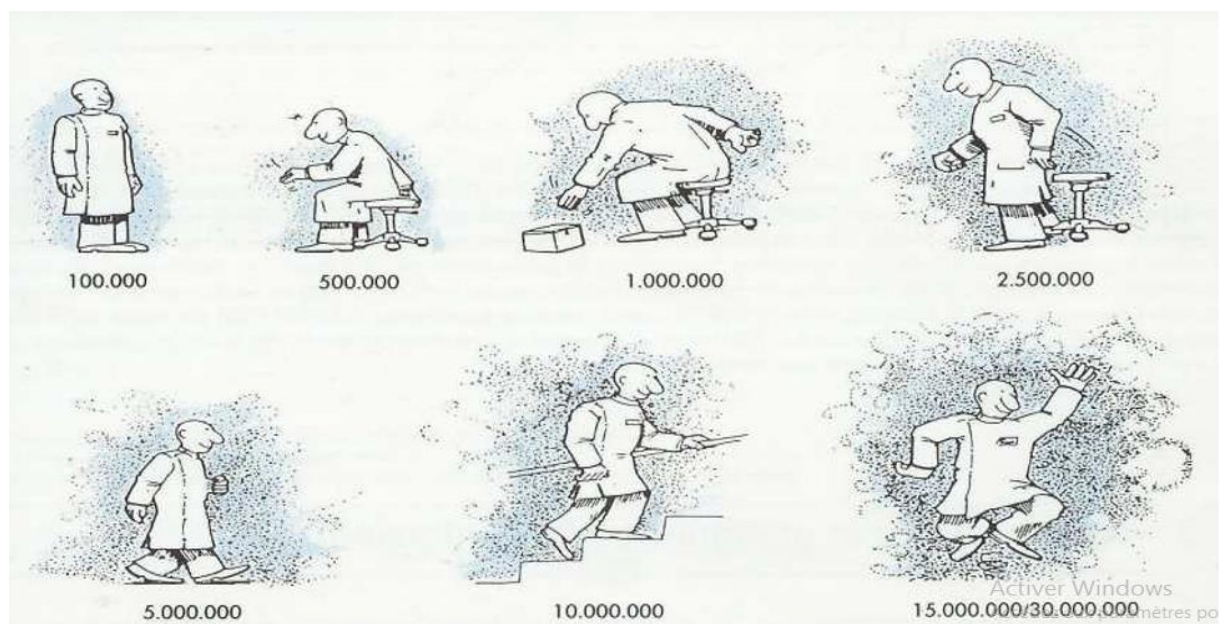


Figure 19 : Nombre de particules émises par un individu par minute en fonction de son activité. (9)

C.6.2. Contrôle des produits cytotoxiques :

C.6.2.1. Contrôle microbiologique :

La sécurité de préparation des médicaments est particulièrement critique lors de processus comme la production aseptique où une erreur d'asepsie peut avoir des conséquences désastreuses.

La présence de microorganismes dans les préparations stériles peut engendrer différents problèmes. D'une part si des microorganismes pathogènes ou toxiques sont présents, ils peuvent transmettre leur pouvoir pathogène ou toxique au patient. D'autre part, certains microorganismes peuvent relarguer des endotoxines qui sont responsables de l'effet pyrogène.

La reconstitution de cytotoxiques se fait juste avant l'administration de la cure de chimiothérapie au patient alors que les résultats d'un contrôle microbiologique ne peut être obtenu avant 72h au minimum pour cela il faut une validation du procédé aseptique tant qu'il n'y a pas jusqu'à présent de technique pour contrôle microbiologique à résultat immédiat.

La validation du procédé aseptique se fait par : «Test de Remplissage Aseptique (TRA)» ou «Media Fill Tests ». (9)(Voir annexe I)

C.6.2.2. Contrôle chimique :

On pourrait définir la contamination chimique comme étant la présence de traces de principes actifs à des endroits où il ne devrait pas y en avoir. C'est un phénomène très délicat à mettre en évidence, et qui ne se limite pas au domaine des médicaments cytotoxiques à l'hôpital.

La contamination externe des flacons et des blisters en provenance des fournisseurs sont régulièrement observés, cela cause un vrai problème de contamination chimique au niveau des pharmacies hospitalières.

La contamination croisée ou cross contamination est la contamination d'un produit par un autre :

Lors de la fabrication simultanée de deux produits dans des zones voisines.

Lorsque deux produits sont fabriqués successivement sur un même équipement ou en la même zone.

Le risque de contamination croisée augmente en présence d'un flux turbulent ce qui peut être le cas d'un isolateur. La focalisation sur ce phénomène se révèle importante quoique ce soit les minimales quantités qui sont transférées car selon le taux et la nature de la contamination, cela peut avoir un impact sur la santé du patient traité. (9)

C.6.2.2.1. Mise en évidence :

• Contamination externe des flacons :

Plusieurs études récentes ont révélé la présence d'une contamination cytotoxique sur la surface externe de flacons de médicaments anticancéreux livrés aux pharmacies d'hôpital.

Le Tinopal CBS-X, un agent blanchissant solide, fluorescent aux UV, a été retenu comme traceur chimique dans une expérience d'un Centre Hospitalier, pour évaluer la propagation de la contamination, des flacons en verre simulant des emballages de médicaments cytotoxiques ont été contaminés par pulvérisation et séchage d'une solution alcoolique de Tinopal CBS-X.

Ceux-ci ont été introduits dans le processus de préparation et manipulés par les opérateurs de l'unité de préparation centralisée des cytotoxiques de la pharmacie du CHUV selon les procédures en vigueur. Une fois l'activité journalière terminée, la prise d'images numériques des sites contaminés, identifiés par éclairage UV à 350nm, a permis d'estimer le degré de contamination.

Cette quantification est basée sur l'analyse de l'intensité et de la surface des taches fluorescentes photographiées à l'aide du logiciel Image J couplée à une technique de scoring. Le matériel et les déchets issus de chaque simulation ont également été collectés et observés sous UV. (9)(**Voir annexe II**)

• Contamination chimique lors de la préparation de chimiothérapies :

Malgré la préparation des cytotoxiques dans des conditions optimales et par du personnel habilité, il a été mis en évidence que l'environnement de travail ainsi que le conditionnement des chimiothérapies délivrées au personnel infirmier pouvaient présenter des traces de cytotoxiques.

Le principe d'une étude menée dans un Centre Hospitalier en Bretagne, était de manipuler en utilisant un marqueur fluorescent sous lampe à UV non toxique afin d'analyser les méthodes de travail et l'impact de l'opérateur sur la contamination chimique. (**Voir annexe III**)

L'analyse ultérieure des préparations ainsi que du matériel nécessaire à leur réalisation nous ont permis d'identifier des traces de contamination. Le type et la localisation de ses projections ont été étudiés afin de comprendre les étapes à risque et de trouver des solutions pour y remédier.(9)

C.6.2.2.2. Moyens de détection de la contamination chimique :

• Moyens qualitatifs :

Moyens qualitatifs de détection de la contamination chimique ont plus un rôle pédagogique que scientifique et peuvent donc être utilisés pour la formation des personnels par exemple. Les méthodes qualitatives consistent à manipuler des produits colorés ou fluorescents.

En fin de manipulation, on peut alors constater l'étendue de la contamination sur le champ de travail. Il semblerait que les résultats soient plus réalistes avec des marqueurs fluorescents.

En effet, s'agissant de produits incolores lors de la manipulation, on se rapproche plus des conditions réelles de travail, la majorité des médicaments étant des solutions incolores ou des poudres blanches. On révèle en fin de travail les zones contaminées grâce à une lampe à ultraviolets.

• Moyens quantitatifs :

Les méthodes quantitatives sont, quant à elles, divisées en deux groupes: l'échantillonnage pour la contamination de surface et l'échantillonnage de l'air. Dans les deux cas, le principe consiste à doser quelques cytotoxiques régulièrement utilisés.

Généralement, on choisit le cyclophosphamide (car très volatil) ou le 5-fluorouracile (car très utilisé), mais on retrouve quelquefois dans la littérature l'ifosfamide, le méthotrexate, le paclitaxel, la doxorubicine ou le cisplatine. (9)

Pour mesurer la contamination de surface, le principe est de prélever par frottement, à l'aide d'un papier filtre par exemple, les particules présentes sur la surface à examiner. Ce support est ensuite plongé dans un solvant, et les molécules recherchées sont dosées dans la solution ainsi constituée. Le dosage est généralement réalisé par chromatographie liquide à haute performance couplée à une détection aux ultraviolets (CLHP-UV) ou par chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse (CPG-SM).

L'échantillonnage de l'air est beaucoup moins utilisé que la méthode précédente. Elle consiste à utiliser un matériau absorbant solide qui capture les particules en suspension dans l'air. Le principal antinéoplasique dosé est le cyclophosphamide, de par son caractère volatil.

Dans les deux cas, la difficulté est l'interprétation des résultats. En effet, on ne dispose pas de données (scientifiques ou réglementaires) sur des niveaux de contamination à ne pas dépasser. L'objectif idéal doit donc être une contamination zéro, même si une « absence totale de contamination est quasi impossible » d'après une étude réalisée à Genève. (9)

C.6.2.2.3. Protection de la contamination chimique :

Le principal moyen de se protéger de la contamination chimique est bien évidemment la mise en place de l'URC. Toutefois, comme nous l'avons vu précédemment, ceci n'est pas suffisant pour stopper toute contamination.

L'application stricte des règles de protection (gants, masque, sur blouse...) est indispensable. La formation de base et continue des personnels est également essentielle, de manière à sensibiliser continuellement les équipes aux risques encourus pour eux-mêmes, pour les collègues, pour l'environnement et pour le patient. Ainsi que l'utilisation de neutraliseur de hotte pour chimiothérapie (Nettoyeur d'inactivation).

Il existe une trousse d'application qui aide à nettoyer et à neutraliser les agents cytotoxiques sur les surfaces de travail de la chimiothérapie en 2 étapes.

Ce produit permet de façon propre et sécuritaire la prévention de la contamination croisée des drogues de chimiothérapie tout en diminuant la réapparition des bactéries sur de grandes surfaces de travail (ex pharma-surface).

Le produit inclut : “ lingette 1” - javellisant haute puissance (contient 2% (W/W) de solution savonneuse d'hypochlorite de sodium spécialement formulée.

“La lingette 2” - Agent de javellisant d'inactivation (contient 1% (W/W): une solution de thiosulfate de sodium et 0,09% (W/W) d'alcool benzylique. Cette combinaison produit la proportion finale correcte pour l'activité d'inactivation localisée de chimiothérapie.(9)

Avantage :

- Nettoie et rend inactif les médicaments anticancéreux sur les surfaces de travail de la chimiothérapie.

- Nettoyeur d'acier inoxydable – la 2ème lingette élimine le chlore résiduel laissé par la lingette # 1 en réduisant les risques potentiel de corrosion (rouille).

Afin de limiter la contamination chimique, il convient d'avoir des procédures rédigées, validées et accessibles permettant de connaître la conduite à tenir en cas d'accident à chaque étape du circuit du médicament. L'ensemble du personnel devra donc en avoir pris connaissance.

IV. Reconstitution des cytotoxiques:

L'unité centralisée de reconstitution des cytotoxiques est constituée de plusieurs locaux. Chaque local est réservé à une activité spécifique. L'aménagement de l'unité est décrit dans ce qui suit :

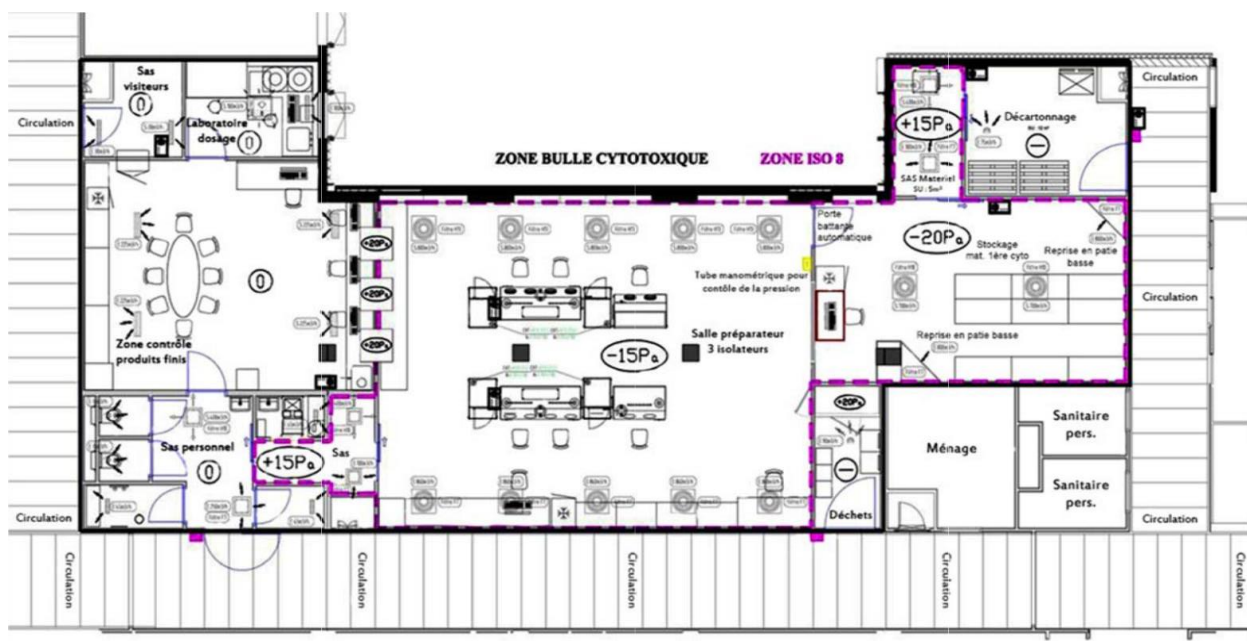


Figure 20 : Plan de l'unité centralisée de reconstitution des cytotoxiques. (18)

A. Locaux:

Il existe actuellement deux systèmes de reconstitution de chimiothérapie répondant aux trois critères de qualité de la préparation, de protection du manipulateur et de l'environnement: (17)

- Les hottes à flux laminaire : les postes de sécurité microbiologiques (PSM) et les postes de sécurité cytotoxiques (PSC).

- L'isolateur.

