ETAT DES LIEUX DU PROCESSUS CYTOTOXIQUE DANS QUATRE HÔPITAUX DE SUISSE ROMANDE ET MISE EN PERSPECTIVE AVEC LES RÉFÉRENTIELS EN VIGUEUR

Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées en Pharmacie Hospitalière
Session 2006 – 2008

Stéphanie Maier
Pharmacienne

Sous la supervision du Dr Grégory Podilsky
et du Prof André Pannatier

Janvier 2009

Service de Pharmacie

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier chaleureusement tous les membres du personnel de la Pharmacie du CHUV pour leur accueil durant ces trois années de formation. Ils m'ont transmis leurs connaissances et leur passion pour la pharmacie hospitalière.

Je remercie vivement le Professeur André Pannatier pour la confiance qu'il me témoigne, pour sa disponibilité et ses conseils avisés.

Un merci tout particulier au Docteur Grégory Podilsky, pharmacien responsable de la fabrication des médicaments cytotoxiques à la pharmacie du CHUV et instigateur de ce projet, pour ses idées, sa disponibilité et son amitié.
Merci à Messieurs Alain Colombini et Jean-François Bauer de la maison Codan, sponsor de ce travail, pour leur suivi du travail, leurs encouragements et leur confiance.

Merci à Madame Martine Rossel, ma coach dans l'élaboration des grilles d'observation, pour sa compétence. Merci aux spécialistes du CHUV qui les ont validées.

Merci à Monique Ackermann (EHC), Charlotte Bornemisza (EHNV), Monique Chrispeels (EHC) et Cyril Stucki (HUG), les pharmaciens responsables de la fabrication des médicaments cytotoxiques dans les trois établissements qui m'ont accueillie, de m'avoir ouvert leurs portes et leur carnet d'adresses.
Merci à tous les interlocuteurs rencontrés lors des visites d'observations dans les quatre hôpitaux.

Merci à Liliane, ma binôme "huguienne" pour sa complicité.
Sincères remerciements à Béatrice, Grégory, Marc et toutes les préparatrices qui m'ont permis, chacun à leur manière, de me consacrer à la rédaction de ce mémoire.

Merci à mes "relecteurs", qui sont également ceux qui m'ont soutenue durant trois ans et qui m'ont supportée ces derniers mois.

Merci encore à tous ceux que j'aurais oubliés…

TABLE DES MATIERES

I. RESUME ..... **p. 1**
II. LISTE DES ABREVIATIONS ET DEFINITIONS ..... **p. 2**

1. INTRODUCTION ..... **p. 5**
1.1. Historique ..... **p. 5**
1.1.1. La maladie du cancer et sa compréhension au fil des siècles ..... **p. 5**
1.1.2. Les connaissances nouvelles source d'innovations thérapeutiques ..... **p. 11**
1.2. Risques et recommandations liés au développement des chimiothérapies anticancéreuses ..... **p 16**
1.2.1. Les risques ..... **p. 16**
1.2.2. Les recommandations ..... **p. 17**

2. OBJECTIF ..... **p. 21**

3. METHODE ..... **p. 22**

4. RESULTATS ET DISCUSSION ..... **p. 27**
4.1. Formation du personnel ..... **p. 29**
4.1.1. Recommandations ..... **p. 29**
4.1.1.1. Formation professionnelle ..... p. 29
4.1.1.2. Formation à la gestion des incidents/accidents ..... p. 30
4.1.2. Résultats ..... **p. 30**
4.1.2.1. Activités de réception, déballage et stockage ..... p. 30
4.1.2.2. Activités de fabrication ..... p. 31
4.1.2.3. Activités de transport ..... p. 32
4.1.2.4. Activités de réception, d'entreposage, d'administration et de surveillance ..... p. 33
4.1.3. Discussion ..... **p. 34**

4.2. Sécurité et hygiène ..... **p. 36**
4.2.1. Généralités ..... **p. 36**
4.2.1.1. Résultats ..... p. 36
4.2.1.2. Discussion ..... p. 36
4.2.2. Mise en garde et limitation d'accès ..... **p. 37**
4.2.2.1. Recommandations ..... p. 37
4.2.2.2. Résultats ..... p. 38
4.2.2.3. Discussion ..... p. 40
4.2.3. Choix des équipements transversaux ..... **p. 42**
4.2.3.1. Recommandations ..... p. 42
4.2.3.2. Résultats ..... p. 42
4.2.3.3. Discussion ..... p. 43
4.2.4. Gestion des incidents/accidents ..... **p. 44**
4.2.4.1. Recommandations ..... p. 44
4.2.4.2. Résultats ..... p. 45
4.2.4.2.1. Procédures ..... *p. 45*
4.2.4.2.2. Kit d'urgence ..... *p. 46*

4.2.4.3. Discussion p. 48
4.2.5. Personnel p. 49
4.2.5.1. Recommandations p. 49
4.2.5.2. Résultats p. 51
4.2.5.3. Discussion p. 52
4.2.6. Monitoring de la contamination chimique environnementale p. 52
4.2.6.1. Recommandations p. 52
4.2.6.2. Résultats p. 54
4.2.6.3. Discussion p. 54
4.2.7. Gestion des déchets p. 54
4.2.7.1. Recommandations p. 54
4.2.7.2. Résultats p. 55
4.2.7.3. Discussion p. 56
4.2.8. Entretien p. 57
4.2.8.1. Recommandations p. 57
4.2.8.2. Résultats p. 58
4.2.8.3. Discussion p. 60
4.2.9. Blanchisserie p. 60
4.2.9.1. Recommandations p. 60
4.2.9.2. Résultats p. 61
4.2.9.3. Discussion p. 62
4.2.10. Conseils aux patients et à l'entourage p. 62
4.2.10.1. Recommandations p. 62
4.2.10.2. Résultats p. 63
4.2.10.3. Discussion p. 63

4.3. Approvisionnement p. 64
4.3.1. Recommandations p. 64
4.3.2. Résultats p. 65
4.3.3. Discussion p. 67

4.4. Réception – Déballage p. 69
4.4.1. Recommandations p. 69
4.4.2. Résultats p. 71
4.4.2.1. Infrastructures et équipements p. 71
4.4.2.1.1. Infrastructures p. 71
4.4.2.1.2. Equipements p. 71
4.4.2.2. Activités p. 73
4.4.2.2.1. Réception p. 73
4.4.2.2.2. Déballage p. 73
4.4.2.2.3. Elimination de l'équipement de protection individuelle p. 73
4.4.2.2.4. Elimination des déchets de conditionnement p. 74
4.4.3. Discussion p. 74

4.5. Stockage p. 76
4.5.1. Recommandations p. 76
4.5.2. Résultats p. 76
4.5.2.1. Infrastructures et équipements p. 76
4.5.2.1.1. Infrastructures p. 76
4.5.2.1.2. Equipements p. 77
4.5.2.2. Activités p. 78

4.5.2.2.1. Stockage (Stock principal) p.78
4.5.2.2.2. Mise en stock p. 78
4.5.2.2.3. Préparation de livraisons p. 78
4.5.2.2.4. Conditionnement des livraisons p. 79
4.5.2.2.5. Elimination des déchets p. 79
4.5.3. Discussion p. 80

4.6. Prescription p. 81
4.6.1. Recommandations p. 81
4.6.2. Résultats p. 82
4.6.2.1. Infrastructures et équipements p. 82
4.6.2.1.1. Système de prescription médicale p. 82
4.6.2.2. Activités p. 83
4.6.2.2.1. Prescription médicale informatisée p. 83
4.6.2.2.2. Prescription médicale manuscrite p. 83
4.6.2.2.3. Validation p. 84
4.6.2.2.4. Sources de prescription p. 84
4.6.2.2.5. Transmission de la prescription à la pharmacie p. 85
4.6.2.2.6. Confirmation du début du traitement p. 85
4.6.3. Discussion p. 86

4.7. Fabrication p. 87
4.7.1. Recommandations p. 87
4.7.2. Résultats p. 95
4.7.2.1. Infrastructures et équipements p. 95
4.7.2.1.1. Infrastructures p. 95
4.7.2.1.2. Equipements p. 97
4.7.2.2. Activités p. 109
4.7.2.2.1. Estimation de l'activité p. 109
4.7.2.2.2. Réception et validation de la prescription médicale p. 110
4.7.2.2.3. Elaboration du protocole et du kit de fabrication p. 113
4.7.2.2.4. Fabrication p. 117
4.7.2.2.5. Contrôles de la préparation médicamenteuse p. 120
4.7.2.2.6. Etiquetage et conditionnement p. 121
4.7.2.2.7. Transport p. 124
4.7.2.2.8. Traçabilité p. 124
4.7.2.2.9. Elimination des déchets p. 125
4.7.3. Discussion p. 126

4.8. Transport p. 131
4.8.1. Recommandations p. 131
4.8.2. Résultats p. 132
4.8.2.1. Infrastructures et équipements p. 132
4.8.2.1.1. Equipement de transport p. 132
4.8.2.1.2. Système d'acheminement p. 132
4.8.2.1.3. Equipement de protection individuelle p. 132
4.8.2.1.4. Système informatisé pour la gestion et/ou la traçabilité du transport p. 133
4.8.2.2. Activités p. 134
4.8.2.2.1. Conditions de transport p. 134
4.8.2.2.2. Livraison p. 134

4.8.2.2.3. Traçabilité ..... *p. 134*
4.8.3. Discussion ..... **p. 135**

4.9. Réception – Entreposage ..... **p. 137**
4.9.1. Recommandations ..... **p. 137**
4.9.2. Résultats ..... **p. 137**
4.9.2.1. Infrastructures et équipements ..... p. 137
4.9.2.1.1. Salle/zone de réception ..... *p. 137*
4.9.2.1.2. Salle/zone d'entreposage ..... *p. 137*
4.9.2.2. Activités ..... p. 138
4.9.2.2.1. Personnes autorisées à réceptionner/entreposer ..... *p. 138*
4.9.2.2.2. Double-contrôle du contenu de la livraison ..... *p. 139*
4.9.3. Discussion ..... **p. 139**

4.10. Administration – Surveillance ..... **p. 141**
4.10.1. Recommandations ..... **p. 141**
4.10.2. Résultats ..... **p. 143**
4.10.2.1. Infrastructures et équipements ..... p. 143
4.10.2.1.1. Infrastructures ..... *p. 143*
4.10.2.1.2. Equipements ..... *p. 145*
4.10.2.2. Activités ..... p. 149
4.10.2.2.1. Equipement de protection individuelle ..... *p. 149*
4.10.2.2.2. Contrôle de la préparation médicamenteuse ..... *p. 152*
4.10.2.2.3. Conditions d'administration ..... *p. 154*
4.10.2.2.4. Elimination des déchets ..... *p. 159*
4.10.2.2.5. Manipulation des excréta et des vomissures ..... *p. 160*
4.10.3. Discussion ..... **p. 160**

5. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES ..... **p. 163**

6. ANNEXE ..... **p. 166**

7. REFERENCES ..... **p. 186**

I. RESUME

Dès les années 1970, la littérature mentionne diverses problématiques liées à l'usage des médicaments cytotoxiques. De nombreuses recommandations sont publiées par des associations professionnelles et des institutions gouvernementales pour une manipulation sûre de ces médicaments. Cependant, environ quarante ans plus tard, les risques réels pour le personnel et l'environnement sont toujours mal connus, et les pratiques dans les institutions hospitalières, très variables.