A.1. Unité centralisée équipée d'une hotte à flux d'air laminaire:

L'ensemble de cette activité doit être regroupé au minimum en 6 locaux contigus, par exemple : local de travail externe, local de stockage, local de préparation, SAS du personnel, SAS des matières et SAS des déchets. Un espace sera réservé à l'équipement de nettoyage des locaux. (19)

La configuration type ci-après est recommandée :

Tableau 11: Surface des locaux d'une UCRC équipée d'une hotte à flux d'air laminaire. (19)

| Surface | 1 hotte | 2 hottes |
|--------------------------|-------------------|-------------------|
| Local de stockage | 10 m ² | 15 m ² |
| Local de travail externe | 15 m ² | 20 m ² |
| SAS des matières | 3 m ² | 3 m ² |
| SAS des déchets | 3 m ² | 3 m ² |
| SAS du personnel | 5 m ² | 5 m ² |
| Local de préparation | 15 m ² | 25 m ² |
| Surface totale | 51m ² | 17m ² |

A.1.1. Le local de travail externe :

Il est réservé à l'acte pharmaceutique et comprend entre autres la documentation (thésaurus de protocole, bibliographie,...), le dossier du patient, le système informatique. Son atmosphère n'est pas contrôlée. (19)

A.1.2. Le local de stockage :

Ce local sert au stockage des matières, il est contigu aux autres locaux. (19)

A.1.3. Le SAS des matières premières :

Ce local est dédié au transfert des produits entre le local de stockage et le local de préparation et inversement. (19)

A.1.4. Le SAS des déchets :

Ce local est dédié à l'évacuation des déchets du local de préparation vers l'extérieur du secteur. (19)

A.1.5. Le SAS du personnel :

Il est divisé en 2 zones et sert pour la zone « sale » au déshabillage et au lavage des mains et pour la zone « propre » à l'habillage stérile.

Ce SAS est équipé d'un point de lavage avec alimentation par commande fémorale ou coude voire à déclenchement automatique. (19)

A.1.6. Le local de préparation :

Il est réservé à la préparation stérile proprement dite. (19)

A.2. Unité centralisée équipée d'un isolateur :

L'organisation de cette unité est en général, la même que l'unité centralisée équipée d'une hotte à flux d'air laminaire. La différence réside dans la pression des locaux, la surface

de ces derniers et l'équipement principal du local de préparation qui est dans ce cas un isolateur. (19)

La surface des locaux est mentionnée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 12: Surface des locaux d'une UCRC équipée d'un isolateur.

| Surface | 1 isolateur | 2 isolateurs |
|--------------------------|-------------------|-------------------|
| Local de stockage | 10 m ² | 15 m ² |
| Local de travail externe | 15 m ² | 15 m ² |
| SAS des matières | 3 m ² | 3 m ² |
| SAS des déchets | 3 m ² | 3 m ² |
| SAS du personnel | 5 m ² | 5 m ² |
| Local de préparation | 25 m ² | 40 m ² |
| Surface totale | 61 m ² | 81 m ² |

Le local de préparation :

Il est réservé à la préparation en isolateur. Son aménagement est conforme aux lignes directrices des bonnes pratiques. (19)

A.3. Contaminations évitées par la chimiothérapie centralisée:

La préparation des solutions injectables nécessite le transfert des médicaments sous forme liquide ou poudreuse, d'un flacon ou d'une ampoule vers une seringue ou une poche de sérum. La substance active s'y trouvant sera par la suite administrée au malade. Durant cette procédure, il peut y avoir contamination du produit administré au malade. A cet effet les préparations injectables doivent être effectuées avec respect rigoureux des règles d'asepsie. (18)

A.3.1. Définition et conditions de l'asepsie:

L'asepsie est l'ensemble des précautions prises pour empêcher tout apport exogène de micro-organismes. La préparation aseptique a pour but de maintenir la stérilité d'un produit, obtenu à partir de composants préalablement stérilisés. Pour cela, différents paramètres doivent être contrôlés, tels que l'environnement, le personnel, et les surfaces critiques.

L'application de cette méthode de travail permet de garantir la qualité microbiologique de la préparation. (18)

A.3.2. Causes de la contamination des préparations injectables:

Wilmore et Dudrick ont rapporté que les solutions parentérales elles-mêmes peuvent causer des infections et ont suggéré que les contaminations peuvent être introduites dans les

systèmes de perfusion, par un air non filtré durant la reconstitution. En fait, le risque de contamination est d'autant plus grand que les produits sont préparés dans un environnement non-contrôlé.

Les deux principaux facteurs qui contribuent à la contamination microbienne des médicaments sont la propreté de l'environnement de travail et la compétence des manipulateurs. En effet, différentes manipulations incorrectes peuvent compromettre la stérilité, il en résulte un risque potentiel de contamination du produit final.

Selon les résultats de l'étude d'Austin et Elia, les préparateurs en pharmacie contaminent moins les seringues au cours de leurs préparations, comparées aux infirmières [0,0% contre 6.9%]. Selon cette étude la différence dans le fait qu'ils ont eu une formation adaptée.

Holmes et Allwood ont décrit les 5 moyens possibles de contamination des préparations injectables :

- Contamination par l'air. En effet, l'injection de l'air de l'environnement dans le flacon durant l'extraction peut affecter la stérilité du produit.

- Contamination par le toucher. L'étude de Cyril StuCki et al a trouvé un taux élevé de contamination microbienne quand le bout des doigts découvert touche l'adaptateur de la seringue.

- Administration d'additifs,
- Site de l'injection,
- Utilisation de désinfectants contaminés.

Aussi, parmi les facteurs qui peuvent affecter la qualité et la stérilité des médicaments, il y a : le nombre de retrait à partir du flacon contenant le produit.

Il est bien connu que la contamination des seringues peut augmenter le risque d'infections. De nombreux cas de ces infections ont été rapportés dans la littérature. (18)(19)

A.3.3. Intérêt des salles blanches:

L'utilisation des salles blanches pour la reconstitution des médicaments pourrait être le meilleur moyen, pour réduire le taux de contamination de ces solutions. Une étude menée dans trois hôpitaux iraniens, a rapporté un taux de contamination des préparations injectables menées dans les salles de soins égal à 1,1%, comparé à 0% pour les salles blanches. Une autre étude a trouvé un taux de contamination de 10.9% dans les unités de soins comparée à 5,5% sous les hottes à flux d'air laminaire. Dans cette étude il y a eu aussi le comptage des germes retrouvés sur les mains des infirmiers préparant et administrant les médicaments par voie injectable et des surfaces sur lesquelles se font ces préparations.(19)

Une étude a été menée par LAWRENCE A TRISSEL et al dans laquelle trois techniques aseptiques de préparation des médicaments anticancéreux ont été comparées en simulant la préparation de la chimiothérapie avec des milieux de culture microbiologique. Ils ont comparé trois groupes de manipulateurs :

- Le groupe A travaillait avec les mains nues et des gants non stériles et se désinfectait les mains une seule fois avant de commencer la manipulation avec de l'alcool isopropylique à 70% (IPA),

- Le groupe B travaillait avec des gants non stériles de chimiothérapie et se désinfectait les mains plusieurs fois à l'IPA,

- Le groupe C travaillait avec des gants stériles et se désinfectait les mains plusieurs fois à l'IPA.

Avant de commencer l'essai, les membres du personnel chargé de la préparation ont enlevé leurs bijoux et leurs montres des mains, ont couvert leurs chaussures et leurs cheveux, ont nettoyé leurs mains ainsi que les ongles avec des produits désinfectants et ont mis la tenue hospitalière. Les préparations se faisaient dans une salle blanche et dans l'unité centralisée de reconstitution. L'extérieur du matériel et des médicaments était désinfecté avant la manipulation. Pour les groupes B et C, il y a eu une réduction significative de la contamination comparé au groupe A. Le taux de contamination a été de 0,96% pour le groupe B et de 0,34% pour le groupe C tandis qu'il a été de 5,2% pour le groupe A.

Selon cette étude, la source la plus probable de contamination des préparations est l'homme. En effet, les possibilités de contamination par l'homme sont très nombreuses et en premier lieu le toucher durant la préparation. (19)

A.3.4. Germes retrouvés:

En milieu hospitalier, les espèces d'Aspergillus peuvent être isolées dans l'air, la poussière accumulée et les surfaces. Beaucoup d'infections nosocomiales sont acquises par transmission aéroportée.

Les filtres HEPA filtrent toutes les spores d'Aspergillus et réduisent le risque d'aspergilloses nosocomiales.

Les flacons de médicaments peuvent être contaminés par *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Candida albicans* et *Serratia marcescens*.(19)

A.4. Impact de la préparation de la chimiothérapie anticancéreuse sur les patients:

Les patients hospitalisés ont souvent besoin de nombreux médicaments, dont certains sous forme injectable. Cependant, les voies parentérales, et notamment l'intraveineuse (IV)

comportent beaucoup plus de risques que la voie orale. En effet, la voie IV consiste à injecter le médicament directement dans la circulation sanguine. C'est donc une voie dangereuse, du fait qu'il n'y a aucune barrière capable de protéger le corps en cas de contamination microbiologique ou particulaire.

Certains patients sont plus à risque de présenter une infection, s'ils reçoivent un médicament non stérile. C'est le cas des patients traités dans une unité d'onco-hématologie. Ces derniers sont souvent affaiblis et immunodéprimés. Cette immunodéficience peut être liée au processus malin lui-même. Cependant, ce sont surtout les thérapeutiques aplasiantes nécessitées par ces affections qui entraînent une destruction partielle ou totale du système immunitaire. C'est pourquoi la préparation de leurs traitements nécessitent des précautions particulières afin d'éviter au maximum une contamination et un risque infectieux pour le patient. (18)

Exemples d'hémopathies malignes qui fragilisent les patients et les exposent à des risques d'infections mortelles : (19)

A.4.1. Cas de Leucémie Aigüe (LA):

Au début d'une leucémie aigüe non traitée, les défenses immunitaires sont peu ou pas altérées, En fait, c'est la chimiothérapie cytotoxique, qui est à l'origine des infections. Ces infections sont responsables des 70-80 % de la mortalité observée au cours de ces maladies. Près de la moitié des accidents infectieux observés sont d'origine bactérienne. Il s'agit d'infections cutanées, digestives, respiratoires ou vasculaires.

Les infections pulmonaires sont particulièrement redoutables, souvent dues à des bactéries (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Corynbactéries JK*, anaérobies, *Staphylococcus epidermidis*), ou à des champignons (*Candida*, *Aspergillus*, *Mucor*). Les infections cutané-muqueuses sont très fréquentes, souvent ulcéranes, extensives et nécrosantes, et tendant à l'abcédassions et à la dissémination.

A.4.2. Cas du Lymphome Hodgkinien (LH) :

Elle induit un déficit de l'immunité en l'absence de tout traitement. Ces patients sont sensibles aux infections bactériennes dues à *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* et mycobactéries, et à de nombreux autres agents mycosiques. La chimiothérapie augmente évidemment fortement le risque infectieux. On peut ainsi observer des infections opportunistes, atteignant le revêtement cutané-muqueux, les poumons (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* et Bacilles à Gram négatif) et les voies urinaires.

A.4.3. Cas de Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) :

Elle entraîne elle aussi un déficit immunitaire. Les infections bactériennes dues aux germes (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Nocardia*, *Legionella*) sont fréquentes chez ces malades.

A.4.4. Cas du Myélome Multiple (MM) :

Les personnes atteintes de myélome multiple sont sujettes à des infections respiratoires ou otorhinolaryngologiques par des bactéries telles que *Streptococcus pneumoniae*, *Nisseria meningitidis*. Ces infections bactériennes sont souvent disséminées. La chimiothérapie entraîne là encore de nombreuses infections opportunistes.

B. Personnel:

L'ISOPP (The International Society of Oncology Pharmacy Practitioners) exige que (11):

- Le personnel qui manipule les anticancéreux étant les pharmaciens et les préparateurs en pharmacie, doit connaître les notions de base sur la pharmacologie des anticancéreux, la prescription et la validation des prescriptions des anticancéreux, l'utilisation des postes de sécurités et les isolateurs.

- La préparation des cytotoxiques par voie injectable ne doit être réalisée que par le personnel de la pharmacie,

- Le personnel doit être régulièrement soumis à des analyses biologiques telles que la NFS, les fonctions hépatiques, l'urée, la créatinine et les électrolytes,

- La salle blanche doit respecter les paramètres ergonomiques pour le confort du personnel,

- L'accès à l'espace réservé à cet effet doit être strictement limité au personnel y travaillant. (11)(18)(19)

B.1. L'effectif :

Il doit être en nombre suffisant, afin d'assurer les préparations proprement dites ainsi que toutes les opérations d'entretien, de maintenance et de contrôles de la qualité :

- Jusqu'à 2 500 préparations par an, au moins un pharmacien temps-partiel et un préparateur mi-temps.

- De 2 500 à 5 000 préparations par an, au moins un pharmacien temps plein et un préparateur temps plein.

- Au-delà de 5 000 préparations par an, il est recommandé de disposer d'un préparateur temps plein par tranche de 5 000 et un pharmacien temps plein par tranche de 10 000 préparations.(19)

Personnel affecté à l'Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques (URCC).
(20)

B.1.1. Le pharmacien:

Le pharmacien est responsable du système qualité des activités au sein de l'unité centralisée. Selon les BPPH (chapitre 1: gestion de la qualité), « il dispose des moyens nécessaires ; il s'appuie sur un personnel qualifié afin de garantir que le produit, le service rendu, l'activité et la prestation sont conformes aux objectifs et obligations de la pharmacie à usage intérieur et de l'établissement ainsi qu'aux besoins et attentes des patients ». Il est donc chargé de mettre en place :

- la manuelle qualité qui décrit le système mis en place et son champ d'application
- des procédures écrites qui indiquent qui fait quoi, quand, comment, avec quels matériels et équipements
- des instructions, documents opérationnels et modes opératoires
- des documents d'enregistrement qui permettent de prouver que tout a été fait selon les normes.

Il assure la gestion des locaux et équipements : choix des installations, des équipements et matériels (isolateurs, hottes à flux d'air laminaire, dispositifs de préparation et divers consommables). Il doit maîtriser les flux de personnels, de produits et d'informations au sein de l'unité.

Il est chargé de la formation (initiale et continue) ainsi que de l'évaluation du personnel affecté à l'unité centralisée. Il peut être aidé dans cette tâche par un personnel formé et qualifié.

Il rédige et valide les protocoles de chimiothérapies en collaboration avec les prescripteurs. Il valide les prescriptions, contrôle et libère les préparations. Il peut déléguer certaines tâches aux internes en pharmacie qui sont sous sa responsabilité.

Il analyse et enregistre les résultats de contrôles environnementaux et met en place des mesures correctives en cas d'anomalies. Il s'assure aussi du suivi médical du personnel de l'URCC.

B.1.2. Le Cadre de santé:

L'arrêté du 18 Août 1995 de la réglementation française, portant création d'un diplôme de cadre de santé, mentionne que le diplôme est délivré aux personnes titulaires d'un diplôme, certificat ou autre titre leur permettant d'exercer une profession paramédicale, qui ont suivi la formation dans un institut de formation des cadres de santé agréé par le préfet de région, et

validé l'ensemble des modules prévus par le programme fixé dans l'annexe dudit arrêté susmentionné.

Au sein de l'URCC, le cadre de santé est chargé du contrôle et du suivi qualité, de la sécurité des activités réalisées par le personnel paramédical de l'unité. Il coordonne les différentes prestations réalisées. Il assure l'encadrement de l'équipe, planifie, organise, répartit la charge de travail, et alloue les ressources nécessaires.

Il participe à la rédaction des procédures et protocoles. Il gère également le développement du personnel, et valorise leurs compétences. Il est aussi responsable de l'accueil des agents, des stagiaires et des nouveaux recrutés.

B.1.3. Le préparateur en pharmacie:

Le niveau de formation requis pour exercer la fonction de préparateur en pharmacie est le brevet professionnel de préparateur en pharmacie ou le diplôme de préparateur en pharmacie hospitalière selon la politique d'embauche de l'établissement.

Au sein de l'URCC, le préparateur est chargé de préparer et dispenser les produits de chimiothérapies. Il gère les stocks de produits et de matériels nécessaires à la préparation (traçabilité, suivi, contrôle, commandes...). Il participe aussi à la rédaction et mise en œuvre des procédures et protocoles. Il s'occupe également de l'entretien de premier niveau des équipements (hotte à flux d'air laminaire, isolateur, balance, soudeuse, matériel de contrôle des préparations,...). Il peut être chargé des prélèvements d'hygiène au niveau des zones de travail. Il est sous la responsabilité effective du pharmacien.

B.1.4. Les Infirmiers Diplômés d'Etat (IDE):

Dans certains établissements, les IDE participent à l'activité de reconstitution des chimiothérapies, sous la responsabilité du pharmacien, au sein de l'unité centralisée de reconstitution des chimiothérapies.

B.1.5. Les agents logistiques:

Selon le Répertoire des métiers de la santé et de l'autonomie de la fonction publique hospitalière, un agent logistique est défini comme toute personne chargée de réaliser tout ou partie d'opérations manuelles simples, de diverses natures, parfois accompagnées d'opérations de saisie de données (collecte, manutention de produits ou d'objets, préparation de livraison, transport de biens, distribution, livraison de biens, transport non sanitaire de personnes...), en appliquant les consignes données :

- Magasinier : il est chargé de réceptionner et de vérifier l'intégrité des produits commandés. Il s'occupe du dé-cartonnage et du stockage. Il doit être sensibilisé aux risques et à la conduite à tenir en cas de réception de produits endommagés (bris de flacons, fuites,...).

- Agent de livraison : il transporte les produits préparés à l'URCC dans les unités de soins. Une fiche de poste définit les modalités de transport (horaires de livraison, outils de transport, conduite à tenir en cas d'incident...). Il est tenu au respect de la confidentialité. Il vérifie et participe à la traçabilité des produits livrés.

- Agent de collecte des déchets : au sein de l'URCC, on distingue trois types de déchets qui suivent des filières d'élimination bien spécifiques :

- Déchets ménagers et assimilés (emballages non souillés, cartons, papiers,...)
- Déchets contaminés par des cytotoxiques qui suivent la filière DASRI (Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux) et sont incinérés à 800°C.
- Déchets contaminés par des cytotoxiques à forte concentration qui suivent une filière particulière avec incinération à 1200°C.

L'agent responsable de la collecte des déchets s'assure que les différents circuits sont bien respectés. Il est formé aux gestes et précautions à prendre lors de la manipulation des différents types de déchets.

- Agent d'entretien : il est chargé d'assurer la propreté des surfaces et des locaux selon les procédures adaptées. Il approvisionne l'unité en produits désinfectants (solution hydro-alcoolique...). Il assure la traçabilité et le suivi de son activité.

B.2. Formation du personnel:

La formation du personnel est une étape primordiale pour le bon fonctionnement des activités de la PUI (BPPH paragraphe 2.6) et en particulier pour la fabrication des anticancéreux. La formation doit être à la fois théorique et pratique (fabrication dans les aspects pharmaceutiques et techniques, contrôles, maintenance, gestion des stocks...). Il est nécessaire de demander les dates, les durées de formation, le contenu des programmes et les validations des formations. Il est utile de faire préciser les formations destinées au personnel non permanent (remplaçants...) ainsi qu'au personnel de nettoyage et d'entretien. (21)(18)

B.3. Impact de la préparation de la chimiothérapie anticancéreuse sur les manipulateurs:

Le traitement du cancer implique l'utilisation de médicaments hautement toxiques. Ces médicaments inhibent la multiplication des cellules malignes mais aussi celles des cellules saines. Ces processus peuvent affecter les cellules du personnel manipulant ces substances. (13)(18)

B.3.1. Prévention des risques liés aux cytostatiques au niveau international:

C'est en 1970, aux Etats Unis, que l'exposition des professionnels aux médicaments dangereux et les risques potentiels pour la santé du personnel soignant ont été considérés pour

la première fois, comme un problème de sécurité. En 1986, suite à la publication de données sur les risques d'exposition professionnelle, l'OSHA (Occupational Safety and Health Administration) a publié des directives, concernant la manipulation des cytostatiques et autres produits dangereux par le personnel soignant. Par la suite, des rapports concernant la sécurité de manipulation des médicaments dangereux ont été également publiés par d'autres organisations américaines, notamment le NIOSH et le NIH (National Institut of Health).

D'autres pays développés, comme la Norvège en 1980 (via la direction de l'inspection du travail), Le Canada (Canadian Society of Hospital Pharmacist en 1981), la Suède (en 1987, National Social Welfare Board Département of Drugs), l'Angleterre, l'Italie ou encore l'Espagne, ont établi des règles de manipulation pour les pharmaciens et le personnel soignant. Elles sont devenues obligatoires afin de minimiser les risques. (7)

Le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer), agence intergouvernementale faisant partie de l'OMS, a publié une série de monographies sur les risques cancérigènes pour l'homme constituée de divers agents, mélanges et expositions. Ceux-ci sont classés en 4 groupes :

- **Groupe 1** (évidence suffisante de carcinogénicité chez l'homme) : azathioprine, busulfan, chlorambucil, chlornaphazine, cyclophosphamide, melphalan, sémustine, thiotépa, tréosulfan, schéma MOPP et le schéma BEP.

- **Groupe 2A** (action carcinogène probable chez l'homme) : azacitidine, carmustine, chlorméthine, chlorozoticine, cisplatine, doxorubicine et procarbazine.

- **Groupe 2B** (action carcinogène possible chez l'homme): amsacrine, bléomycine, dacarbazine, daunorubicine, mitomycine, mitoxantrone et streptozotocine.

- **Groupe 3** (non classifiable concernant son action carcinogène chez l'homme): 5-fluorouracil, hydroxyurée, 6-mercaptopurine, méthotrexate, torémifène, vinblastine et vincristine. (8)

Les thérapeutiques "ciblées" ne sont par contre pas classées dans cette liste. Un grand nombre d'organisations professionnelles de pharmaciens hospitaliers et d'associations d'infirmières ont également publié des directives sur la sécurité de manipulation des produits dangereux dans plusieurs parties du monde. Certaines publications ont d'ailleurs obtenu le statut de lois. Une partie d'entre-elles restent encore à l'état de recommandations (non opposables) mais préconisées comme la meilleure pratique et constituent des lignes directives (ou "Guidelines") dans les pharmacies hospitalières. (7)

B.3.2. Mode d'exposition:

La contamination par les médicaments anticancéreux se produit tout au long du circuit de ces derniers. A savoir, la fabrication, la préparation, le transport et la distribution. Cette

contamination concerne toute personne mis en contact avec ces substances dont les pharmaciens, les préparateurs en pharmacie et les infirmiers.(18)(19)

L'exposition aux cytotoxiques survient par inhalation (gouttelettes, particules ou vapeurs), par contact cutané, par ingestion ou par injection (blessure avec une aiguille). L'inhalation et le contact cutané sont les voies d'exposition les plus importantes.

Durant la préparation, l'exposition a lieu durant :

- La reconstitution des poudres ou des lyophilisats,
- Durant la dilution des poudres reconstituées et des liquides concentrés,
- L'expulsion d'air de seringues remplies de médicaments,
- La manipulation des déchets générés durant la préparation,

L'extérieur des flacons, les surfaces de travail, le sol, et le produit fini (poches, bouteilles et seringues) peuvent être contaminés par ces substances. De même, les mains, la cigarette, les produits de cosmétique et le chewing-gum peuvent être contaminés. Le risque de contamination diffère entre la manipulation des poudres et des liquides. (11)

B.3.3. Evaluation du risque d'exposition:

Les précautions à prendre lors de la manipulation des médicaments anticancéreux diffèrent suivant l'importance et la nature du contact avec ces médicaments. Deux types de classement des niveaux d'exposition précisés dans les recommandations du Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier (CNIMH) sont admis.

✓ Il est possible de classer par des critères subjectifs les niveaux d'exposition en :

- Niveau I : préparation et administration occasionnelles.
- Niveau II : préparation et administration en quantité modérée.
- Niveau III : préparation et administration de façon intensive.

✓ Il est également possible d'évaluer le niveau d'exposition par calcul de l'indice de contact cytotoxique (ICC) (77): $ICC = (n_r + n_a) / n_h$

L'ICC représente le nombre de reconstitutions (n_r) et d'administrations (n_a) de cytostatiques effectué sur une période de travail déterminé pour une même personne, rapporté au nombre d'heures de travail comprises dans cette même période (n_h).

Cet indice ne peut prétendre avoir une valeur scientifiquement établie et n'est donc donné qu'à titre indicatif. Son seul mérite est de permettre de distinguer de façon chiffrée les 3 niveaux précédents :

- Niveau I : $ICC < 1 \Rightarrow$ exposition occasionnelle \Rightarrow précautions minimales (mesures de protection individuelle).

• Niveau II : $1 < ICC < 3 \Rightarrow$ manipulation régulière mais peu fréquente, exposition modérée \Rightarrow Mesures de protection collective, une unité de reconstitution centralisée est souhaitable + protection individuelle.

• Niveau III : $ICC > 3 \Rightarrow$ manipulation intensive de routine, exposition importante \Rightarrow se niveau justifie une unité de reconstitution centralisée équipée soit d'un isolateur soit d'une hotte à flux d'air laminaire + protection individuelle.

La limite de cette méthode est qu'elle ne tient pas compte du degré de risque qui diffère suivant la nature des médicaments, ni d'une éventuelle toxicité cumulative. (21)

B.3.4. Types de toxicité:

B.3.4.1. Toxicité aigüe:

La toxicité immédiate est due à un ou des contacts avec des quantités non négligeables d'anticancéreux, suite à des accidents de manipulation, ou à l'absence de mesures de protection suffisamment efficaces. (7)

B.3.4.1.1. Signes de toxicité aigüe généralisée :

La plupart des effets toxiques généraux rapportés dans la littérature datent des années 1980-1990, les plus récents des années 2000.

En 1980, Ladik et Coll décrivent des troubles à type de sensations ébrieuses, vertiges, rougeurs, notamment au niveau du visage, chez des pharmaciens manipulant du cisplatine et de la dacarbazine. L'amélioration des conditions de travail, en ce qui concerne les mesures de prévention, a permis une disparition de ces troubles.

Des manifestations semblables à celles observées chez des patients traités, tels que des rashes urticariens, nausées, vomissements, douleurs épigastriques, céphalées ou encore malaises ont été décrites par Reynolds et Coll chez des pharmaciens et infirmières préparant des solutions d'amsacrine. L'ensemble des symptômes a disparu après l'installation d'une hotte à flux laminaire vertical.

Une autre étude, menée en 1988 par Mcdiamid et Egan, a permis de mettre en évidence des nausées, vomissements et diarrhées chez les manipulateurs après exposition cutanée à la carmustine. (7)

Il a également été décrit par Kustnetz and Condon, le cas d'une aide-soignante exposée aux urines d'un patient traité par doxorubicine et vincristine qui a présenté un rash cutané. Ceci appuie le risque d'une possible exposition lors de l'évacuation du matériel ayant contenu des produits ou ayant servi à leur administration, ou encore lors de la manipulation des récipients ayant reçu l'urine ou les vomissements des malades traités.

B.3.4.3.2. Signes de toxicité aigüe localisée :

Le risque de piqûres accidentelles, de projections cutanées, oculaires ou nasales mettant en contact le revêtement cutané-muqueux avec les principes actifs lors de mauvaises manipulations, est toujours présent pour le personnel soignant. Ces effets au niveau cutané, peuvent aller de la simple rougeur à l'ulcère, en passant par la nécrose en fonction du produit mise en cause, du temps de contact et de la concentration. Ils sont à rapprocher de ceux provoqués par le phénomène d'extravasation parfois observés lors d'administration de thérapeutiques anticancéreuses. (7)

Le tableau présente une liste de médicaments utilisés dans la chimiothérapie anticancéreuse et leurs effets néfastes locaux qui ont été observés chez les manipulateurs.

Tableau 13: Effets néfastes locaux observés chez les manipulateurs. (17)

| DCI | Atteinte cutanée | Autres contacts néfastes |
|------------------|---|--------------------------|
| Amsacrine | Irritation | |
| Bléomyine | Allergie-causticité Absence d'absorption | |
| Cisplatine | Allergie | |
| Cyclophosphamide | Irritation | |
| Cytarabine | Absence d'absorption | |
| Dacarbazine | Irritation | Muqueuse nasale |
| Daunorubicine | Irritation | Muqueuse nasale |
| Doxorubicine | Irritation-Absence d'absorption | |
| Ifosfamide | Irritation | |
| Methotrexate | Irritation | |
| Mitoxantrone | Absence d'absorption | Oculaire |
| Vinblastine | Irritation | |
| Vincristine | Irritation | |

B.3.4.2. Toxicité retardée :

L'étude de Sotaniemi, en 1983, a rapportée des altérations hépatiques (7). En effet, il a été rapporté chez des infirmières une augmentation des enzymes hépatiques (ALAT et ASAT), fibrose hépatique et stéatose. Aussi, des céphalées et une perte de cheveux chez des infirmières manipulant quotidiennement, et ce depuis plusieurs années, des médicaments cytostatiques dont la bléomycine, le cyclophosphamide et la vincristine. Une amélioration a été observée suite à l'arrêt de l'exposition. (7)

Il a été décrit également un changement de la formule de numération sanguine (FNS) (18)(19)

B.3.4.2.1. Reproduction:

Les auteurs Stucker I et Coll ont montré que la fréquence des avortements spontanés s'élève à 26 % chez les infirmières exposées versus 15% chez les infirmières non exposées, sur un nombre total de 534 grossesses étudiées. Ce risque significatif d'avortements spontanés précoces a été confirmé en 1999 sur une étude portant sur un nombre total de 7094 grossesses dont 2676 grossesses exposées. Il a été décrit notamment des malformations congénitales, un plus petit poids et des infertilités.