L'objectif de ce travail a consisté à réaliser un état des lieux des pratiques liées à la manipulation des médicaments cytotoxiques dans quatre hôpitaux de Suisse romande et de les mettre en perspective avec les recommandations nationales et internationales en vigueur.

Dans un premier temps, l'étendue du processus cytotoxique en milieu hospitalier a été évaluée et des grilles d'observation ont été élaborées pour chaque étape du processus. Puis, avec le concours des pharmaciens responsables de la fabrication des médicaments cytotoxiques des quatre institutions, des interlocuteurs spécialisés ont été identifiés pour chacune des étapes du processus.

Les observations sur chaque site ont permis de relever en détail les habitudes de travail de tous les corps professionnels impliqués dans le processus cytotoxique.

La compilation des résultats a permis une comparaison directe des activités entre les quatre hôpitaux et la mise en regard avec les recommandations en vigueur de les situer individuellement par rapport à ces normes.

Les observations ont montré que d'importantes inégalités en terme de sécurité de manipulation existaient d'une part au sein d'une même institution en fonction des activités, et d'autre part pour une même activité entre les différentes institutions. Pour ces dernières, quelques éléments d'explication existent, mais pour les précédentes, des groupes de travail institutionnels devraient parvenir à les estomper.

En conclusion, des efforts doivent encore être fournis dans les quatre institutions de Suisse romande évaluées pour satisfaire aux exigences en vigueur. Ces efforts doivent cependant porter plus sur des démarches multidisciplinaires que sur des activités individuelles.

II. LISTE DES ABREVIATIONS ET DEFINITIONS

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ASSTSAS : Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales

ASHP : American Society of Health-system Pharmacists

AUC : Aire sous la courbe

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CHUV : Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

CCLIN : Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales

DAS : Diploma of advanced studies en oncologie et soins palliatifs

DCI : Dénomination commune internationale

DETEC : Département fédéral de l'environnement, des transports, de l'énergie et de la communication

DFE : Département fédéral de l'économie

DGOP : Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie (Association allemande de pharmacie oncologique)

EHC : Ensemble Hospitalier de la Côte

EHNV : Etablissements Hospitaliers du Nord Vaudois

EPI : Equipement de protection individuelle

EPT : Equivalent plein-temps

ESOP : European Society of Oncology Pharmacy

FDA : Food and Drug Administration

GSASA : Société suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux (Gesellschaft scheizerischer Amts- und Spitalapotheker)

HEPA : High Efficiency Particulate Air (Filter)

HPRT : Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase

HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève

ISO : Organisation internationale de normalisation

ISOPP : International Society of Oncology Pharmacy Practitioners

IVD : Injection intraveineuse directe

IVDL : Injection intraveineuse directe lente

IVG :	Interruption volontaire de grossesse
LEP :	Limites d'exposition professionnelle
MAC :	Maximum admissible concentration
N/A :	Non applicable
NIOSH :	National Institute for Occupational Safety and Health
OLT 1 :	Ordonnance 1 du 10 mai 2000 relative à la loi sur le travail
OMoD :	Ordonnance sur les mouvements de déchets du 22 juin 2005
OPA :	Ordonnance sur la prévention des accidents et des maladies professionnelles du 19 décembre 1983
OSHA :	Occupational Safety and Health Administration
PAC :	Port-à-cath
PIC/S :	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
POMP :	Purinethol, Oncovin, Méthotrexate et Prednisone
PSM :	Poste de sécurité microbiologique
QuapoS :	Qualitiy Standards for the Pharmacy for Oncology Service
SAKK :	Groupe Suisse de recherche clinique sur le cancer (Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung)
SECO :	Secrétariat d'Etat à l'économie
SUVA :	Caisse nationale suisse d'assurance en cas d'accidents
TAC :	Transport automatique de caissettes
US :	Unité de soins
USP :	United States Pharmacopea
USPHS :	US Public Health Service
ZAC :	Zone à atmosphère contrôlée

Définitions

Cytotoxique : Toxique pour les cellules.
Dans ce travail, le terme "cytotoxique" a été retenu pour définir tout agent pouvant être cytostatique, cancérigène, carcinogène, mutagène, oncogène, génotoxique, reprotoxique ou dangereux pour l'organisme humain.

Fabrication/préparation : Ces deux termes ont été retenus pour désigner les activités de reconstitution, confection, préparation et fabrication.

Préparateur : Personne effectuant la fabrication des préparations cytotoxiques, quelle que soit sa formation initiale.

Protocole : Terme retenu pour décrire le plan de traitement ou le bloc prescrit, au sens de cure.

1. INTRODUCTION

1.1. Historique[1,2,3,4,5,6,7]

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

Le cancer est une très vieille maladie. Les plus anciennes traces écrites de cas de tumeurs remontent aux alentours de 1600 avant J.-C. et sont à trouver dans les papyrus égyptiens. Le Papyrus Edwin Smith[I] décrit huit cas de tumeurs ou d'ulcères du sein traités par cautérisation et au sujet desquels le texte précise qu' "il n'existe pas de traitement". Le document Ebers[II] distingue les collections de pus qu'il faut inciser, les "tumeurs des vaisseaux" dures comme pierre et les "tumeurs de chair" qu'il convient d'exciser. Le papyrus Kahun, traitant essentiellement de problèmes des femmes, décrit le cancer de l'utérus et de la vulve.

L'origine du terme "cancer" est plus récente. Il est apparu parmi les asclépiades[III], qui avaient isolé un groupe de maladies se caractérisant par une tuméfaction, ulcérée ou non, qui n'avaient aucune tendance à la guérison spontanée. Ils lui donnèrent le nom de "carcinos", signifiant crabe ou écrevisse, mais également pince ou tenaille.

L'école hippocratique, qui leur succède dès le Vème siècle avant J.-C. fait nettement progresser le savoir grâce à la finesse de son observation clinique.
Les *Aphorismes*, considérés comme une bible de la médecine jusqu'à la fin du XIXème siècle, et le traité de *L'ancienne médecine*, deux textes attribués à Hippocrate (Figure 1), décrivent les premières observations vraisemblables du cancer du sein, de la face, de l'utérus et de l'estomac.
De plus, Hippocrate regroupe les différentes présentations cliniques sous les termes descriptifs suivants : il reprend le terme de "carcinos" pour les lésions ulcérées, et propose le terme de "carcinoma" pour les lésions envahissantes et de sombre pronostic.

[I] Un papyrus découvert en 1832 à Thèbes par Edwin Smith, un égyptologue anglais.
[II] Un papyrus également découvert par Edwin Smith.
[III] Les prêtres d'Asclépios, Esculape chez les Romains

©[Louvre.edu] Photo : Béatrice Oravec

Figure 1 : Hippocrate (Vème siècle avant J.-C.)

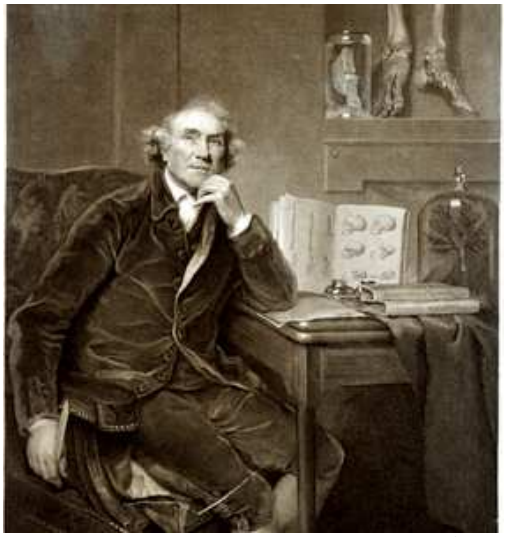
Chez les Romains, au Ier siècle de notre ère, Celse évoque le caractère indolore de la plupart des cancers. Il décrit l'œdème lié à la compression tumorale, admet la possibilité d'une propagation et préconise la chirurgie au stade précoce de la maladie.
Au siècle suivant, Galien isole dans son *Traité des tumeurs* ce qu'il nomme les "tumeurs contre nature" parmi lesquelles il distingue tumeurs bénignes et tumeurs malignes. Pour celles-ci, il reprend le terme de carcinome. Il vulgarise également le terme "oncos" pour tumeur, tuméfaction. Galien considérait que la cause des tumeurs résidait dans un excès de "bile noire". Avec lui se construit l'idée qui prévaudra pendant quinze siècles que le cancer est une maladie générale que l'on traite par un régime alimentaire ou des saignées.
En résumé, à la fin de l'Antiquité, des notions essentielles du cancer ont été mises en avant : la présentation clinique, la gravité du pronostic et l'idée d'un traitement chirurgical aux stades précoces de la maladie.

Dans le monde byzantin, au VIème siècle, Aetius évoque la signification péjorative de la présence d'un ganglion dans le cancer du sein. Au VIIème siècle, Paul d'Egine, principal chirurgien de l'époque, décrit un procédé opératoire précis pour le cancer du sein.

Quelques siècles plus tard, les médecins arabes font progresser les connaissances. Au XIème siècle, Avicenne souligne la lenteur de la progression de la maladie. Au XIIème siècle, Avenzoar et Averroès décrivent les cancers de l'œsophage et de l'estomac et préconisent l'utilisation d'une sonde gastrique lorsque l'alimentation devient difficile.