Une augmentation de l'incidence des anomalies du cycle menstruel est observée chez les infirmières manipulant les anticancéreux. (21)

B.3.4.2.2. Pouvoir mutagène des urines :

Les études effectuées par Falck et al dans les années 1970 ont indiqué que des infirmières non protégées ayant travaillé dans les environnements où des substances dangereuses ont été préparées et administrées ont eu des niveaux plus élevés de mutagènes dans leurs urines par rapport aux infirmiers non-exposés. Cette étude a été confirmée par de nombreuses autres études examinant le pouvoir mutagène des urines, les aberrations chromosomiques et les échanges de chromatides sœurs chez les pharmaciens et les infirmiers qui manipulent les agents cytotoxiques. (11)

B.3.4.2.3. Cytogénotoxicité :

Les effets cytogénotoxiques ont été testés par l'évaluation de la fréquence d'anomalies chromosomiques lymphocytaires, de micronoyaux (MN), et/ou par le nombre moyen d'échanges de chromatides sœurs (ECS) par lymphocytes ou par la détermination d'adduits à l'ADN sur lymphocytes circulants.

Chez des sujets fortement exposés (réalisant plus de 10 perfusions par semaine). Une élévation du nombre d'ECS a été observée ainsi qu'une augmentation significative des anomalies de chromosomes. Quand les sujets sont moins exposés ou mieux protégés, aucune modification du nombre d'ECS ou de MN n'est à déceler. Une augmentation transitoire d'ECS ou de MN a été notée en cas de contamination accidentelle, lors de manipulation d'anticancéreux.

L'ensemble de ces toxicités a conduit à la mise en œuvre de précautions élémentaires, corrélées au degré d'exposition aux anticancéreux. (21)

C.Circuit de la chimiothérapie:

C.1. La prescription:

Les pharmaciens doivent recevoir une prescription informatique ou au moins une prescription imprimée.

- Les ordonnances : Les ordonnances sont nécessaires pour toute dispensation de médicaments anticancéreux. Chaque ordonnance doit comporter le diagnostic et le protocole de référence pour la vérification de son adéquation.

Les protocoles de référence s'appuient sur les référentiels nationaux, sur les travaux des sociétés savantes ou sur les publications nationales et internationales. (21)(18)

C.2. La validation de l'ordonnance de chimiothérapie:

Chaque ordonnance de chimiothérapie est validée systématiquement par un pharmacien habilité. Ce dernier vérifie le nom, le prénom et la date de naissance du patient, l'identité du médecin, la date de la prescription et la conformité du protocole. S'il y a une erreur, le pharmacien contacte le médecin. Le pharmacien vérifie également le nombre de cures, le jour de la cure et l'intervalle de temps approprié par rapport à la cure précédente, le traitement de prémédication, la présence d'éventuelles interactions médicamenteuses et le cas échéant, leur adéquation aux paramètres biologiques du patient. Ensuite, l'ordinateur calcule les paramètres (surface corporelle, doses, doses cumulées et volumes. La fiche de préparation et les étiquettes sont dès lors automatiquement éditées par le programme informatique pour les médicaments. (18) (19)

C.3. Procédures de préparation:

C.3.1. Fiche de fabrication:

La fiche de fabrication est éditée à partir d'un modèle validé intégré au système informatique en réseau, qui est en lien direct avec la prescription, sans saisie manuelle des données. Elle doit comporter tous les éléments décrits dans les BPP dont le mode opératoire détaillé et les étiquettes correspondantes pour chaque préparation. Elle doit être validée par un pharmacien.

La fiche de fabrication doit comporter l'identité du prescripteur, du patient (nom, prénom et date de naissance), de la (les) spécialité(s) anticancéreuse(s) (nom, dosage), les modalités de reconstitution (solvant, volume), le conditionnement final : nature (poche, seringue), volume, la dose prescrite et sa conversion en volume, le nombre de flacons utilisé et le nombre de flacons réellement utilisés. La fiche de fabrication doit comporter la signature

du manipulateur, la signature de la personne qui effectue les contrôles et la signature de la personne qui valide. (18) (19)

C.3.2. Système informatique :

Il est indispensable sur tout le circuit d'une chimiothérapie, de la prescription à la préparation et de la préparation à l'administration, sans ressaisie ou retranscription des données.

La conception, la mise en place et l'évolution du système informatique doit impliquer le pharmacien.

Le système informatique permet d'accéder au protocole thérapeutique validé et sécurisé issu du protocole de référence, à la prescription comportant le calcul automatique de la surface corporelle, au calcul des doses cumulatives réellement administrées au patient. Il permet l'édition de la fiche de fabrication, l'édition des étiquettes, le tout dans un système de sécurité optimale.

L'accès au système informatique est protégé par codes d'accès et mots de passe. Des profils utilisateurs déterminés permettent de définir des niveaux d'autorisation d'accès aux données du système. (18)(19)

C.3.3. Préparation:

Cette préparation doit répondre en tout point aux normes des BPP et en particulier au chapitre 6 « préparations de médicaments stériles » et au chapitre 7 « préparations de médicaments contenant des produits à risque ou particulièrement dangereux pour le personnel ou l'environnement ». Pour ce qui est des préparations de chimiothérapie demandées en urgence, une procédure est formalisée par écrit et connue des unités de soins. (21)

C.3.4. Contrôle avant dispensation:

La dispensation d'une préparation n'intervient qu'après contrôle pharmaceutique en regard du dossier de préparation.

Le cas échéant, les préparations terminées, en attente de libération, sont maintenues en quarantaine dans une zone isolée et selon un circuit approprié.

Ces contrôles sont qualitatifs et peuvent être quantitatifs ; ils sont réalisés par une personne différente de celle ayant réalisé la préparation.(18)(19)

Le contrôle concerne : le calcul des doses effectuées, la concordance entre les produits utilisés et les produits prescrits, concordance entre les volumes prélevés et les volumes inscrits sur la fiche de fabrication, concordance du nombre de flacons utilisés avec la dose prescrite, limpidité de la solution, étiquetage. (18)(19)

C.3.5. Documents d'enregistrement de la préparation :

Un registre des préparations est tenu conformément aux BPP. Chaque préparation se voit attribuer un numéro d'ordre servant de numéro de lot.

Lors de leur dispensation, les préparations sont enregistrées sur un ordonnancier, qui reprend le numéro d'ordre du registre des préparations, conformément aux BPP.

La gestion des anomalies, des retours, des réclamations et des rappels de lot est organisée. (19)

C.4. Administration des médicaments (anticancéreux et adjuvants):

Un plan d'administration des médicaments anticancéreux et des adjuvants est disponible. Il précise les noms des produits en DCI, les doses à administrer, la nature et le volume des véhicules de perfusion à administrer, la chronologie et la durée d'administration et toute information utile complémentaire. Il comporte les consignes de surveillance et les conduites à tenir en cas de complications. (19)

C.5. Les types d'erreurs en chimiothérapie :

L'enquête par questionnaire réalisée par Schulmeister auprès des infirmières en oncologie sur les erreurs commises lors de l'administration de chimiothérapies donne une vue d'ensemble des types d'erreurs rencontrés. 140 erreurs ont été décrites au total sur une année. Les erreurs les plus communes étaient des sous-dosages ou surdosages (39%), des erreurs de calendrier et d'horaire d'administration (21%), des erreurs de médicaments (18%), des chimiothérapies délivrées au mauvais patient (14%). Viennent ensuite d'autres incidents comme les erreurs de perfusion, des oublis de médicaments ou de prémédication et une mauvaise préparation des médicaments. 10% de ces erreurs ont requis une intervention médicale et ont conduit à un séjour prolongé à l'hôpital.

Une étude de S. Limat portant sur 30819 préparations réalisées dans une unité de reconstitution de chimiothérapie de l'hôpital français de Besançon a rapporté 140 préparations défectueuses, soit un taux d'erreur de 0.45% [85]. Ce taux est relativement faible par rapport à d'autres études américaines et françaises qui situent le taux d'erreurs de préparations des chimiothérapies en pharmacie autour de 4% [41,43]. Cela peut s'expliquer par le fait que les erreurs sont détectées pendant la préparation par les techniciens eux-mêmes ou lors du contrôle final par une méthode semi-quantitative de comptage du nombre de flacons utilisés et non par un dosage finale de chaque préparation. Les principales erreurs détectées sont les erreurs de doses (27.9%), suivi des erreurs d'étiquetages (7.9%) (Cf. Figure). Tout comme pour la préparation de médicaments à usage parentéral, on retrouve là encore l'étape de reconstitution comme une étape à haut risque. (6)

Table 1 *Descriptive analysis of defective preparations*

| <i>Error category</i> | <i>Nº of errors (%)</i> | |
|--|-------------------------|---------------|
| Major errors | | |
| Wrong dose (confirmed or doubt) | 39 | (27.9%) |
| Labeling (name, drug or dose error) | 11 | (7.9%) |
| Unauthorized drug | 4 | (2.9%) |
| Incompatible diluent | 3 | (2.1%) |
| Incompatible set or bag | 2 | (1.4%) |
| Sub-total | 59 | (42.1%) |
| Minor errors | | |
| Wrong set of infusion (without incompatibility) | 31 | (22.1%) |
| Final volume | 22 | (15.7%) |
| Wrong diluent (without incompatibility) | 21 | (15%) |
| Final presentation (e.g. bag instead of syringe) | 6 | (4.3%) |
| Solvent of reconstitution (without incompatibility) | 1 | (0.7%) |
| Sub-total | 81 | (57.9%) |
| Overall | 140 | (100%) |

Figure 21: Analyse descriptive de préparations défectueuses.

Les erreurs les plus sérieuses et fréquentes concernent différents secteurs du circuit des chimiothérapies:

➤ Prescription des chimiothérapies :

- Erreurs dans le planning des thérapies et le calcul des doses : les confusions dans les algorithmes de calcul et erreur dans le choix des différents paramètres à prendre en compte pour le calcul des doses de chimiothérapies sont courantes. Ces paramètres et algorithmes pour l'individualisation des chimiothérapies sont la dose absolue, le poids, la surface corporelle, l'aire sous la courbe, la clairance de la créatine, les paramètres des fonctions hépatiques, le nombre de cellules sanguines et de thrombocytes et les paramètres additionnels spécifiques des substances comme la neurotoxicité.

- La confusion entre dose totale et dose unique : une autre cause commune de surdosage est la confusion entre la prescription de dose totale et dose unique. L'origine de l'erreur provient du fait que, dans les publications scientifiques, les doses sont souvent indiquées en dose totale alors que la dose unique est usuellement utilisée en pratique clinique dans les services.

➤ Préparation des chimiothérapies

- Erreurs de concentration : différentes concentrations du même produit sont obtenables dans le commerce, compliquant le calcul et augmentant le taux d'erreurs des préparations.

- Erreurs de sélection de produits : ils concernent essentiellement deux types de produits : les platines et les anthracyclines. Ces composés sont sujets à de hauts risques de confusion.

Il existe beaucoup de synonymes et sound et look alike de ces différents produits. De plus, de nombreux protocoles existent avec différents dosages et plans thérapeutiques en

fonction des produits. Ces produits ont des effets secondaires importants et une marge thérapeutique étroite. Les platines sont néphrotoxiques et neurotoxiques tandis que les anthracyclines sont cardiotoxiques et peuvent avoir des effets doses cumulatifs aboutissant à une toxicité irréversible.

- Erreurs de sélection du diluant : des erreurs de sélections du bon diluant sont souvent à l'origine d'incompatibilité ou au mieux de perte d'activité des substances actives.

- Erreurs de dilution : elles sont souvent sérieuses car l'erreur portent souvent sur un facteur de dilution, elles peuvent avoir des conséquences graves pour le patient comme l'inefficacité du traitement dans les cas de sous-dosage et des effets indésirables graves pouvant aller jusqu'au décès du patient pour les cas de surdosage.

➤ Administration des chimiothérapies

- Erreur lors de perfusion continue: pompes à perfusion électronique ou mécanique sont communément utilisées pour permettre un meilleur confort pour le patient. Seulement la vitesse de perfusion est une étape critique dans l'administration des chimiothérapies aux patients. Des erreurs sur ce point peuvent être à l'origine de surdosage considérable comme l'administration d'une dose pour 3 jours en quelques heures et de sous dosage par une dysfonction de la pompe détectable par une exceptionnelle bonne tolérance du patient pour son traitement.

- Erreur d'allocation de chimiothérapie : des erreurs d'identité de patients existent encore et l'identitovigilance reste un processus sensible de la sécurisation du processus des chimiothérapies. Patients avec des noms aux consonances similaires ou semblables. (6)

1. Matériels et méthodes :

1.1. Contexte :

Notre étude a été menée au niveau de l'unité Onco-pédiatrie du service de pédiatrie de la clinique hospitalo-universitaire Hassiba Ben Bouali dépendant du CHU de Blida. Cette unité est de type monobloc. La seule « spécialité » d'oncologies traitées dans la clinique est la pédiatrie.

Cette unité, a été inaugurée en 2008. Elle a une capacité d'accueil de douze (12) lits pour les malades nécessitant une hospitalisation pour leur cure de chimiothérapie. Elle dispose d'une hotte à flux laminaire verticale implantée au niveau de la salle de préparation.

La réception, la préparation des cytotoxiques injectables, leur éventuel entreposage et leur administration sont réalisés par le personnel de soins dans le service de soins. C'est ce qui est communément appelé « préparation des cytotoxiques en système décentralisé. »

L'hôpital de jour pédiatrique HDJ accueille les patients sous chimiothérapie durant la matinée, l'après-midi voire la journée complète. Le patient y reçoit son traitement.

Ce travail a été effectué pendant une durée de 5 mois (mars 2018 - Juillet 2018), en observant les activités de la reconstitution des cytotoxiques, dans le but de vérifier la conformité de cette dernière aux exigences des bonnes pratiques des préparations.

Notre travail comprend également un suivi de tout le circuit de la cure anticancéreuse dans le service étudié.

1.2. Méthode :

La méthode que nous avons suivie pour conduire notre étude est d'une part une description du processus de reconstitution des cytotoxiques suivi au sein de l'unité onco-pédiatrique. D'autre part, l'évaluation de la conformité des différents systèmes, notamment : documentation, personnel, locaux, équipements et gestion des déchets aux exigences des bonnes pratiques de préparation (BPP).

Dans le but de recueillir les données, nous avons assisté à toutes les étapes menant à l'administration parentérale des doses individuelles de cytotoxiques : prescription, préparation éventuel entreposage, administration, c'est ce qu'on appelle « le processus clinique cytotoxique ».

Des difficultés ont été rencontrées lors de la récolte des données enregistrées. Les enregistrements des cures sont manuscrites sur des registres, ils sont souvent illisibles avec utilisation des abréviations difficiles à déchiffrer. Aussi, les cures ne sont pas toutes enregistrées.

Par contre, nous n'avons pas rencontré des difficultés de collaboration du professionnel de santé.

2. Résultats et discussion :

2.1. Personnel :

2.1.1. Qualification :

Afin d'assurer le bon acheminement des préparations des cytotoxiques de la prescription à l'administration (processus clinique cytotoxique), les bonnes pratiques de préparation (chapitre 6 et 7) donnent des informations sur la qualification de personnel.

Le tableau suivant illustre la conformité de la composition et la qualification du personnel aux bonnes pratiques de préparation.

Tableau 14: Conformité de la composition et la qualification du personnel aux exigences bonnes pratiques de préparation.

| Fonction | Qualification | |
|------------------------------|--------------------------|--|
| | Exigences des BPP | Résultats |
| Prescripteur | Médecin | -Maitre-assistant en pédiatrie - spécialiste en pédiatrie |
| Valideur | Pharmacien | Absence |
| Préparateur | Préparateur en pharmacie | Infirmier |
| Contrôleur | Pharmacien | Absence |
| Administrateur | Infirmier | Infirmier |
| Agent de nettoyage | Personnel formé | Femme de ménage |
| Agent de gestion des déchets | Personnel formé | Femme de ménage |

Discussion :

L'équipe est composée de deux médecins prescripteurs.

Il existe cinq groupes d'infirmiers chaque groupe, regroupe deux infirmiers. Deux (2) groupes pour la journée et 3 pour les gardes et les journées fériées.

C'est les infirmiers qui effectuent les préparations, ils ne sont pas qualifiés pour cet acte, ils sont qualifiés pour l'acte de soins qui est l'administration.

Les enregistrements sont faits par l'infirmier chef, à partir des protocoles établis par les prescripteurs, à la fin de la journée.

Le nettoyage de la zone de préparation et la collecte des déchets sont effectués par la femme de ménage qui n'est pas formée aux règles d'hygiène, de sécurité et d'habillement nécessaires pour la manipulation des produits anticancéreux.

2.1.2. Formation du personnel :

La formation du personnel est un élément clé de la protection du patient, du personnel et de l'environnement. En effet la dextérité tout comme la connaissance des bons gestes permettent de réduire considérablement les risques d'exposition aux cytotoxiques.

Il est donc impératif, pour la reconstitution de cytotoxiques de former le personnel de manière théorique et pratique, de valider l'acquisition des compétences et de mettre en place une démarche de formation continue avec évaluation périodique des connaissances.

Tableau 15: Conformité de la formation du personnel aux exigences bonnes pratiques de préparation.

| Les formations exigées par les BPP | Résultats | |
|---|---------------------------|---------------------------|
| | Formation initiale | Formation continue |
| Sécurité et hygiène | - | - |
| Réception, déballage et stockage | - | - |
| Fabrication | - | - |
| Administration et surveillance | - | - |
| la gestion des incidents/accidents | - | - |

- : inexistante

Discussion :

• Pour la sécurité et hygiène:

Il n'y a aucune formation ni initiale ni continue pour la sécurité et hygiène.

• pour l'activité de réception, déballage et stockage:

Dans le service le personnel infirmier est responsable de la réception, du déballage et de la mise en stock des médicaments cytotoxiques.

Il n'y a en principe pas de formation spécifique à la réception, au déballage et à la mise en stock de ces médicaments.

• Pour l'administration:

Il s'agit de personnel qualifié pour l'administration de médicaments cytotoxiques qui ne reçoit pas de formation spécifique aux activités logistiques.

• Pour l'activité de fabrication :

La formation initiale des connaissances est fondée sur l'observation des pratiques dans tout les cas. Il n'y a pas de participation à des cours, entretiens, des congrès spécialisés...

• Pour la gestion des incidents/accidents:

Il n'y a aucune formation ni initiale ni continue pour la gestion des incidents/accidents.

En conclusion, le personnel de notre service ne reçoit aucune formation théorique et pratique ni initial ni continue ce qui affecte sa sécurité ainsi celle des patients.

2.1.3. Tenues vestimentaires et hygiène individuelle :

A. Tenues vestimentaires:

La tenue du personnel doit tenir compte le niveau d'exposition. Le niveau minimal d'exposition requiert blouse à manches longues et à poignets serrés, lunette de protection enveloppantes, sur-chaussures, masque, bonnet et gants.

Le tableau suivant représente une comparaison entre les tenues exigées par les bonnes pratiques de préparations lors de préparation, administration et nettoyage et les tenues portés par le personnel de notre service.

Tableau 16: tableau comparatif entre les tenues exigées par les bonnes pratiques de préparations lors de préparation, administration et nettoyage et les tenues portés par le personnel de notre service.

| Tenues exigées par les BPP | Résultats | | | |
|-------------------------------|-------------|----------------|-----------|--------|
| | Préparation | Administration | Nettoyage | |
| | | | PSM | Locaux |
| Gants chimio | - | - | - | - |
| Blouse/combinaison | + | - | - | - |
| Masque | + | - | - | - |
| Cagoule/bonnet | + | - | - | - |
| Lunettes de protection | + | - | - | - |
| Sur-chaussures | - | - | - | - |

+ : existant, - : inexistant

Discussion:

Le port des tenues vestimentaires durant les différentes étapes de reconstitution des cytotoxiques est globalement non conforme aux recommandations des bonnes pratiques de préparations.

Néanmoins, le port de blouse/combinaison, masque, cagoule/bonnet et lunettes de protection est respecté seulement durant l'étape de préparation des cytotoxiques.

Il faut préciser que les préparateurs utilisent des gants en latex poudrés ce qui n'est pas adéquat à la reconstitution des cytotoxiques.

Il est important d'utiliser des gants dont la résistance des matériaux est avérée, c'est à dire non perméables aux substances cytotoxiques : gants chimio.

Les préparateurs ne portent pas de surchaussures ce qui engendre la contamination de la zone de préparations.

B. Hygiène individuelle

Les bonnes pratiques de préparation précisent qu'une propreté et une hygiène personnelle de haut niveau sont essentielles.

Ainsi, dans le but de minimiser la contamination des vêtements portés dans les zones d'atmosphère contrôlée, elles exigent le changement et le lavage des vêtements selon une procédure spécifique. Ce qui n'est pas respecté dans le service.

2.2. Locaux:

Les locaux de préparation, de stockage et d'administration doivent être distincts. Ces locaux sont dédiés à l'activité de préparation contenant des substances dangereuses, sauf exception justifiée. Une identification par une signalisation informative appropriée (pictogrammes avec précautions) est exigée.

Le tableau suivant décrit la disposition des locaux au sein de l'unité onco-pédiatrique.

Tableau 17: la disposition des locaux au sein de l'unité onco-pédiatrique.

| Locaux | Résultats |
|------------------------|-----------|
| Local de préparation | + |
| Local de stockage | - |
| Local d'administration | + |

+ : existant, - : inexistant.

Discussion:

Le service dispose d'une salle de soin qui sert à la fois :

- A la consultation.
- Au stockage des médicaments.
- A l'administration des médicaments.

Et dans laquelle il y a une petite salle dédiée pour la préparation des cytotoxiques séparé non classée dont l'espace de fabrication est insuffisant avec une filtration d'air non suivi.

On a aussi constaté une séparation inadéquate des pièces, ce qui augmente le niveau de risque de la contamination croisée et de toxicité.

2.3. Equipements :

2.3.1. Equipements de stockage et de préparation :

Les médicaments cytotoxiques doivent être stockés à l'écart des autres médicaments et des dispositifs, dans des armoires fermées ou dans un réfrigérateur dédié, clairement identifiés, en fonction des conditions de stockage exigées.

La préparation des cytotoxiques doit se faire dans un poste de sécurité microbiologique qui est destinés à assurer une protection du manipulateur et de l'environnement vis-à-vis des produits toxiques et pour éviter la contamination microbienne et la pollution particulaire.

Le tableau suivant représente les équipements de stockage et de fabrication présents au sein de service.

Tableau 18: les équipements de stockage et de fabrication présent au sein de service.

| Équipements | Résultats |
|-----------------------------------|--|
| Équipements de stockage | Une seule Armoire. Un seul réfrigérateur. Des tiroirs. |
| Équipements de préparation | Un plan de travail Une seule Hotte à flux laminaire verticale |

Discussion:

Les dispositifs sont stockés dans les tiroirs. Il ya un tiroir dans la zone de préparation dans lequel les dispositifs sont stockés.

Les médicaments cytotoxiques sont stockés dans une armoire avec les autres médicaments.

Le site dispose d'un réfrigérateur dans lequel les médicaments cytotoxiques côtoient les autres médicaments qui nécessitent d'être conservés entre 2°C et 8°C.

L'organisation du stock dans l'armoire et le frigo est faite d'une façon chaotique.

Cette configuration de stockage sous-entend une grande proximité à la zone de fabrication.

Les restes de principe actif qui peuvent être réutilisés pour une autre préparation sont stockés dans l'armoire, et les restes nécessitant d'être conservés au frais sont stockés au réfrigérateur avec les médicaments non entamés.

La hotte est réservée à la préparation des cytotoxiques.

Les autres préparations (thérapie adjuvante) se fait sur le plan de travail.

2.3.2. Monitoring de l'équipement de préparation :

Les équipements de préparation doivent être soumis régulièrement à des contrôles pour garantir la qualité de la zone de production (contrôles microbiologiques et particulières, contrôle de la vitesse de l'air, contrôle de la pression, test de contamination). Ces contrôles sont définis par des procédures et par des modes opératoires (périodicité, fréquence, conformité).

Le tableau suivant présente la présence du monitoring pour l'équipement de préparation:

Tableau 19: monitoring de l'équipement de préparation:

| Paramètre | | Résultats |
|--|--------------------------------|------------------|
| Monitoring de la vitesse de l'air | | - |
| Monitoring de la pression | | - |
| Monitoring particulaire | | - |
| Monitoring microbiologique | Air | - |
| | Plaque de sédimentation | - |
| Monitoring de contamination | | - |
| Test de contamination | | - |

-: inexistant

Discussion:

Le monitoring de PSM est absent.

2.4. Mise en garde et limitation d'accès :

Il est impératif d'informer tous les membres du personnel de la présence d'agents cytotoxiques et du risque de contamination, quelle que soit la situation. Cette mise en garde s'applique lorsque les cytotoxiques sont conservés, reconstitués, transportés et administrés, mais également lorsque les déchets cytotoxiques sont manipulés.

Le tableau suivant montre nos observations sur l'existence de mises en garde et de limitation d'accès, en fonction des différentes zones de travail.

Tableau 20: Existence d'une mise en garde et limitation d'accès dans les zones de manipulation des cytotoxiques.

| Mise en garde et limitation d'accès | Résultats | |
|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|
| | Zone de stockage et d'administration | Zone de fabrication |
| Accès limité aux personnes autorisées | - | + |
| Interdiction de boire et manger | - | - |
| Sigle/mention "cytotoxique" | - | - |

+ : existant, - : inexistant

Discussion:

Dans l'ensemble, un manque net de signalisation de la présence de médicaments cytotoxiques et du risque de contamination dans les zones de manipulation.

L'accès à l'unité de soins (zone de Réception et déballage, Stockage, Administration et surveillance) n'est jamais restreint et aucun sigle ou mention n'indique la présence de médicaments cytotoxiques.

L'accès est limité seulement à la zone de préparation.

L'interdiction de boire et manger n'est jamais visuellement signalée.

2.5. Circuit de la préparation :

2.5.1. Prescription:

La prescription des médicaments anticancéreux diffère des autres prescriptions par le nombre importants des éléments qu'elle doit renseigner, elle est généralement nommée "protocole de chimiothérapie".

Elle contient la liste des médicaments et leur dosage :

- Un ou plusieurs médicaments cytotoxiques avec leurs posologies en m^2 , par kg, ou par jour d'administration.
- Des adjuvants de cancérologie : solutés d'hydratation, antiémétiques, corticoïdes et facteurs de croissances.
- Les volumes de dilution, les temps et la périodicité des perfusions et le nombre des jours doivent être également indiqués dans le protocole.

La prescription doit comporter les renseignements de l'identité du malade.

Dans notre cas:

Avant de recevoir une chimiothérapie anticancéreuse, le malade doit d'abord effectuer un bilan pré-thérapeutique, comportant des examens biologiques (numération de la formule sanguine, etc.), des examens d'imagerie (radiographie standard du thorax, scanner, etc.) et certaines analyses immunologiques, etc.

- **Système de prescription médicale:**

La prescription est faite par deux pédiatres et elle est exclusivement manuscrite.

Le prescripteur utilise un modèle de protocole de chimiothérapie pré établie où il n'a qu'à remplir les espaces libre correspondant à :

- Le type et la phase de la tumeur.
- Nom du patient.
- Poids, surface corporelle.
- Cytostatiques prescrits (DCI).
- Dose normale et posologie résultante pour le patient.
- Forme pharmaceutique/mode d'administration.
- Type de véhicule (soluté de dilution).
- Volume de la solution prête à l'emploi.
- Jour/heure d'administration souhaitée.
- les médicaments adjuvants.

En revanche cette fiche ne comporte ni le nom ni la signature du médecin prescripteur.

Les protocoles thérapeutiques établis sont des protocoles de base, définis par les standards options et recommandations en cancérologie.

Ils n'ont pas établis des protocoles sous autorisation temporaire d'utilisation.

- **Exemple des protocoles utilisés : (voir annexe IV)**

2.5.2. Validation pharmaceutique de la prescription médicale :

La prescription médicale, qu'elle soit manuscrite ou informatisée, nécessite une validation pharmaceutique pour d'identité du patient et le calcul de la surface corporelle (aucune préparation ne doit être réalisée sans la validation pharmaceutique).

Dans notre site, Il n'y a pas eu de validation pharmaceutique. Le stock nécessaire des médicaments est dans l'armoire de soin et il n'y a pas eu de délivrance pharmaceutique.

2.5.3. Fabrication :

2.5.3.1. Traitement du matériel avant l'introduction dans le PSM :

Avant d'entrer dans le PSM, le matériel subit en général une désinfection ou un autre traitement destiné à limiter les risques de contamination bactériologique de la préparation et de l'environnement de travail.