Durant le Moyen-âge, en Europe, Petroncellus (Xème siècle) propose le toucher rectal pour diagnostiquer le cancer du rectum. Lanfranchi (XIIIème siècle) décrit des signes cliniques permettant de distinguer cancer du sein et hypertrophie mammaire bénigne. Henri de Mondeville (XIII-XIVème siècle), chirurgien de Philippe le Bel, insiste sur la nécessité d'un traitement chirurgical précoce et complet sous peine de récidive.

La dissection des cadavres, qui avait été en principe interdite par l'Eglise[IV] entre l'Antiquité et la Renaissance[V], fut autorisée à partir du XVIème siècle dans plusieurs pays d'Europe et permit un essor remarquable de l'anatomie, avec les descriptions précises des organes.
La Renaissance et ses savants apportent petit à petit une meilleure compréhension du corps humain.
En 1628, William Harvey décrit la circulation sanguine à travers le cœur et le corps grâce aux autopsies qu'il réalise.
En 1761, Giovanni Morgagni, le père de l'anatomie pathologique, met en relation les maladies et les résultats d'analyses pathologiques grâce aux autopsies post-mortem qu'il pratique.
Au cours du XVIIIème siècle, le chirurgien écossais John Hunter (Figure 2) insiste sur la responsabilité de la lymphe dans le développement de la tumeur. Dès lors, celle-ci n'apparaît plus comme un simple engorgement, mais bien comme une production de l'organisme lui-même.



© The Hunterian Museum and Art Gallery, University of Glasgow

Figure 2 : John Hunter (1728 – 1793)

[IV] L'Eglise était hostile à cette pratique, l'argumentaire étant qu'il était impossible de toucher un corps sans détériorer son âme.
[V] Elle aurait cependant été bien plus souvent pratiquée que ce que l'on pensait dès le Moyen-âge.

Xavier Bichat, fondateur de l'histologie moderne[VI], décrit les tissus fondamentaux dans son *Anatomie générale*. En appliquant sa méthodologie aux tumeurs, il lui semble que celles-ci présentent une structure proche des tissus fondamentaux. Il distingue la tumeur elle-même de son stroma qui en est le tissu nourricier.
Au début du XIXème siècle, on considère que le cancer est un état pathologique qui se définit comme l'élaboration par l'organisme d'un tissu à la fois proche d'un tissu normal mais possédant des caractéristiques cliniques qui l'en distinguent[VII], tendant à croître indéfiniment et à se disséminer.

Au courant du XVIIIème siècle également, les premières causes environnementales de cancer sont identifiées grâce aux observations de Sir John Hill sur les tumeurs nasales provoquées par la consommation de tabac à priser.
En 1775, Sir Percival Pott met en évidence un risque accru de cancer cutané au niveau du scrotum chez d'anciens ramoneurs qui, étant enfants, étaient souvent mis à contribution en raison de leur petite taille pour ramoner les cheminées, ce qui occasionnait un contact prolongé[VIII] avec la suie et les nombreux goudrons qu'on a pu en isoler par la suite. Il s'agit du premier exemple de cancer professionnel identifié grâce à ce que l'on considère aujourd'hui comme l'une des premières enquêtes épidémiologiques.
Plusieurs autres causes de cancers professionnels ont été reconnues depuis, comme les radiations ionisantes, les hydrocarbures benzéniques et plus récemment l'amiante.

En 1801, un groupe de chercheurs britanniques fonde une société de recherche sur le cancer. Ils souhaitent acquérir une meilleure compréhension du cancer en tentant de répondre aux questions suivantes :

- Quels sont les signes diagnostiques du cancer ?
- Des changements caractéristiques se manifestent-ils dans un tissu avant le développement du cancer ?
- Le cancer est-il héréditaire ?
- Le cancer est-il associé à d'autres pathologies ?
- Est-il confiné à une seule localisation ?

[VI] Xavier Bichat travaillait sans microscope.
[VII] Ulcération, dureté.
[VIII] Notamment au niveau des bourses, à cause du frottement de la corde.

- Est-il induit par un climat ou un environnement défavorable ?
- Est-il parfois susceptible de guérison spontanée ?

Aujourd'hui, plus de 200 ans plus tard, certaines de ces questions fondamentales restent toujours sans réponse. Durant ces deux siècles, les développements dans la recherche de traitements ont tout d'abord reposé sur la recherche d'une meilleure compréhension de la maladie.

L'évolution des idées et des connaissances dans chaque chapitre de l'histoire de la médecine est étroitement liée aux moyens d'exploration disponibles. Ils conditionnent certes la découverte[IX], mais influent également sur les idées elles-mêmes. Ainsi, dès lors qu'on voit une cellule, on peut en observer la division, comprendre que toute cellule dérive d'une autre cellule et qu'il en va de même pour le cancer. Celui-ci sera alors considéré comme la prolifération d'une lignée cellulaire anormale au sein de l'organisme, conception inimaginable pour un médecin du Moyen-âge…

La plupart des moyens fondamentaux d'investigation du cancer se sont développés durant la première moitié du XIXème siècle.
Si l'usage de pierres précieuses grossissantes est décrit dans l'Antiquité, si la découverte des lunettes remonte au Moyen-âge, l'origine du microscope est imprécise. Elle se situe entre la fin du XVIème et la fin du XVIIème siècle. Durant cette première phase de développement, les trois pères fondateurs de la microscopie, Malpighi, Leeuwenhoek et Hooke, ont travaillé sur des préparations non fixées, ni colorées. Au XVIIIème siècle, le microscope est un objet de salon, encore peu performant techniquement. A la suite de la découverte des lentilles achromatiques, au début du XIXème siècle, les différentes parties du microscope prennent leur aspect définitif. Les techniques microscopiques ne deviennent cependant performantes qu'à partir de la mise en place des procédés histologiques modernes[X] décrits dès les années 1860, notamment grâce aux travaux d'Ehrlich.

L'utilisation en routine de la microscopie débouche sur l'apparition de nouvelles conceptions de la structuration de l'être vivant. Dans les années 1880, se met en place de façon définitive la théorie cellulaire, due en grande partie à Rudolf Virchow (Figure 3), un célèbre scientifique et

[IX] On ne peut voir une cellule sans microscope, par exemple.
[X] Fixation, déshydratation, inclusion en paraffine ou d'autres substances et surtout colorations spécifiques.

puissant politicien allemand : la cellule est l'élément de base édifiant les tissus et l'ensemble de l'organisme et toute cellule se forme à partir d'une autre cellule.

www.org-chem.org

Figure 3 : Rudolf Virchow (1821 – 1902)

Il devient rapidement évident que toutes les cellules n'ont pas la même morphologie, et à partir de là se forme le concept de différenciation cellulaire. On apprend à reconnaître les différentes variétés de cellules et les différents tissus qu'elles forment. L'anatomie pathologique se présente rapidement comme une étape clé du diagnostic. En cancérologie, elle pousse à admettre que la tumeur est produite par l'organisme, qu'elle a une architecture et une composition cellulaire qui rappelle les tissus normaux.

La chirurgie anticancéreuse est désormais associée à l'analyse des tissus excisés, permettant l'établissement d'un diagnostic précis. En parallèle, le chirurgien peut s'assurer de l'ablation totale ou non d'une tumeur.

Ces développements permettent non seulement une meilleure caractérisation des tumeurs, mais également une nouvelle vision des traitements spécifiques possibles.

Si l'ablation chirurgicale d'une tumeur a été préconisée par nombre d'auteurs anciens, il manquait cependant des protocoles chirurgicaux précis, sans parler de tout ce qui est aujourd'hui obligatoirement associé au geste chirurgical : anesthésie[XI] et asepsie[XII].

C'est donc seulement à partir de la seconde moitié du XIXème siècle que l'on assiste à l'essor de la chirurgie, au-delà de la chirurgie traumatologique ou de guerre. A la même époque, Halstedt,

[XI] L'anesthésie générale est utilisée à partir de 1846.

[XII] Le lavage des mains est préconisé par Semmelweis dans les maternités viennoises en 1847. L'anglais Lister invente l'antisepsie et préconise l'utilisation de produits désinfectants iodés et, sur la base des travaux de Pasteur, l'emploi d'outils stériles.

un chirurgien américain, décrit une technique précise d'ablation complète du sein qui s'impose comme le traitement standard. Des procédés plus conservateurs, ainsi que des interventions de reconstruction seront mis au point par la suite.

1.1.2. Les connaissances nouvelles source d'innovations thérapeutiques

Jusque là, la chirurgie représente le seul traitement du cancer.
Les découvertes des rayons X par William Röntgen, en 1896, et de la radiation du radium par Pierre et Marie Curie, ont donné naissance à de nouvelles méthodes d'investigation pour comprendre, puis traiter le cancer, au prix d'ailleurs d'un lourd tribut payé par les radiologues (et les malades) aux effets nocifs, et notamment cancérigènes, des radiations ionisantes.

Parallèlement, à la fin des années 1800 et au début 1900, de nombreuses recherches sur les hormones et leurs effets sur le corps sont menées. Les chercheurs commencent à établir des liens entre les hormones et le cancer, à l'instar du chirurgien écossais GT Beaston qui remarque que le cancer du sein chez la femme se réduit lors de l'ablation des ovaires. Ces observations ont finalement abouti à l'hormonothérapie dans le traitement du cancer.

L'effet cancérigène de certaines substances a été confirmé par des recherches menées dans les années 1910 par Katsusaburo Yamigiwa, un scientifique japonais. Il a exploré les propriétés cancérigènes du coaltar[XIII] en y exposant la peau de lapins. Après une année d'exposition, ces lapins développaient des carcinomes cutanés.
A la même période, Francis Peyton Rous, un pathologiste américain, a découvert qu'il pouvait provoquer des tumeurs chez des poules en leur injectant un extrait de tumeur d'une autre poule. Il a donc suggéré que des virus ou des infections virales pouvaient provoquer des cancers. Ses expérimentations ont reçu peu d'attention jusque dans les années 1950 ou 1960, lorsque de nombreuses expériences ont confirmé ses hypothèses.
En 1966, Rous reçut le prix Nobel de médecine pour son travail sur les tumeurs induites par des virus.

[XIII] Le coaltar est un mélange complexe d'hydrocarbures polycycliques. L'agent responsable de l'effet cancérigène, le 1,2:5,6-dibenzanthracène, premier composé cancérigène pur à avoir été identifié, ne le fut qu'en 1930.

Entre temps, le gaz moutarde utilisé comme arme de combat durant la première guerre mondiale est devenu le centre d'intérêt de nombreuses recherches. En effet, le gaz moutarde avait provoqué des leucopénies sévères chez les soldats exposés. Le sulfure de dichloroéthyle, le "principe actif" du gaz moutarde, a été identifié comme étant la cause des leucopénies par un mécanisme de ralentissement de la division cellulaire des globules blancs. Les chercheurs ont pu montrer que le sulfure de dichloroéthyle pouvait également diminuer le taux de reproduction des cellules cancéreuses. Néanmoins, ces études ont mis en évidence les effets délétères d'une exposition au gaz moutarde sur la moelle osseuse, ainsi que l'apparition de nausées et d'alopécie, les effets indésirables bien connus des chimiothérapies anticancéreuses.

A la fin des années 1920, HJ Muller découvre que les radiations peuvent provoquer des mutations chromosomiques. Ce nouvel élément ouvre la voie à l'étude génétique et aux processus d'hérédité et permet d'établir les relations entre la génétique, l'hérédité et les maladies telles que le cancer. Muller reçut le prix Nobel de Médecine en 1946 pour ses recherches avant-gardistes.

Parallèlement aux résultats obtenus par la mécanique ondulatoire, se développe la microscopie électronique. Le premier appareil est développé en 1931 et son utilisation devient rapidement courante, permettant le développement de techniques d'investigations cytologiques et histologiques nouvelles (cytométrie de flux, microscopie confocale). A côté des colorations histologiques classiques, de nouvelles approches voient le jour, comme la cytochimie ou le marquage par anticorps.

Dès la fin de la seconde guerre mondiale, les chercheurs concentrent leurs efforts sur la synthèse d'analogues du gaz moutarde. En 1946, Louis Goodman et Alfred Gillman publient les résultats de leurs recherches sur deux substances potentiellement chimiothérapeutiques : deux moutardes azotées[XIV]. Jusqu'à la fin des années 1960, d'autres analogues structurels[XV] sont ajoutés à l'arsenal thérapeutique et sont encore d'usage courant de nos jours.

Chez l'humain, l'acide folique joue un rôle important dans la production des globules blancs et des globules rouges. Il a été démontré que l'administration d'acide folique accélérait certains

[XIV] Sulfure de dichloroéthyle et dichloroéthylamine.
[XV] Méchloréthamine, cyclophosphamide, chlorambucil et melphalan.

types de leucémies, raison pour laquelle des chercheurs ont essayé de synthétiser des analogues antagonistes de l'acide folique dans l'espoir d'inhiber le développement des leucémies. Sidney Farber (Figure 4), en 1947, est l'un des pionniers dans le domaine : il administre l'aminoptérine, un antagoniste de l'acide folique, à seize enfants leucémiques dans le cadre de ce que l'on appellerait aujourd'hui un essai clinique.

Photo : National Cancer Institute

Figure 4 : Sidney Farber (1903 – 1973)

Les descendants de l'aminoptérine que l'on trouve encore aujourd'hui dans l'arsenal thérapeutique sont le méthotrexate et la mercaptopurine.

Une longue histoire de recherche, débutée à la fin du XIXème siècle, a permis aux scientifiques des quatre coins du globe d'accumuler petit à petit l'information nécessaire à la description de l'ADN, à son identification comme support de l'hérédité, de la vie, et par là même de maladies telles que le cancer, pour aboutir en 1953 à la description par Crick et Watson de la structure en double hélice de l'ADN.

Du point de vue épidémiologique, des habitudes de vie ancrées dans la population depuis des siècles, comme la consommation de tabac et d'alcool n'ont été paradoxalement incriminées que tardivement. C'est par l'utilisation de techniques épidémiologiques précises que Richard Doll incrimine le tabac dans la survenue de cancers bronchiques au début des années 1950.

En 1965, James Holland, Emil Freireich et Emil Frei émettent l'hypothèse que la chimiothérapie anticancéreuse devrait suivre la même stratégie que l'antibiothérapie dans le traitement de la tuberculose, à savoir une combinaison de substances, chacune avec un

mécanisme d'action propre, ceci afin d'éviter l'apparition de résistance à un agent thérapeutique unique. Dans un protocole dénommé POMP, ils administrent ainsi simultanément le méthotrexate (antifolique), la vincristine (un alcaloïde de la pervenche), la 6-mercaptopurine (analogue de purine) et la prednisone et obtiennent une rémission durable chez des enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë. Peu à peu, ces associations se sont affinées, grâce à des études cliniques randomisées, et le taux de guérison de la leucémie lymphoblastique aiguë est en constante augmentation.
Cette approche thérapeutique s'est généralisée à d'autres types de cancers et, à l'heure actuelle, quasiment tous les protocoles de traitement chimiothérapeutique utilisent la combinaison de principes actifs.

Conformément à ce qui avait été prédit sur des modèles animaux, il a été démontré que les chimiothérapies sont plus efficaces sur des tumeurs de petit volume. A partir de ce constat, une nouvelle stratégie, la thérapie adjuvante, se développe, à savoir la réduction de la charge tumorale par chirurgie, poursuivie par le traitement des résidus cancéreux par chimiothérapie. Emil Frei démontre le premier cet effet en administrant de hautes doses de méthotrexate pour prévenir la récidive d'un ostéosarcome suite à l'ablation chirurgicale de la tumeur primitive.

La recherche de nouvelles molécules anticancéreuses ne s'est pas arrêtée pour autant. De larges programmes de recherche, américains pour la plupart, ont conduit à la découverte d'autres agents chimiothérapeutiques, descendants, parfois lointains, d'une incroyable diversité de composés et d'origines : les taxanes en 1964, puis les camptothecines en 1966. Il faudra attendre 1987 pour démontrer l'efficacité du paclitaxel et 1996 pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché par la FDA de l'irinotecan, un analogue stable de la camptothecine. Ces programmes permettent encore la découverte des dérivés du platine, de la nitroso-urée, des anthracyclines ou encore des épipodophyllotoxines.

Jusque là, les agents anticancéreux avaient été essentiellement découverts par hasard, ou en tentant d'inhiber des voies métaboliques essentielles à la division cellulaire, mais aucun n'était spécifique aux cellules cancéreuses.
Cependant, 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 telle 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.

La technologie des anticorps monoclonaux, décrite en 1975 par Köhler et Milstein, ouvre le nouveau domaine de la thérapie anticancéreuse ciblée. Les anticorps monoclonaux[XVI] sont des protéines immunitaires qui peuvent être sélectionnées pour se lier précisément à presque n'importe quelle cible portée par une cellule tumorale en vue de sa destruction. Possédant un profil d'effets secondaires extrêmement faible, ils provoquaient cependant des réactions allergiques lors de leur administration à l'humain. Ils sont aujourd'hui humanisés par génie génétique pour en améliorer la tolérance. Le rituximab, prescrit dans le traitement des lymphomes, en est le premier exemple. On peut même coupler ces anticorps à une molécule radioactive, une toxine ou un antibiotique[XVII] : on obtient ainsi un effet destructeur tout en limitant l'impact sur les cellules saines.

L'exemple le plus connu de développement ciblé est l'imatinib, une petite molécule qui inhibe la tyrosine kinase, une enzyme responsable de la transmission d'un signal cellulaire. Chez les patients souffrant de leucémie myéloïde chronique, cette enzyme transmet un signal aberrant, conduisant à la prolifération incontrôlée des cellules leucémiques. La stratégie thérapeutique vise à inhiber précisément cette enzyme, afin de minimiser l'effet sur les cellules saines.

Ces derniers exemples montrent l'étroite coordination entre l'évolution des différentes techniques et des différents savoirs. Ils montrent également que nous arrivons dans l'histoire de la thérapeutique à un moment charnière : celui où l'on passe d'une découverte largement tributaire du hasard à celui d'une application directe des connaissances acquises à l'échelon moléculaire dans le mécanisme des maladies.

[XVI] Les anticorps monoclonaux sont des anticorps ne reconnaissant qu'un seul type d'épitope sur un antigène donné. Ils sont par définition tous identiques et produits par un seul clone de plasmocyte (lymphocyte B)

[XVII] Par exemple le gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®)

1.2. Risques et recommandations liés au développement des chimiothérapies anticancéreuses

Le développement rapide des traitements chimiothérapeutiques anticancéreux durant la seconde moitié du XXème siècle a permis de traiter un nombre toujours plus important de patients cancéreux.

1.2.1. Les risques

Les bénéfices apportés par ces traitements dans de nombreuses affections néoplasiques sont indiscutables, même si dès les années 1970, il est admis que l'utilisation des médicaments antinéoplasiques, et tout particulièrement des agents alkylants, est associée, en plus des effets indésirables aigus bien connus, à un risque accru de tumeur maligne secondaire.[8,9,10,11]
Les effets indésirables, s'ils sont bien souvent inévitables chez des patients aux doses thérapeutiques, font rapidement craindre des effets similaires sur le personnel soignant exposé chroniquement à de petites doses des mêmes agents cytotoxiques. Dès 1970, des soignants publient leurs inquiétudes dans la littérature[12,13]. Les craintes exprimées sont aussitôt suivies de nombreuses études visant à déterminer le risque encouru par le personnel soignant. En 1979, un article paru dans The Lancet[14] rapporte la mutagénicité de l'urine d'infirmières impliquées dans l'administration de chimiothérapies dans un service oncologique finlandais. Les auteurs concluent qu'à la lumière des effets secondaires à long terme observés chez des patients sous traitement cytotoxique, l'activité mutagène de l'urine d'infirmières exposées nécessite une attention particulière, ainsi que des investigations complémentaires afin de préciser la corrélation entre l'exposition professionnelle et la mutagénicité des urines.

Ce genre d'étude a été fréquemment reconduit jusqu'à nos jours. La quantification des substances mutagènes dans l'urine est une méthode d'évaluation de la charge interne en produits génotoxiques, ou autrement dit, de l'exposition de l'organisme aux substances toxiques. Le Test d'Ames permet de déterminer si un individu a été exposé à des substances mutagènes durant les trois jours précédant l'analyse. Son principe se base sur la capacité des urines à induire des mutations spécifiques sur des souches de Salmonella Typhimurium[XVIII].

[XVIII] Des souches hypersensibles aux agents mutagènes.

Sa faible spécificité ne permet toutefois pas de distinguer l'effet d'une exposition professionnelle à un toxique de celui de la consommation récréative de tabac par exemple. Le test d'Ames, qui est un test bactérien, représente donc tout au plus une simulation de ce qui peut se produire chez l'homme.