Le matériel entrant dans l'enceinte de travail doit être préalablement désinfecté par un alcool stérile : éthanol, isopropanol...

Le tableau ci-dessous compare entre le traitement du matériel entrant dans le PSM exigé par les bonnes pratiques de préparation et son application.

Tableau 21: traitement du matériel entrant dans le PSM.

| Matériels | Traitement | |
|-----------------------------|------------------------------------|-----------|
| | Exigences des BPP | Résultats |
| Désinfectant | Alcool stérile | - |
| Protocole de fabrication | N'entre pas | - |
| Etiquette(s) | N'entre pas | - |
| Gants stériles | désinfectés avec un alcool stérile | Aucun trt |
| Tampons/compresses stériles | Désinfecter avec un alcool stérile | Aucun trt |
| Seringues | Désinfecter avec un alcool stérile | Aucun trt |
| Aiguilles | Désinfecter avec un alcool stérile | Aucun trt |
| Sac à déchets | désinfecter avec un alcool stérile | Aucun trt |

- : inexistant, trt : traitement.

Discussion:

Tout le matériel entre sous flux laminaire sans aucun traitement de désinfection préalable.

2.5.3.2. La préparation:

La préparation est effectuée par un infirmier en suivant les posologies et la dose présentes sur le protocole.

Le PSM est mis en marche trente minutes avant utilisation.

- **Contrôles de la préparation médicamenteuse :**

En cours de fabrication, un certain nombre de contrôles, voire de double-contrôles, sont effectués.

Le tableau suivant présente les contrôles effectués au cours de la préparation.

Tableau 22: Contrôles "In process"

| Contrôle | | |
|-----------------|-----------------------|--------|
| Identité | Principe actif | Visuel |
| | Solvant | Visuel |
| | Soluté | Visuel |
| Volume | Principe actif | Visuel |
| | Solvant | Visuel |
| | Soluté | Visuel |

Discussion:

L'identité et le volume du principe actif sont contrôlés visuellement par l'opérateur à l'œil nu.

- **Contrôle du produit fini :**

Aucun contrôle pour le produit fini (Gravimétrique, Analytique, Confrontation étiquette – fiche contrôle/fabrication) n'est effectué.

2.5.4. Etiquetage:

L'étiquette est l'élément principal d'identification et de contrôle de la préparation dans les unités de soins. Pour éviter des erreurs dont la portée pourrait être lourde de conséquence, un grand soin doit être apporté à l'étiquetage. Un bon étiquetage garantit que le bon produit est fabriqué et dispensé au bon patient.

Le tableau suivant montre les informations nécessaires à mentionner sur les étiquettes collées sur les perfusions.

Tableau 23: Informations sur l'étiquette.

| Les informations qui doivent être mentionnées sur les étiquettes | Résultats |
|---|------------------|
| Nom/Prénom | + |
| Date de naissance | - |
| Principe actif/spécialité | + |
| Dose | - |
| Solvant de dilution | - |
| Date/heure de préparation/administration | - |
| Voie d'administration | - |
| Duré et vitesse d'administration | - |
| Identité du préparateur | - |
| Mention "Cytotoxique/chimiothérapie" | - |

+ : existant, - : inexistant.

Discussion:

L'étiquetage se fait en dehors du PSM par le préparateur en activité. Une étiquette vierge est collée sur la perfusion avant la préparation de la médication et complétée manuellement à la fin de la manipulation.

Les informations indiquées sur l'étiquette sont insuffisantes (le nom du patient et la spécialité) par rapport aux recommandations, même si les informations manquantes peuvent être retrouvées dans le protocole de traitement. Les manquements les plus flagrants sont :

- L'omission de la date de naissance du patient. Elle devrait obligatoirement figurer sur l'étiquette pour permettre l'identification certaine du patient.

- L'absence de la voie d'administration de la préparation, de même que la durée d'administration ou le débit. Il s'agit d'informations essentielles pour une administration sûre. Il est également recommandé d'inscrire la voie d'administration en toutes lettres pour éviter les confusions.

- La mention "cytotoxique" est inexistante sur les étiquettes.

2.5.5. Administration:

Toutes les méthodes et stratégies utilisées dans l'administration des produits cytotoxiques doivent être documentées dans des protocoles écrits.

L'administration doit être précédée et suivie d'un lavage chirurgical des mains.

Le minimum conseillé est le port de 2 paires de gants à usage unique (pas en vinyle), une blouse à usage unique à manches longues et poignets serrés.

Dans notre service, il n'existe aucune procédure relative à l'administration des chimiothérapies injectables.

L'équipement de protection individuelle porté par le personnel lors d'administrations usuelles de médicaments cytotoxiques est non conforme aux recommandations.

2.6. Gestion des déchets:

Sont considérés comme déchets cytotoxiques tous les matériaux qui ont été en contact avec des cytotoxiques au cours du processus de reconstitution et d'administration. Cela comprend les seringues, les aiguilles, les flacons vides ou partiellement utilisés, les gants, les équipements de protection individuelle à usage unique. En outre, les médicaments dangereux périmés, ou qui doivent être détruits pour toute autre raison, sont également traités comme des déchets cytotoxiques.

La destruction des déchets cytotoxiques est effectuée par incinération dans un établissement agréé par une autorité de protection de l'environnement.

2.6.1. Equipement pour la gestion des déchets cytotoxiques:

Tous les déchets contaminés par des médicaments cytotoxiques doivent être collectés dans des conteneurs spécialement réservés à cet effet et clairement identifiés, constitués d'un matériau dur et résistant, pouvant supporter les chocs et une pression externe au cours du transport. Ils doivent pouvoir être scellés afin d'éviter une fuite éventuelle.

Les résultats du choix de l'équipement pour la gestion des déchets sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 24: équipement pour la gestion des déchets cytotoxiques.

| Critères de choix selon les BPP | Résultats |
|--|------------------|
| Étanche | + |
| Rigide | + |
| Incassable | + |
| Identifiée | - |
| Fermeture inviolable | - |

+ : existant, - : inexistant.

Discussion:

Les déchets cytotoxiques sont éliminés dans des poubelles pour déchets tranchants qui sont : étanches, rigides, incassables, non identifié "cytotoxique" et ne dispose pas d'une fermeture inviolable. On trouve ce genre de poubelle au sein de tous les services de l'unité.

Ils utilisent aussi des sacs à poubelle (sachets) dédiés aux déchets cytotoxiques.

2.6.2. Elimination des déchets:

2.6.2.1. Elimination des déchets occasionnés par la fabrication :

Tableau 25: Elimination des déchets lors des activités de fabrication

| Déchets | Exigences de BPP | Résultats |
|---------------------------------------|------------------|-----------|
| Matériel d'emballage | Cyto | - |
| Flacons vides | Cyto | - |
| Flacons entamées | Cyto | - |
| Solvants de reconstitution/dilution | Cyto | - |
| Dispositifs médicaux | Cyto | - |
| Aiguilles | Cyto | - |
| Equipement de protection individuelle | Cyto | - |

Cyto : Poubelle pour déchets cytotoxiques ; - : inexistant

Discussion:

Les flacons vides ou entamées, les dispositifs médicaux ayant servi à la préparation, également les aiguilles sont éliminées dans une poubelle pour déchets tranchants situé dans la salle de préparation.

Les gants portés au moment de la préparation dans l'enceinte de travail, les solvants de reconstitution ou de dilution et le matériel de l'emballage sont éliminés dans un sac à déchets située dans la salle de soins.

2.6.2.2. Elimination des déchets occasionnés par l'administration:

Tableau 26: Elimination des déchets lors des activités d'administration

| Déchets | Exigences de BPP | Résultats |
|--|------------------|-----------|
| Equipements pour protection individuelle | Cyto | - |
| Dispositifs d'administration | Cyto | - |
| Préparations interrompues | Cyto | - |

Cyto : Poubelle pour déchets cytotoxiques ; - : inexistante

Discussion:

Les dispositifs d'administration (tubulures, robinets, rampes...), Equipements pour protection individuelle et les préparations cytotoxiques interrompues sont éliminés dans les sacs à déchets dans la salle de soin.

Les aiguilles qui sont éliminés dans une poubelle pour déchets tranchants situé dans la salle de soin.

Il faut signaler qu'il existe deux sacs à déchets, un dédié pour les déchets cytotoxiques et un autre pour les déchets non cytotoxiques.

En général l'équipement pour la gestion des déchets n'est pas satisfaisant dans le service. La collecte des déchets cytotoxiques avec les déchets non cytotoxiques est faite par la femme de ménage quotidiennement. Les déchets cytotoxiques, comme les déchets non cytotoxiques, sont évacués chaque jour de la voirie hospitalière vers l'incinération.

2.7. Estimations de l'activité:

L'activité des sites de fabrication des médicaments cytotoxiques injectables est estimée par le nombre de préparations effectuées chaque année.

Le service a une activité continue pendant toutes l'année (ne ferme pas la nuit, les weekends et les journées fériées).

Les tableaux suivants présentent le nombre de préparations des cytotoxiques effectuées en 2016, 2017 et le premier semestre l'année 2018 avec leurs présentations graphiques.

Tableau 27: l'activité de préparation des cytotoxiques pendant l'année 2016.

| Mois | jan | fév | mar | avr | mai | jui | juil | aout | sept | Oct | Nov | déc |
|------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|
| Nombre de préparation | 143 | 145 | 152 | 149 | 145 | 140 | 142 | 151 | 154 | 162 | 158 | 167 |

La figure 21 est une présentation graphique de l'activité de préparation des cytotoxiques pendant l'année 2016.

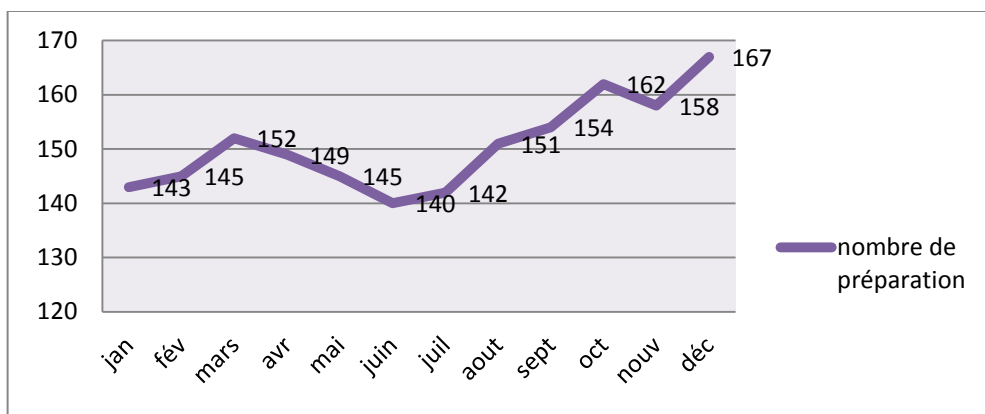


Figure 22 : Présentation graphique de l'activité de préparation des cytotoxiques pendant l'année 2016.

Tableau 28 : l'activité de préparation des cytotoxiques pendant l'année 2017.

| Mois | Janv | Fév | Mars | Avr | Mai | Juin | Juil | Aout | Sept | Oct | Nov | déc |
|-----------------------|------|-----|------|-----|-----|------|------|------|------|-----|-----|-----|
| Nombre de préparation | 165 | 160 | 181 | 209 | 203 | 210 | 218 | 247 | 231 | 243 | 317 | 346 |

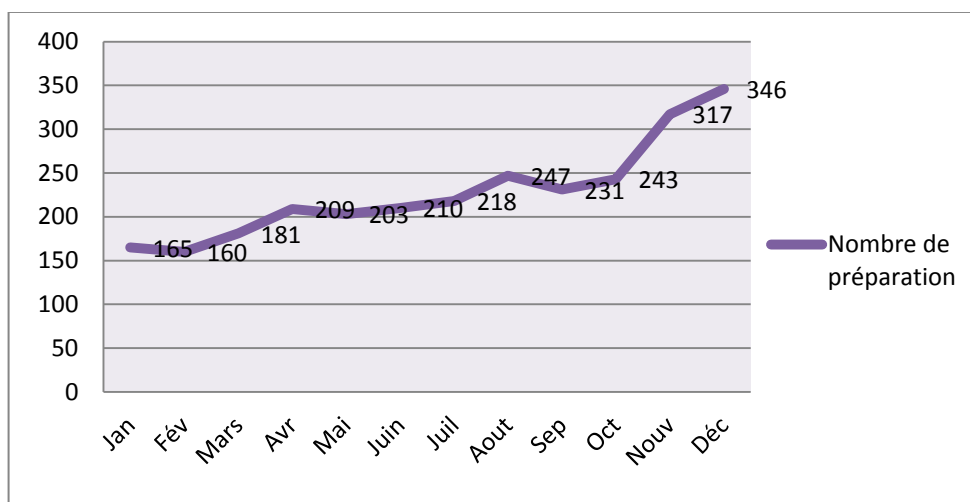


Figure 23 : Présentation graphique de l'activité de préparation des cytotoxiques pendant l'année 2017.

Tableau 29 : l'activité de préparation des cytotoxiques pendant le premier semestre de l'année 2018.

| Mois | Janvier | Février | Mars | Avril | Mai | Juin |
|-----------------------|---------|---------|------|-------|-----|------|
| Nombre de préparation | 318 | 307 | 331 | 320 | 349 | 357 |

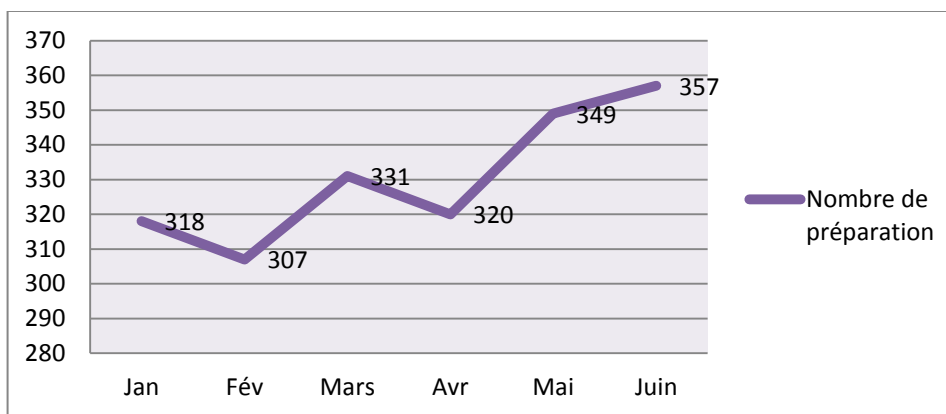


Figure 24 : Présentation graphique de l'activité de préparation des cytotoxiques du premier semestre de l'année 2018.

Tableau 30 : Evolution du nombre de préparation des cytotoxiques depuis 2016.

| Semestre | 1er semestre de l'année 2016 | 2ème semestre de l'année 2016 | 1er semestre de l'année 2017 | 2ème semestre de l'année 2017 | 1er semestre de l'année 2018 |
|-----------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Nombre de préparation | 874 | 934 | 1128 | 1602 | 1982 |

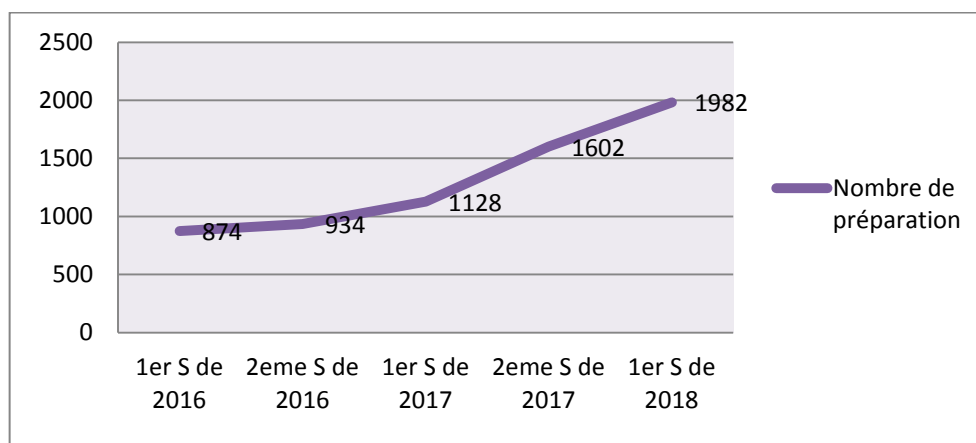


Figure 25 : présentation graphique de l'évolution du nombre de préparation des cytotoxiques depuis 2016.

Discussion :

Nous avons fait une analyse du nombre de préparations des cytotoxiques réalisées depuis l'année 2016.

Le nombre de préparations des cytotoxiques effectuées chaque année est un indicateur très pertinent de l'activité d'un service, c'est le seul qui soit facilement disponible, il est en augmentation constante depuis l'année 2016.

2.8. Projet de centralisation:

2.8.1. Situation actuelle:

Avec une production en premier semestre de 2018 de 1982 préparations, et une croissance semestrielle moyenne de 19% depuis 2016, le service connaît un point critique dans l'augmentation de son activité avec une installation non adéquate à cette augmentation, ce qui nécessite l'installation d'un nouvel PSM, mais la surface de la salle de préparation ne permettant pas.

L'augmentation d'activité affecte également le personnel. En effet, les préparateurs passent plus de temps à la zone de préparation pour l'activité de préparation et conservent les mêmes tâches administratives et organisationnelles à effectuer en dehors d'elle.

2.8.2. Problématique:

Sachant que l'activité est en constante augmentation et que notre matériel et locaux ne sont pas adaptés, que la protection des manipulateurs, patients et de l'environnement est absente, et que la qualité des préparations réalisées n'est pas garantie en absence du respect des bonnes pratiques de préparation, comment garantir la qualité des préparations selon les moyens humain, matériel et la nature des locaux, et comment assurer la protection du personnel manipulant les cytotoxiques depuis la livraison de ces médicaments à l'hôpital jusqu'à leur élimination et le respect de l'environnement?

2.8.3. Objectif:

Nous avons souhaité proposer un projet de centralisation des préparations des cytotoxiques à la pharmacie de l'unité hospitalo-universitaire pour les intérêts suivants :

- La reconstitution des traitements anticancéreux doit être sous la responsabilité d'un pharmacien,
- Protéger les manipulateurs, les patients et l'environnement,
- garantir des préparations de qualité dans le respect des bonnes pratiques, avec un matériel et dans des locaux adaptés,
- Sécuriser et améliorer le circuit du médicament au sein de l'hôpital surtout l'étape de préparation,
- L'intérêt d'une reconstitution centralisée des cytotoxiques est justifié par un aspect économique qui réside principalement dans la mutualisation des ressources et dans une gestion des approvisionnements et des reliquats de produits limitant au maximum le gaspillage de médicaments souvent très onéreux.

2.8.4. Plan actuel de la pharmacie:

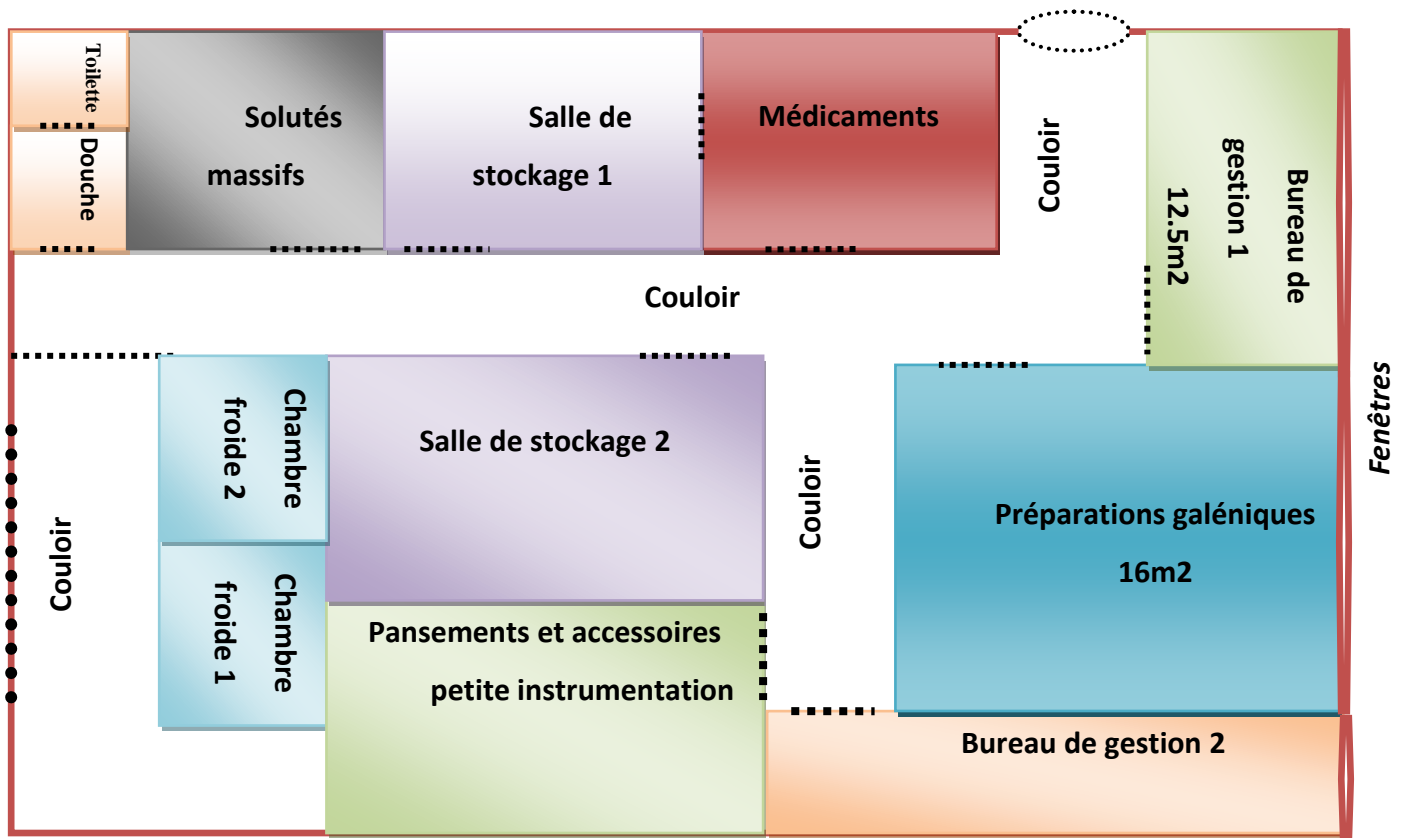


Figure 26 : plan de la pharmacie de l'unité Hassiba Benbouali

L'objectif d'une Unité Centralisée de Préparation des Chimiothérapies (UCPC) est d'assurer la sécurité, l'efficacité du circuit des chimiothérapies et la protection du personnel qui les prépare, l'adéquation des locaux et la conformité des équipements.

Le tableau suivant montre les paramètres qui doivent être mesurés pour créer une unité centralisée de préparation des chimiothérapies UCPC.

Tableau 31 : les paramètres à mesurer pour créer une unité centralisée de préparation des chimiothérapies UCPC.

| Les paramètres | | Les normes | Résultats |
|-------------------|-------------------------------------|---|-----------|
| L'informatisation | | indispensable | - |
| Equipements | | Hotte à flux laminaire ou isolateur | - |
| Personnel | Effectif | Un pharmacien et un préparateur à temps plein pour 2500 à 5000 préparations par ans | + |
| | Formation | Personnel préformé | - |
| Locaux (surface) | Equipé d'une hotte à flux laminaire | 51 m ² | - |
| | Equipé d'un isolateur | 61m ² | - |

+ : existant ; - : inexistant.

Discussion :

- **Informatisation :**

Le système informatique permet d'accéder au protocole thérapeutique validé et sécurisé issu du protocole de référence, à la prescription comportant le calcul automatique de la surface corporelle et des doses, aux doses maximales par injection, au calcul des doses cumulatives réellement administrées au patient. Il permet l'édition de la fiche de fabrication, l'édition des étiquettes, le tout dans un système de sécurité optimale.

La pharmacie ne dispose pas d'un système informatique connecté à l'unité qui prescrit les médicaments anticancéreux. Il faut en prévoir un système informatique.

- **Equipements :**

Le choix de l'équipement isolateur ou hotte à flux d'air laminaire vertical est laissé à l'appréciation des utilisateurs, la pharmacie ne dispose pas d'un équipement pour la préparation des médicaments anticancéreux.

- **Personnel :**

L'effectif affecté à l'Unité Centralisée doit être qualifié et en nombre suffisant afin d'assurer les préparations proprement dites ainsi que toutes les opérations d'entretien, de maintenance et de contrôles de la qualité.

D'après les estimations de nombre annuel des préparations, le nombre d'effectif présent à la pharmacie est suffisant pour assurer les préparations.

Tout le personnel des Unités Centralisées doit bénéficier d'une formation initiale spécifique et d'une formation continue. Il doit être régulièrement évalué.

Le personnel de la pharmacie n'a jamais reçu des informations liées à cette activité

- **Locaux :**

L'ensemble de l'activité de reconstitution des médicaments anticancéreux doit être regroupé au minimum en 6 locaux contigus, par exemple : local de travail externe, local de stockage, local de préparation, SAS du personnel, SAS des matières et SAS des déchets. Un espace sera réservé à l'équipement de nettoyage des locaux. (Voir Tableau 11, Tableau 12)

Dans la logique de notre travail, nous avons souhaité proposer un projet selon le type des structures existantes :

- La surface totale de la pharmacie est égale à 120m². Pour réaliser une centralisation des préparations il est nécessaire de modifier les structures existantes ; ce qui va prendre une grande surface du totale avec une grande modification .Les surfaces doivent être suffisantes et fonctionnelles pour permettre une utilisation rationnelle.
- L'achat d'un équipement de préparation.
- Formation des personnels de la pharmacie pour ce type d'activité.
La mise en place d'une nouvelle activité avec toute l'organisation matérielle implique une grande force d'adaptation à l'ensemble de l'équipe de la pharmacie.

Conclusion_ Recommandations

Dans ce travail nous avons essayé de traiter notre problématique avec toute transparence, et de fournir un contenu pour aider à améliorer les soins de santé pour nos patients.

Grâce à la conscience professionnelle et étudiante, notre objectif n'était pas de déposer une thèse dans les archives, mais plutôt de participer autant que possible à établir une nécessité d'assurer le respect des conditions de base pour la reconstitution des médicaments cytostatiques à travers lesquels on améliore la qualité de ces médicaments.

Ce travail nous a permis, à travers une longue durée de recherche, de répondre à notre problématique. Il nous a permis aussi d'affirmer que :

'Une dose incorrecte, manipulation incomplète, une erreur d'administration ou de molécule peuvent avoir des effets néfastes en termes de toxicité, d'effets indésirables ou même d'échec thérapeutique.'

Il est indispensable d'y remédier par une série de mesures d'information, d'éducation et d'amélioration des conditions de travail. Pour cela, on propose Les éléments clés sur lesquels il faut intervenir pour garantir la qualité de différentes étapes de reconstitution :

- la présence du pharmacien est indispensable où il doit participer en fonction de sa connaissance dans toutes les phases de la manipulation des anticancéreux, que ce soit par un staff avec le prescripteur, l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance ou la délivrance des médicaments.
- Le pharmacien doit superviser le manipulateur ou le personnel infirmier qui assure l'administration des cures.
- Pour réaliser ces deux points il faut centraliser la reconstitution des cytotoxiques.
- La nécessité de la formation des préparateurs qui ont un impact significatif sur la reconstitution.
- Elaboration d'un programme d'éducation dans la formation de base des préparateurs comportant les mesures de la reconstitution, les informations fondamentales sur les anticancéreux comme la stabilité, le coefficient de dilution, les conditions de manipulation préférentielles, les mesures de sécurité et de nettoyage ...ex.
- La sensibilisation des infirmiers praticiens aux effets des erreurs au cours la reconstitution soit sur la qualité de la préparation soit sur la sécurité de patient par des conférences et des sessions.

- Mettre à la disposition des infirmiers avant toute préparation l'équipement nécessaire à la protection de la préparation, à la protection individuelle, à l'élimination des produits contaminés et les déchets de la reconstitution.
- La publication des fiches techniques comportant les nouveaux renseignements sur ces médicaments pour faciliter la reconstitution.
- fournir des protocoles de travail à l'infirmier pour savoir utiliser le matériel de l'entretien et de la maintenance.
- Les préparations stériles doivent obligatoirement être réalisées dans un endroit protégé évitant toute turbulence de l'air et réservé uniquement à la reconstitution.
- Pendant le temps des opérations de reconstitution, le manipulateur doit éviter tout geste considéré comme une source de contamination : Manger, mâche du chewing-gum, boire, fumer, téléphoner et se maquiller.
- Le manipulateur doit disposer de fiche de réclamation en cas d'incident de manipulation, projection cutanée, piqûre accidentelle ayant servi à la préparation ou bien à l'administration, bris d'un flacon et d'avertir le médecin de travail et le pharmacien.
- Les consignes et les protocoles de manipulation doivent être élaborés par une équipe multidisciplinaire et qui fait l'objet d'une collaboration entre pharmacien, manipulateur et médecins dans un objectif de mieux soigner les malades cancéreux.
- Nous proposons d'informatiser le circuit de la reconstitution et l'utilisation du logiciel CHIMIO® : qui précise le nom de l'anticancéreux, la dose, la voie d'administration et le débit. Il comporte, de plus, toutes les consignes de surveillance à appliquer pendant l'administration.