Les effets des substances génotoxiques sur l'organisme humain peuvent quant à eux être évalués par l'observation leur impact sur différents types de cellules :

- Aberrations chromosomiques dans les lymphocytes sanguins.
- Echanges de chromatides-sœurs dans les lymphocytes sanguins.
- Mise en évidence de micronoyaux, des fragments d'ADN indicateurs de ruptures chromosomiques.
- Recherche d'adduits dans les leucocytes et les érythrocytes.
- Ruptures de l'ADN.

Chacune de ces méthodes présente ses avantages et ses inconvénients, mais, à l'exception des adduits, aucune n'est spécifique. Elles permettent donc uniquement de juger de l'exposition globale d'un individu à des substances génotoxiques de toutes origines.

A ce jour, en toxicologie humaine, aucune corrélation n'a jamais pu être établie entre exposition et augmentation du risque de survenue de néoplasie maligne.

Dès la fin des années 1970, des articles alarmants concernant la sécurité du personnel soignant exposé aux agents cytotoxiques apparaissent dans la littérature spécialisée[15,16,17]. Les premières publications référencées dans Medline[XIX] abordent les mesures de précaution à prendre durant la préparation et l'administration de cytostatiques (1976), ou une méthode analytique pour le monitoring de l'exposition à de potentiels carcinogènes (1977), alors qu'une autre s'intéresse au degré de dangerosité des agents cytostatiques pour le personnel (1979).

1.2.2. Les recommandations

En parallèle, dès le début des années 1980, des recommandations pour la manipulation des médicaments cytotoxiques sont publiées[18]. On préconise par exemple la manipulation des médicaments dans des hottes à flux laminaire vertical, le port de gants stériles à usage unique et la séparation des déchets en vue de leur incinération.

Les recommandations évoluent au fil du temps et des expériences. Si à l'origine elles sont l'initiative d'auteurs indépendants, elles tombent progressivement sous l'égide d'associations

[XIX] Site Internet consulté le 09.06.08 ; www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

professionnelles et d'institutions gouvernementales. En 1983, l'USPHS publie "Recommendations for the safe handling of parenteral antineoplastic drugs", puis en 1986 l'OSHA publie "Guidelines for cytotoxic (antineoplastic) drugs" et "Safe handling of cytotoxic drugs by health care personnel".

Depuis lors, de nombreux pays et associations professionnelles ont publié leurs recommandations en la matière. Les dernières références reconnues sont entre autres :

- La sécurité de manipulation des médicaments cytotoxiques, Standards de pratique ISOPP, version française, 2008 (version originale, 2006)
- Guide de prévention : Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux, ASSTSAS, 2007
- Medical Surveillance for Health Care Workers Exposed to hazardous drugs, NIOSH, 2007
- ASHP Guidelines on handling Hazardous Drugs, 2006
- Antineoplastic Agents : Occupational Hazards in Hospitals, NIOSH, 2004
- NIOSH Alert : Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings, 2004.
- Quality standards for the Pharmacy Oncology Service, DGOP/ESOP, 2003

En Suisse, les premières recommandations sur les mesures de protection à adopter pour la préparation, l'administration et l'élimination des médicaments cytostatiques datent de 1985 et ont été émises par le Groupe suisse de recherche clinique sur le cancer (SAKK). La SUVA, chargée de surveiller l'application des prescriptions sur la prévention des maladies professionnelles dans les entreprises suisses en vertu de l'Ordonnance sur la prévention des accidents et des maladies professionnelles (OPA) du 19 décembre 1983, a publié en 1990, en collaboration avec la Société suisse d'oncologie et le SAKK, une brochure de recommandations sur la manipulation sans risques des cytostatiques. L'entrée en vigueur de nouvelles dispositions légales a poussé la SUVA à publier une nouvelle édition de cette brochure de recommandations en 2004, intitulée "Sécurité dans l'emploi des cytostatiques".

En l'absence de corrélation "exposition – risque" des professionnels aux agents cytotoxiques, tout est mis en œuvre pour tenter de réduire le degré d'exposition des travailleurs. Des équipes du monde entier mènent, parfois depuis des décennies déjà, des recherches dans des domaines très variés mais touchant tous d'une manière ou d'une autre à la prévention de l'exposition des travailleurs et de l'environnement aux agents cytotoxiques.

Ces réflexions portent principalement sur :

- La perméabilité des gants de protection aux agents manipulés
- La perméabilité des habits de protection
- L'usage d'un flux laminaire vertical, voire d'un isolateur
- L'utilisation de dispositifs médicaux diminuant le risque de contamination environnementale lors de la manipulation des cytotoxiques
- La gestion des déchets cytotoxiques
- La gestion d'incidents impliquant des agents cytotoxiques
- Le monitoring de la contamination des travailleurs
- La contamination externe des flacons de médicaments livrés par l'industrie
- Le monitoring de la contamination environnementale et la simulation avec des agents fluorescents ou colorés comme outils d'évaluation des pratiques

Pour exposer le plus petit nombre possible d'employés, et pour optimiser les investissements en infrastructures et équipements de protection du personnel et de l'environnement, il est recommandé, voire obligatoire en France dans les centres de référence en Cancérologie, de centraliser la préparation des cytotoxiques.[19] En Suisse, depuis 2004, la GSASA recommande vivement de centraliser la préparation des médicaments cytotoxiques dans les hôpitaux, pour des raisons de qualité et de sécurité.[20]

Par principe de précaution, il est également d'usage de ne pas exposer les femmes enceintes ou qui allaitent aux médicaments cytotoxiques. Le risque encouru par les femmes manipulant des cytostatiques en cours de grossesse a fait l'objet de nombreuses études dont les résultats sont parfois contradictoires. Hemminki[21], en 1985, a constaté une augmentation significative du risque de malformation néonatale chez des infirmières qui avaient manipulé des cytostatiques plus d'une fois par semaine, mais ceci sans aucune mesure de précaution. D'autres auteurs[22,23,24] ont mis en évidence un risque significativement accru d'avortement spontané chez des femmes qui avaient manipulé des cytostatiques au cours du premier trimestre de grossesse sans mesures de précaution. Skov[25], quant à lui, a mené en 1992 une étude chez des infirmières exposées au cytotoxiques en cours de grossesse et appliquant des mesures de précaution (PSM et EPI) : il n'a pu mettre en évidence aucune relation entre leur activité et le nombre d'avortements spontanés, de naissances prématurées, le poids de naissance ou la fréquence de malformations.

D'autres chercheurs sont arrivés aux mêmes conclusions en ce qui concerne le risque de grossesse extra-utérine[26], le poids de naissance et la fréquence de prématurité[27].

En l'état actuel des connaissances, il n'existe pas d'évidence que les professionnels en contact avec des cytotoxiques courent un risque accru de développer un cancer s'ils observent les mesures de précaution reconnues et recommandées.

2. OBJECTIF

L'objectif premier de ce travail a consisté à réaliser un état des lieux des pratiques relatives à la manipulation des médicaments cytotoxiques dans quatre hôpitaux de Suisse romande. Cet état des lieux a eu pour ambition de s'intéresser à l'ensemble du circuit des médicaments cytotoxiques injectables, de leur arrivée dans l'institution de soins, à leur sortie sous forme de médicaments prêts à l'emploi, de déchets, d'excréta de patients, de linge contaminé, etc.
Au cours de son circuit institutionnel, le médicament cytotoxique rencontre de multiples acteurs qui se coordonnent de manière à fournir au patient le meilleur traitement possible dans les meilleures conditions possibles. Le but a également été de rencontrer tous ces intervenants dans chacun des quatre établissements de Suisse romande afin de mettre en évidence les points forts et les points faibles de chacun des circuits du médicament cytotoxique injectable.

A la lumière des référentiels actuellement en vigueur en matière de manipulation sécuritaire des médicaments cytotoxiques, et en fonction du contexte propre à chaque établissement, le second objectif poursuivi a résidé dans l'analyse critique des différentes étapes du processus dans le but de suggérer des propositions d'optimisation concrètement applicables.

3. METHODE

Les nombreuses problématiques liées à la manipulation des médicaments cytotoxiques dans un environnement professionnel ont d'abord été mises en évidences par une revue approfondie de la littérature.

Sur cette base, le périmètre de l'état des lieux a été défini de façon à inclure toutes les activités touchées par ces différentes problématiques dans le cadre de la mise à disposition de médicaments injectables cytotoxiques pour le traitement d'adultes. L'ensemble de ces activités constituant le circuit du médicament cytotoxique hospitalier a été défini comme le processus cytotoxique (Figure 5).

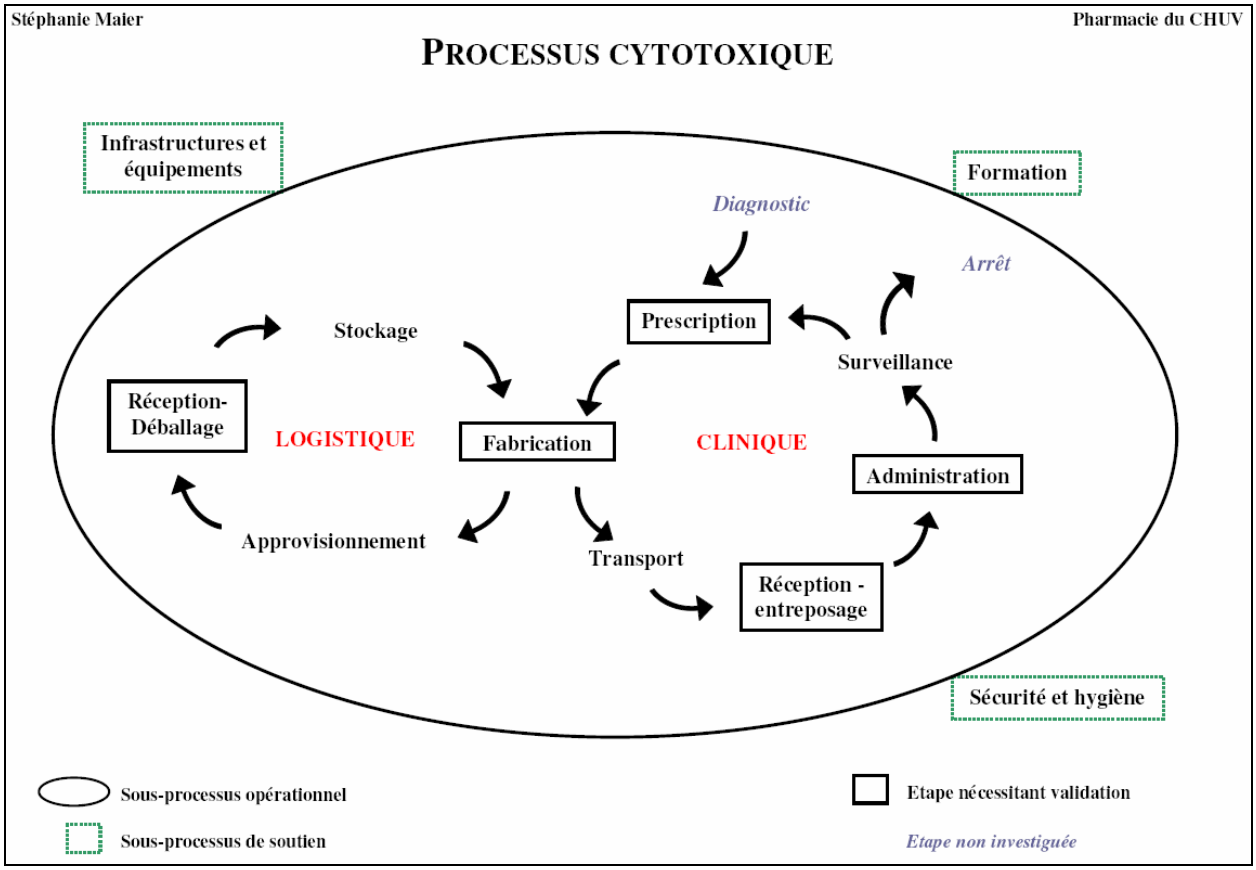


Figure 5 : Processus cytotoxique

Partant de ce processus complexe, nous avons ensuite défini deux cycles constituant le sous-processus opérationnel :

- un cycle **clinique**, initié par le diagnostic chez un patient d'une pathologie nécessitant un traitement par un agent cytotoxique. Ce traitement est prescrit et validé par le médecin.

  La prescription est transmise à la pharmacie, où elle est validée par un pharmacien. Une médication conforme à la prescription est préparée en règle générale à la pharmacie.

  Un transporteur assure la livraison de la médication de la pharmacie vers l'unité de soins (US).

  A son arrivée dans l'US, la médication est réceptionnée, parfois entreposée, et l'adéquation entre la prescription et la médication est validée par le corps infirmier. Le cas échéant, l'administration de la médication à un patient peut s'accompagner de mesures de surveillance.

  En fonction du stade d'avancement de la maladie, le cycle peut s'arrêter à ce stade ou être réinitié.

- Un cycle **logistique**, situé en pratique en amont de l'étape de fabrication.

  Ce cycle débute par l'approvisionnement, auprès du fabricant ou du distributeur, en spécialités pharmaceutiques nécessaires à la réalisation des médications prescrites. Les spécialités sont réceptionnées et déballées à la pharmacie, où l'adéquation entre les articles commandés et la marchandise reçue est validée.

  Les spécialités pharmaceutiques sont stockées dans l'attente de la fabrication des médications.

Trois sous-processus de soutien complètent le processus cytotoxique :

- Les infrastructures et équipements
- La sécurité et l'hygiène
- La formation du personnel

Chaque étape du sous-processus opérationnel a été disséquée au sein d'une grille d'observation. Celle-ci était destinée à faire un relevé complet des observations effectuées lors des rencontres avec les acteurs du processus cytotoxique de chaque hôpital. Les éléments des sous-processus de soutien et de validation s'appliquant à chaque étape du sous-processus opérationnel ont été intégrés aux grilles d'observation.

Une grille d'observation est ainsi subdivisée en cinq parties :

1. Infrastructures et équipements
2. Sécurité et hygiène
3. Formation
4. Activités
5. Perspectives

Les points 1 à 4 sont traités dans le chapitre 4 "Résultats et Discussion".

Les éléments du point 5, intégré à cette étude à titre subsidiaire, reflètent les commentaires, observations et projets s'écartant des points formellement détaillés, et sont évoqués, en fonction de leur pertinence, dans le chapitre 5 "Conclusions et Perspectives".

Les huit étapes retenues pour l'état des lieux du processus cytotoxique sont:

- Approvisionnement
- Réception – déballage
- Stockage
- Prescription
- Fabrication
- Transport
- Réception – entreposage
- Administration – surveillance

La grille d'observation de l'étape "Fabrication", la plus complexe, est présentée en annexe (Annexe 1). Les sept autres grilles d'observation ont été construites sur le même modèle.

Les grilles d'observation ont été élaborées sur la base de la littérature existante sur le sujet. Une consultante en communication externe en a approuvé la forme. Quant au contenu, il a été validé à l'interne par le pharmacien responsable de la sous-unité de reconstitution centralisée des cytostatiques de la pharmacie du CHUV, par des experts du CHUV en fonction de leur domaine de compétence, puis à l'externe par la maison Codan, sponsor de ce travail, et enfin par le pharmacien-chef du Service de Pharmacie du CHUV.

Pour pallier le manque d'exhaustivité des grilles d'observation, une large place a été laissée à la saisie de texte libre.

Quatre hôpitaux de Suisse romande ont accepté de prendre part à l'état des lieux du processus cytotoxique :

- Les Etablissements Hospitaliers du Nord Vaudois (EHNV)
- L'Ensemble Hospitalier de la Côte (EHC)
- Les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)
- Le Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)

Ces quatre hôpitaux ont été sélectionnés de manière à former un échantillonnage représentatif des activités oncologiques pratiquées en Suisse romande :

- Deux hôpitaux régionaux prenant en charge des patients au sein d'unités de traitement ambulatoire. Une US ambulatoire a été visitée dans chacun de ces deux hôpitaux.
- Deux hôpitaux universitaires accueillant des patients nécessitant une hospitalisation pour recevoir leur traitement, ainsi que des patients bénéficiant d'un traitement ambulatoire. Dans ces deux hôpitaux, les activités de réception, d'entreposage, d'administration et de surveillance ont été observés dans deux US, distinguées par "A" et "B" dans les tableaux de résultats. Il s'agit de deux US ambulatoires dans un site et de deux US d'hospitalisation dans l'autre.

  Une unité indépendante de traitement ambulatoire hébergée au CHUV, a également été incluse dans cet état des lieux.

Les visites d'observation ont été organisées avec la collaboration du pharmacien en charge de la fabrication des médicaments cytotoxiques dans chaque établissement, de manière à identifier les bons interlocuteurs de chacun des cinq sites (Tableau 1). Ceux-ci ont été contactés afin de fixer une rencontre sur leur lieu de travail.

<u>Tableau 1</u> : Fonctions des interlocuteurs rencontrés dans les cinq sites

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Sécurité et hygiène	- Resp. Sécurité - Déchets - Hygiène hospitalière - Intendance - Médecine du personnel (sécurité)	Gouvernante Resp. Sécurité	Resp. Voirie Resp. Sécurité et Hygiène	Resp. déchets cytos Service de maison	Infirmière chef de service
Approvision-nement	Pharmacienne resp. secteur fabrication	Pharmacienne resp. secteur fabrication	Pharmacien resp. du secteur fabrication	Pharmacien resp. du secteur logistique	-
Réception – déballage Stockage	Assistante en pharmacie resp. logistique	Assistante en pharmacie resp. logistique	Pharmaciennes resp. secteur logistique	Magasinier + Pharmacienne resp. secteur logistique	Infirmière chef d'unité de soins
Prescription	Médecin oncologue	-	Médecin oncologue	Médecin oncologue	Médecin oncologue
Fabrication	Pharmacienne resp. secteur + préparateur en pharmacie	Pharmaciennes resp. secteur + préparateur en pharmacie	Pharmacien resp. du secteur + préparateurs en pharmacie	Pharmacien resp. du secteur	Infirmière chef de service + Infirmière chef d'unité de soins
Transport	Pharmacienne resp. secteur fabrication	Pharmacienne resp. secteur fabrication + aide-soignante	Pharmacienne resp. secteur fabrication	Resp transports	N/A
REAS	Infirmière resp. oncologie	Infirmière resp. oncologie	Infirmière resp. pratique clinique + 2 infirmières	Infirmier + Infirmière chef d'unité de soins	Infirmière chef de service

***REAS* :** *Réception – Entreposage – Administration –Surveillance*
Resp. *: Responsable ;* ***- :*** *Information non communiquée ;* ***N/A*** *: Non applicable*

Lors des rencontres, le projet a été présenté brièvement, puis l'entretien s'est déroulé avec le soutien de la grille d'observation. Les interlocuteurs étaient invités à exposer les activités qu'ils réalisent au quotidien au cours d'une visite de leurs infrastructures. Toutes les thématiques de la grille d'observation ont été abordées dans ce cadre. Les observations ont été recensées dans les grilles d'observation de chaque étape du sous-processus opérationnel cytotoxique.

Les résultats des observations ont été compilés par thème et discutés en regard des référentiels en vigueur. Les référentiels retenus, en adéquation avec les PIC/S, sont les suivants :

- La sécurité de manipulation des médicaments cytotoxiques, Standards de pratique ISOPP, Société Internationale des Praticiens en Pharmacie Oncologique[28].
- Quality Standard for the Pharmacy Oncology Service, Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie (DGOP)/European Society of Oncology Pharmacy (ESOP)[29].
- Sécurité dans l'emploi des cytostatiques, suvaPro[7].

4. RESULTATS ET DISCUSSION

Pour faciliter la lecture des résultats, ceux-ci sont présentés sous forme de tableaux à double entrée.

Une case noire à l'intersection de deux entrées signifie que le critère spécifique est rempli par le site en question. Une case grisée indique que le critère est partiellement rempli ; elle est en principe accompagnée d'une note explicative sous le tableau ou d'un commentaire dans la discussion. Une case blanche signifie que le site concerné ne satisfait pas au critère mentionné.

La mention "N/A" (non applicable) désigne les critères ne s'appliquant pas à un hôpital ou un site donné.

La légende des abréviations utilisées dans les tableaux de résultats est présentée sous chaque tableau.

De cette manière, d'un rapide coup d'œil, le lecteur peut distinguer, pour chaque thème abordé, les hôpitaux ou les sites remplissant le plus ou le moins de critères abordés.

Les résultats sont volontairement rendus anonymes, mais les participants à cet état de lieux seront informés de leurs propres résultats, même s'ils ne manqueront pas de se reconnaître entre eux.