Alors, le patient cancéreux qui n'a pas conscience de toutes ces notions précitées, ne pense qu'à recevoir les meilleurs soins possibles avec une bonne qualité de cure de chimiothérapie, ignorant les risques et les erreurs encourus par le manipulateur ou bien par l'infirmier soignant.

Listes des références:

- (1) Afssaps. Bonnes pratiques de préparation, 2007.
- (2) Eric Bartheleme, Histoire de la notion du cancer, Communication présentée à la séance du 13 juin 1981 de la Société française d'histoire de la médecine.
- (3) Infocancer: Le cancer à travers les âges, site internet, www.arcagy.org, visité le 17-05-2018.
- (4) Hélène latouche, sécurisation de la preparation et de l'administration par voie centrale des preparations anticancéreuses injectables au Centre Hospitalier Bretagne Sud, these pour le diplome d'etud de docteur en pharmacie, université de Nantes, 2015.
- (5) Laurent Carrez, Fiabilité de la préparation des chimiothérapies : double contrôle ou systèmes gravimétriques élément de réponse pour une étude de simulation, MASen pharmacie hospitalière, Université de Genève, janvier 2013.
- (6) Fillon Amélie, Approche méthodologique pour l'évaluation de la chimiocontamination au sein d'une unité de préparation centralisée de médicaments anticancéreux, 2009.
- (7) Marcelle Jost et autres, Sécurité dans l'emploi des cytostatiques, SUVA, Caisse nationale suisse d'assurance en cas d'accidents, Lucerne, 2004.
- (8) Bensaid Fatima Zahra, Contrôle qualité de l'unité centrale de préparation de chimiothérapie : Cas de l'institut national d'oncologie Rabat, Université Mohamed V Rabat, 2016.
- (9) Desmaris Patricia, Optimisation du fonctionnement d'une unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques : complémentaire PSM-Isolateur, université Claude BernardLyon1, juin 2015.
- (10) International Society of Oncology Pharmacy Practicioners, Standards Committee, ISOPP standards of practice Safe handling of cytotoxics, Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners, 2007.
- (11) F.Sadeghipour, Hottes à flux d'air laminaire, HUG Séminaire DESS, 2 Mars 2005.
- (12) S. OuahraniDjermoune, Sécurisation de la préparation des cytotoxiques injectables par des systèmes assurance qualité (centralisation de la préparation des cytotoxiques), université Saad Dahleb faculté de médecine Blida, 2013.
- (13) AFNOR, Salles propres et environnements maîtrisés apparentés, NF EN ISO 14644-1,

Juillet 1999.

(14) Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Bonne pratique de fabrication, 2011.

(15) Hygiène et sécurité en salle blanche, site internet, <https://sblanche.femto-st.fr> , visité le 17/04/2018.

(16) CCLIN, Recommandations pour la manipulation des médicaments cytotoxiques dans les établissements de santé, CCLIN Sud-Ouest, 2002.

(17) Hadjiat Yasmina, Impact économique et évaluation des risques liés au mode de préparation des chimiothérapies anticancéreuses, université Abou BakrBelkayed, Tlemcen, 2015.

(18) Cahier des charges des Unités Centralisées en Pharmacie pour la préparation des agents anticancéreux dans les sites du réseau régional de cancérologie de Lorraine, 2009.

(19) Christelle MoafoBankeng, Formation du personnel en unité de préparation d'anticancéreux : proposition d'un plan et d'un outil de formation théorique, université de Rouen et l'UFR, 2016.

(20) Martine Bouley, La reconstitution des anti-cancéreux à l'hôpital : Démarche qualité en inspection, école nationale de la santé publique ENSP, Rennes, 2002.

Annexe I

Test de remplissage

A. Définition :

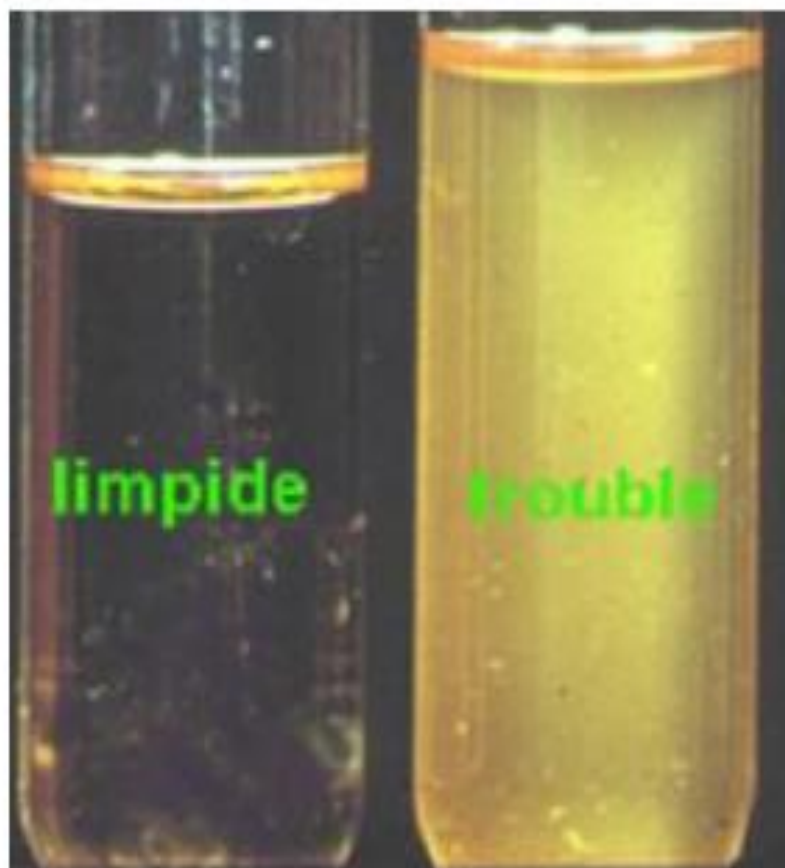
C'est un test qui Simule les phases d'un procédé aseptique par l'utilisation d'un milieu de culture dans des conditions proches de celles subies par le produit, en introduisant des conditions limites défavorables (worst case) .

B. But :

- valider l'asepsie du procédé.
- évaluer le risque de produire des unités non stériles.
- évaluer la formation du personnel.

C. Milieux de culture

- Hydrolysate de caséine et de soja (TS ou TSB) pour micro-organismes aérobies (bactéries et champignons) et certains anaérobies.
- Thioglycolate pour micro-organismes anaérobies et certains Aérobie.

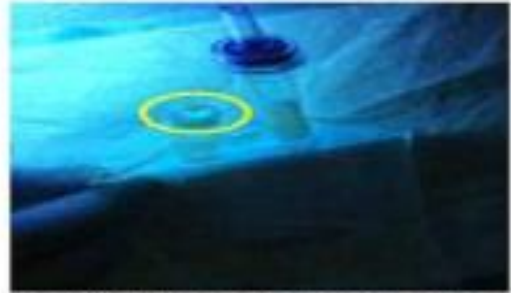


Annexe II

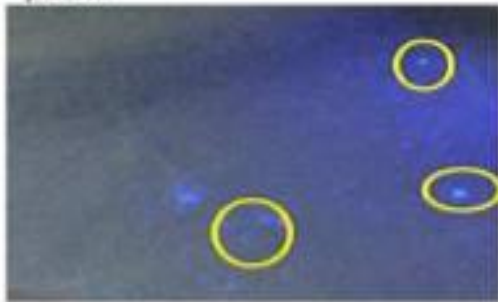
Projection de la contamination lors de la reconstitution de chimiothérapie.



Contamination externe de la poche



Contamination du site d'injection



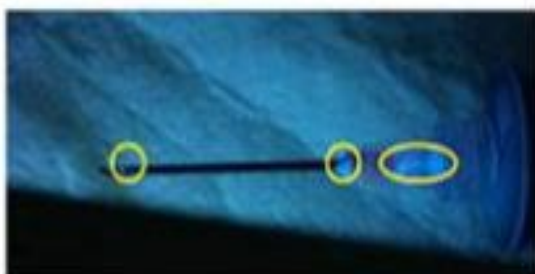
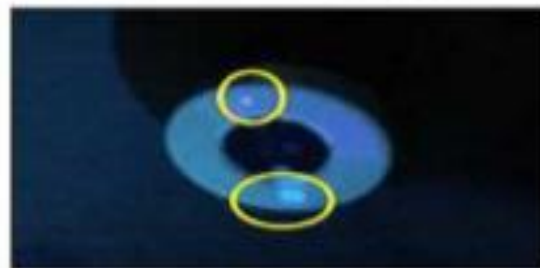
Contamination du plan de travail



Contamination des seringues



Contamination externe des flacons



Contamination externe des seringues



Projection sur les gants des opérateurs

Annexe III

Propagation de la contamination chimique niveau de la salle de dotation.



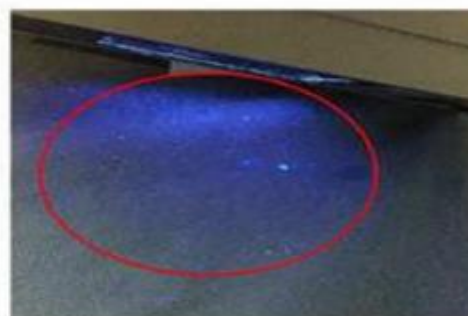
Contamination du panier et poches déconditionnées



Contamination des poubelles



Contamination des gants des agents de manutention



Contamination de la table



Entrée des poches et du panier contaminés



Contamination des gants du personnel qui a fait entrer les poches



Contamination de la table où on a posé les poches contaminées



Contamination de la chaise



Contamination du panier sous hotte



Contamination du flacon de cytotoxique

Annexe IV

Exemples des protocoles utilisés dans l'unité onco-pédiatrique :

| | Protocole | Composants |
|----------------------------|-----------------------------------|--|
| Maladie de hodgkin | VBVP ²⁰⁰² | Vinblastine 6mg/m ² J1, J8 VP-16 150mg/m ² J1, J2, J3. Bléomycine 10mg/m ² J1 Prednisone 40mg/m ² de J1 à J8 |
| | COPP/ABV | Vincristine 1.5mg/m ² J1 Cyclophosphamide 650mg/m ² J1 Procarbazine 100 mg/m ² de J1 à J7 Doxorubicine 35mg/m ² J8 Vinblastine 6mg/m ² J8 Bléomycine 10mg/m ² J8 Prednisone 40mg/m ² de J1 à J14 |
| | OPPA | Vincristine 1.5mg/m ² J1, J8, J15 Procarbazine 100mg/m ² de J1 à J15 Doxorubicine 40mg/m ² J1, J15 Prednisone 60 ou 40 mg/m ² de J1 à J15 |
| | COP(P) | Vincristine 1.5mg/m ² J1, J8 Procarbazine 100mg/m ² de J1 à J15 Cyclophosphamide 500mg/m ² J1, J8 +/- Prednisone 40 mg/m ² de J1 à J15 |
| Lymphomes lymphoblastiques | Euro LB-02/LMT2004 Protocole I | Prednisone 60 ou dexaméthasone 10 mg/m ² de J8 à J28 Vincristine 1.5 mg/m ² J8, J15, J22, J29 Daunorubicine 30 mg/m ² J8, J15, J22, J29 Asparaginase 10 000 U/m ² J12, J15, J18, J21, J24, J27, J30, J33 Cyclophosphamide 1000 mg/m ² J36 Cytarabine 75 mg/m ² J38 à J41, J45 à J48, J52 à J55, J59 à J62 |

| | | |
|--|--|--|
| | | 6-Mercaptopurine 60 mg/m ² J36 à J64 Methotrexate J1, J12 , J18, J27, J33, J45, J59 |
| | Euro LB-02/LMT2004 Protocole M | 6-Mercaptopurine 25 mg/m ² de J1 à J56 Methotrexate 5 g/m ² J8, J22, J36, J50 Acide folinique 15 mg/m ² H42, H48 et H54 après le début de la perfusion de méthotrexate Methotrexate ith J8, J22, J36, J50 |
| | Euro LB-02/LMT2004 Protocole II | Dexaméthasone 10 mg/m ² de J1 à J30 Vincristine 1.5 mg/m ² J8, J15, J22, J29 Doxorubicine 30 mg/m ² J8, J15, J22, J29 Asparaginase 10 000 u/m ² J8, J11, J15, J18 Cyclophosphamide 1000 mg/m ² J36 Cytarabine 75 mg/m ² de J38 à J41, J45 à J49 Thioguanine 60 mg/m ² de J36 à J49 Methotrexate ith J38, J45 |

Annexe IV

Exemples des protocoles utilisés dans l'unité onco-pédatrique :

Résumé :

L'assurance qualité de la préparation des cytotoxiques exige des procédures bien précises qui doivent être strictement respectées par les manipulateurs, des locaux soigneusement conçus d'où l'orientation vers la centralisation de la reconstitution de chimiothérapie et des dispositifs médicaux sécurisés.

La conformité des URCC et de la préparation des cytotoxiques aux exigences des BPP et aux normes ISO restent indispensables pour garantir cette qualité d'où la nécessité du contrôle permanent à fin de vérifier la conformité et mettre en place, en cas de nécessité, des mesures correctives ainsi qu'une analyse critique.

Le volet pratique de notre travail comporte un état de lieux suite à une enquête observationnelle sur l'application des normes pour une l'assurance qualité de tout le circuit de la cure anticancéreuse dans le service Onco-pédiatrie de l'unité hospitalo-universitaire Hassiba Ben Bouali dépendant du CHU de Blida. Une analyse, évaluation et interprétation des résultats recueillis sur la qualité de la préparation de la cure de chimiothérapie en les comparant avec les réglementations et des arrêtés internationaux ayant pour objectif la « sécurité du patient » et la « sécurité du personnel de santé ».

Par ailleurs, nous avons fait une étude sur la faisabilité de la centralisation de la préparation des cytotoxiques injectables à la pharmacie de la clinique de Hassiba Ben Bouali.

A la lumière de ces résultats, on peut considérer que malheureusement la reconstitution des préparations des cytotoxiques dans l'unité manque de la disponibilité de plusieurs équipements et de respect de plusieurs conditions de bases. La mise en place des mesures correctives, visant à limiter fortement le risque de contamination des préparations est indispensable.

Mots clés : Chimiothérapie, Médicaments anticancéreux, Manipulation, La reconstitution, circuit de la cure.