Dans chaque chapitre, les tableaux de résultats sont précédés des standards de pratique ISOPP, intitulés "La sécurité de manipulation des médicaments cytotoxiques". Ces standards sont le fruit d'un consensus international basé sur les réglementations, directives, normes ou recommandations déjà en vigueur dans le monde entier au moment de leur rédaction, sur les mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'exposition professionnelle aux médicaments dangereux dans les établissements de santé.

Lorsqu'il n'existe pas de recommandations particulières à un thème abordé dans les standards de pratique ISOPP, ou si elles diffèrent, il est fait référence aux Standards de qualité pour le Service de pharmacie oncologique (QuapoS3), rédigés par la DGOP sous l'égide de l'ESOP.

S'il existe une recommandation particulière de la SUVA, ou un texte de loi helvétique sur un sujet traité, celui-ci est également cité. Le référentiel retenu est identifié à l'aide d'un symbole en début de citation (Tableau 2). La citation peut ne pas être exhaustive.

<u>Tableau 2</u> : Symboles d'identification des référentiels

Symbole	Référentiel
	La sécurité de manipulation des médicaments cytotoxiques ISOPP
	Standards de qualité pour le Service de pharmacie oncologique (QuapoS3) DGOP/ESOP
suvaPro	Sécurité dans l'emploi des cytostatiques SUVA
Schweizerische Eidgenossenschaft Confédération suisse Confederazione Svizzera Confederaziun svizra	Texte de loi

Les résultats des observations menées dans les cinq sites en Suisse romande sont détaillés, comparés entre eux, et mis en perspective par rapport aux référentiels choisis.

Une discussion clôt les paragraphes pour lesquels des propositions d'optimisation personnelles semblent utiles. Parfois en opposition à certaines recommandations des référentiels en vigueur, ces suggestions se veulent constructives et concrètement applicables par tous les services et hôpitaux participants.

4.1. Formation du personnel

4.1.1. Recommandations

4.1.1.1. Formation professionnelle :

Afin de comprendre les risques encourus et d'assurer la bonne manipulation des médicaments cytotoxiques, l'entier du personnel concerné doit suivre une formation adéquate. Cette mesure s'applique au personnel de la pharmacie, aux infirmières et aux médecins, et à toute autre personne intervenant dans la chaîne de mise à disposition des médicaments cytotoxiques, dont les transporteurs et l'équipe de nettoyage.

Lorsque cela est possible, le personnel doit suivre une formation spécifique à son activité et personnalisée en fonction des besoins individuels.

Toutes les personnes participant à la préparation et à l'administration des médicaments cytotoxiques doivent posséder une qualification reconnue ou avoir reçu une formation certifiée conformément aux réglementations locales.

Une évaluation des compétences pratiques doit être mise en œuvre régulièrement pour tout le personnel de préparation et d'administration des chimiothérapies.

Il est recommandé de répéter le programme de formation tous les deux à trois ans afin d'intégrer les nouveaux médicaments utilisés en pratique ou toute autre innovation technique introduite dans les procédures. La formation doit être renouvelée à chaque fois qu'un changement important se produit.

La validation du personnel responsable de la préparation des médicaments et des processus utilisés au cours de la préparation aseptique par test de remplissage de culture (médiafill) est destinée à garantir le maintien de la stérilité du produit. Le test doit refléter les activités de routine.

Pour s'assurer que l'opérateur peut effectuer les manipulations aseptiques sans se contaminer lui-même et sans contaminer l'environnement, une simulation de préparation avec un colorant détecté par lumière ultraviolette doit être réalisée (fluorescéine par exemple).

Le personnel intervenant dans la manipulation des médicaments cytotoxiques, notamment au niveau du transport, du stockage, du nettoyage des locaux et de la gestion des déchets, doit recevoir des instructions appropriées relatives aux risques potentiels, aux bonnes pratiques de manipulation et à l'utilisation d'EPI.

Ce personnel doit être évalué régulièrement afin de vérifier que les procédures sont respectées.

4.1.1.2. Formation à la gestion des incidents/accidents

Une procédure opératoire standard doit être développée et mise à jour pour la prise en charge des fuites de médicaments cytotoxiques dans l'établissement. Tous les membres du personnel susceptibles de manipuler des cytotoxiques doivent recevoir une formation adaptée à leur fonction concernant les procédures à suivre dans l'éventualité d'une fuite ou de bris.

Il est indispensable d'organiser des simulations d'incidents pour acquérir les connaissances pratiques nécessaires.

4.1.2. Résultats

Les résultats des observations sur la formation du personnel sont présentés, en fonction des activités, dans les tableaux 3 à 6.

4.1.2.1 Activités de réception, déballage et stockage

Tableau 3 : Formation du personnel aux activités de réception, déballage et stockage

		Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
I	Connaissance des produits manipulés					**N/A**
	Evaluation					**N/A**
C	Mise à jour des connaissances					**N/A**
	Evaluation					**N/A**
GI	Initiale/unique	**TO**			**TAO**	**N/A**
	Périodique/continue	**TO**			**AO**	**N/A**

***I** : Formation initiale ; **C** : Formation continue ; **GI** : Formation à la gestion des incidents*
***T** : Formation théorique ; **O** : Obligatoire ; **A** : Atelier/mise en situation ; **N/A :** Non applicable*

Les trois activités de réception, de déballage et de mise en stock des médicaments cytotoxiques sont réalisées par le même personnel dans quatre pharmacies d'hôpital.

Les employés y reçoivent une information initiale sur le comportement à adopter lors de la manipulation des médicaments cytotoxiques. Ils ne sont pas évalués quant à leurs connaissances en la matière et ne reçoivent en principe pas de formation continue.

Dans l'unité 5, le personnel infirmier est responsable de la réception, du déballage et de la mise en stock des médicaments cytotoxiques. Il s'agit de personnel qualifié pour l'administration de médicaments cytotoxiques qui ne reçoit pas de formation spécifique aux activités logistiques. Leur formation est abordée au paragraphe "Activités de réception, d'entreposage, d'administration et de surveillance" (4.1.2.4.).

Une formation à la gestion des incidents/accidents est dispensée ponctuellement au personnel responsable de ces activités logistiques dans deux institutions, sous forme de présentation théorique et d'exposition du matériel du kit d'urgence dans un cas, et sous forme de présentation théorique accompagnée d'ateliers de mise en situation avec utilisation du matériel du kit d'urgence dans l'autre cas. Dans un établissement, le personnel reçoit une instruction pour sécuriser le lieu de l'incident et faire appel au personnel compétent pour la prise en charge d'un tel cas. Dans l'un des établissements, aucune formation pour la gestion d'un incident impliquant des médicaments cytotoxique n'est dispensée au personnel chargé de leur réception, déballage et stockage.

4.1.2.2. Activités de fabrication

Tableau 4 : Formation du personnel aux activités de fabrication

			Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Existence d'un plan de formation					■	■	
I	**F**	Théorique	■	■	■	■	■
		Pratique	■	■	■	■	■
	E	Mediafill			■	■	
		Contamination chimique			■		
		Observation des pratiques	■	■	■	■	■
		Grille d'évaluation					
		Entretiens				■	
C	**F**	Cours	**Unique**	**Unique**	■	■	
		Congrès spécialisés	**1x/2ans**		■	■	
		Colloque					**3-4x/an**
	E	Mediafill			■	■	
		Contamination chimique			**Annuel**		
		Grille d'évaluation					
		Entretiens				■	
GI		Initiale/unique	**TO**	**TO**	**T**	**TO**	
		Périodique/continue	**TO**			**TAO**	

I *: Formation initiale ;* ***C*** *: Formation continue ;* ***GI*** *: Formation à la gestion des incidents*
F *: Formation ;* ***E*** *: Evaluation/Qualification initiale/périodique*
T *: Formation théorique ;* ***O*** *: Obligatoire ;* ***A*** *: Atelier/mise en situation*

Le personnel employé à la préparation des médicaments cytotoxiques est formé selon un plan de formation établi dans deux infrastructures seulement. Les opérateurs de tous les sites reçoivent une formation initiale théorique et pratique. L'évaluation initiale des connaissances est fondée sur l'observation des pratiques dans tous les cas, complétée dans deux sites par une simulation de

contamination microbiologique par médiafill et dans le site 3 par une simulation de contamination chimique avec un agent fluorescent.

Dans quatre sites, la formation continue du personnel de fabrication est axée sur la participation à des cours et/ou des congrès spécialisés. Dans une autre, la formation continue est abordée lors de colloques de service trimestriels.

L'évaluation continue des pratiques est réalisée, dans deux sites, par l'intermédiaire de médiafill, complémentée dans le site 3 par une simulation de contamination chimique.

La formation théorique à la gestion des incidents est dispensée au cours de la formation initiale dans quatre structures. Elle est complétée dans un site par des ateliers de simulation d'accident permettant une familiarisation à l'utilisation du kit d'urgence.

Deux infrastructures, dont celle proposant des ateliers, ont intégré à la formation continue des employés un rappel périodique sur la gestion des incidents.

4.1.2.3. Activités de transport

<u>Tableau 5</u> : Formation du personnel aux activités de transport

		Site 1		Site 2		Site 3	Site 4	Site 5
		Int	Ext	Int	Ext			
I	Information	**N/A**						**N/A**
C	Rappel périodique de l'information	**N/A**						**N/A**
GI	Initiale/unique	**N/A**		**T**		**TO***	**TO***	**N/A**
	Périodique/continue	**N/A**						**N/A**

I *: Formation initiale ;* ***C*** *: Formation continue ;* ***GI*** *: Formation à la gestion des incidents*
Int *: Transport interne ;* ***Ext*** *: Transport externe* ***; T*** *: Formation théorique ;* ***O*** *: Obligatoire ;*
N/A : *Non applicable*
** Formation non spécifique aux médicaments cytotoxiques*

Le personnel effectuant le transport des médicaments cytotoxiques n'est jamais dédié exclusivement à cette activité et exerce des fonctions différentes.

Dans un site, le transport en interne est effectué par les préparateurs en pharmacie (personnel qualifié, leur formation a été abordée au paragraphe 4.1.2.2.) et dans un autre par une aide-soignante qui reçoit une information générale sur les médicaments cytotoxiques. Le transport externe dans ces deux sites, ainsi que les transports interne et externe dans deux autres sites, sont effectués par des transporteurs professionnels affectés au transport non seulement des médicaments cytotoxiques, mais également à celui d'autres médicaments, de patients, de sang, etc. Ce personnel reçoit une information sur les précautions liées au transport des médicaments en général, les particularités du transport des médicaments cytotoxiques n'étant pas toujours abordées. Il n'y a en principe pas de formation continue, hormis dans le site 4, où un rappel

périodique de l'information est fait pour tout le personnel à l'occasion de l'arrivée d'un nouveau collaborateur, soit tous les deux ans environ.

Dans l'un des sites enfin, il n'y a pas de transport car les médications sont préparées dans une infrastructure située au sein de l'unité de soins.

Les transporteurs de deux sites sont formés à la gestion des incidents/accidents en général. Ils sont formés à la sécurisation du lieu de l'accident et à faire appel au personnel compétent pour la prise en charge globale de tous les types d'incidents. L'aide-soignante chargée du transport dans le site 2 reçoit une formation initiale théorique pour la gestion des incidents.

4.1.2.4. Activités de réception, d'entreposage, d'administration et de surveillance

Tableau 6 : Formation du personnel aux activités de réception, d'entreposage, d'administration et de surveillance

		Site 1	Site 2	Site 3		Site 4		Site 5
				A	B	A	B	
I	Procédure d'intégration							
	Connaissance des produits administrés							
	Techniques d'administration sécuritaires							
	Evaluation							
C	Cours/colloques spécifiques cytotoxiques							
	Techniques d'administration sécuritaires							
GI	Initiale/unique		**T**			**TAO**		**TAO**
	Périodique/continue					**TAO**		**TAO**

I *: Formation initiale ;* ***C*** *: Formation continue ;* ***GI*** *: Formation à la gestion des incidents*
T *: Formation théorique ;* ***A*** *: Ateliers/mise en situation ;* ***O*** *: Obligatoire*

La réception et l'entreposage éventuel des préparations médicamenteuses cytotoxiques dans les US sont réalisés par le personnel de soins qui les administre. Pour cette raison, il n'y a en principe pas de formation spécifique à la réception et l'entreposage de ces médicaments, étant donné qu'ils sont manipulés par du personnel qualifié.

Le niveau de formation en soins oncologiques dépend en grande partie de la volonté de la direction des soins de l'établissement. Si certains engagent principalement du personnel infirmier spécialisé en oncologie[XX], ou encouragent la spécialisation, d'autres préfèrent engager du personnel de soins infirmiers non spécialisé, puis le former au cours de leur activité.

A l'engagement du personnel, la formation initiale consiste, dans tous les établissements, en une procédure d'intégration durant laquelle sont transmises les techniques d'administration

[XX] DAS en oncologie et soins palliatifs ou formations équivalentes

sécuritaires et les connaissances spécifiques liées aux médicaments administrés. Après une période d'accompagnement par un superviseur, le personnel formé devient autonome. La formation continue est garantie dans trois sites par la participation à des cours ou des colloques spécifiques à l'oncologie, et complétée dans un site par la participation occasionnelle à un congrès d'oncologie.

La formation à la gestion des incidents/accidents en revanche est rare. Deux hôpitaux ne forment pas le personnel soignant à la gestion des incidents, un hôpital propose une information théorique lors de l'entrée en fonction du personnel, et un hôpital propose une formation théorique accompagnée d'ateliers de mise en situation auxquels les soignants doivent participer à tour de rôle.

4.1.3. Discussion

La qualité de la formation du personnel hospitalier impliqué dans la manipulation des médicaments cytotoxiques est particulièrement hétérogène. Elle n'est jamais entièrement conforme aux exigences de l'ISOPP.

D'une manière générale, l'enseignement professionnel semble satisfaisant. Toutefois, il manque fondamentalement de structure, l'évaluation formelle des connaissances fait souvent défaut et la formation continue n'est pas toujours proposée.
Parmi tous les acteurs impliqués dans le circuit du médicament cytotoxique, le personnel dédié au transport est le parent pauvre et ne devrait pas se voir négligé au niveau de sa formation.
La formation à la gestion des incidents/accidents est clairement insuffisante pour la plupart du personnel hospitalier manipulant des médicaments cytotoxiques puisque nombreux sont ceux qui ne reçoivent aucune formation en la matière. Par ailleurs, le personnel bénéficiant d'une formation théorique à la gestion des incidents devrait également pouvoir profiter d'ateliers de simulation pour être mieux préparé à affronter une situation d'urgence.

Pour le personnel exerçant une activité transversale, comme les transporteurs par exemple, une alternative à l'enseignement de la prise en charge d'un incident impliquant un médicament cytotoxique consiste à former le personnel pour sécuriser un lieu d'incident/accident de tout type et faire appel à du personnel spécialisé dans la prise en charge de l'événement. Ceci est d'autant plus indiqué si les transporteurs sont amenés à transporter d'autres matières dangereuses,

nécessitant également une prise en charge particulière, ou s'ils se déplacent à pied et qu'ils ne disposent pas d'un kit d'urgence en permanence.

Un enseignement coordonné entre tous les partenaires du processus cytotoxique paraît indispensable à la prise en charge d'un incident et facilement réalisable.

4.2. Sécurité et hygiène

4.2.1. Généralités

4.2.1.1. Résultats

Les résultats des observations sur les généralités en matière de sécurité et d'hygiène dans les hôpitaux visités sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Existence au sein de l'hôpital d'un comité sur les médicaments cytotoxiques

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Existence au sein de l'hôpital d'un comité sur les médicaments cytotoxiques					

4.2.1.2. Discussion

L'ISOPP ne recommande pas expressément la mise en place d'un comité ou d'un groupe de travail institutionnel en charge des problématiques liées à la manipulation des médicaments cytotoxiques. Toutefois, elle recommande une stratégie de gestion globale des risques au niveau d'un établissement de santé, au bénéfice de toutes les personnes impliquées dans le processus du médicament cytotoxique, ceci n'étant possible que par l'intermédiaire d'un groupe de travail multidisciplinaire.

Ce type de groupement consacré aux médicaments cytotoxiques n'existe formellement que dans les sites 4 et 5. Souvent, dans les autres sites, différents partenaires du médicament cytotoxique collaborent dans une certaine mesure, la plupart du temps de façon bilatérale, mais tous les acteurs concernés ne sont jamais impliqués simultanément.

4.2.2. Mise en garde et limitation d'accès

4.2.2.1. Recommandations

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.

Les recommandations suivantes sont émises pour les différents contextes :

- ***Stockage***

  Des zones de stockage dédiées à cet effet sont nécessaires pour les cytotoxiques. Ces zones doivent être clairement identifiées et porter la mention "Réservé uniquement aux agents cytotoxiques". Des étiquettes de mise en garde facilement reconnaissables doivent être fixées aux étagères de rangement afin d'alerter les membres du personnel que ces étagères contiennent des cytotoxiques.

- ***Reconstitution***

  L'accès à la zone de reconstitution des cytotoxiques doit être limité au personnel autorisé et une mise en garde claire doit alerter le personnel de la présence d'agents cytotoxiques.

- ***Transport***

  Les conteneurs doivent être exclusivement réservés au transport des médicaments cytotoxiques et facilement identifiables par toute personne susceptible de les manipuler. Tout emballage extérieur opaque doit porter de façon visible des étiquettes de mise en garde indiquant la nature "cytotoxique" du contenu. Ces étiquettes doivent porter un symbole d'identification des médicaments cytotoxiques.

- ***Administration***

  Il est très important que les membres du personnel sachent qu'un patient particulier est en train de subir une chimiothérapie cytotoxique. Le médicament lui-même doit être clairement étiqueté avec une mise en garde parfaitement visible. Lorsque les patients sont transportés dans l'hôpital, il est important que tous les membres du personnel soient informés qu'une perfusion de produits cytotoxiques est en cours.
  Les patients qui ont reçu une chimiothérapie cytotoxique au cours des sept jours précédents doivent également être identifiables par le personnel de l'hôpital. De cette façon, le personnel saura que les excréta du patient doivent être manipulés de la même manière qu'un déchet contaminé.

- ***Déchets***

  Les déchets contaminés par des médicaments cytotoxiques doivent être collectés dans des conteneurs spécialement réservés à cet effet, d'une couleur spécifique et étiquetés d'un symbole "cytotoxique" facilement identifiables par tous les membres du personnel participant à la manipulation.

  Tous les conteneurs et les véhicules motorisés doivent porter une mention similaire.

L'accès aux zones de manipulation ou de stockage des médicaments cytotoxiques ou de leurs déchets doit être limité aux personnes travaillant dans ces zones. L'accès à l'unité de préparation des cytotoxiques doit être limité au personnel formé et agréé de la pharmacie. Un panneau d'avertissement doit clairement indiquer que l'accès est contrôlé et réservé au personnel autorisé, Le recours aux symboles et aux couleurs standards désignant les agents cytotoxiques est recommandé. Voici un exemple de message pouvant être inscrit sur le panneau d'avertissement : "Zone de préparation de médicaments cytotoxiques. Accès réservé au personnel autorisé".

D'autre part, il doit être formellement interdit de manger, boire, mâcher du chewing-gum et d'appliquer des produits cosmétiques dans ces zones.

4.2.2.2. Résultats

Les résultats des observations sur l'existence de mises en garde et de limitation d'accès, en fonction des différentes zones de travail, sont présentés dans les tableaux 8 à 12.

Réception déballage

Tableau 8 : Existence d'une mise en garde et limitation d'accès dans les zones de réception et de déballage

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Accès limité aux personnes autorisées					
Interdiction de boire et manger					
Sigle/mention "cytotoxiques"					

Stockage

Tableau 9 : Existence d'une mise en garde et limitation d'accès dans les zones de stockage

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Accès limité aux personnes autorisées					
Interdiction de boire et manger					
Sigle/mention "cytotoxiques"					

Fabrication

Tableau 10 : Existence d'une mise en garde et limitation d'accès dans les zones de fabrication

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Accès limité aux personnes autorisées					
Interdiction de boire et manger					
Sigle/mention "cytotoxique"	**S**	**E**	**C**		

***S** : Sas ; **E** : Entrée ; **C** : Compactus*

Réception – entreposage

Tableau 11 : Existence d'une mise en garde et limitation d'accès dans les zones de réception et d'entreposage

	Site 1	Site 2	Site 3		Site 4		Site 5
			A	B	A	B	
Accès limité aux personnes autorisées							
Interdiction de boire et manger							
Sigle/mention "cytotoxique"							

Administration – surveillance

Tableau 12 : Existence d'une mise en garde et limitation d'accès dans les zones d'administration et de surveillance

	Site 1	Site 2	Site 3		Site 4		Site 5
			A	B	A	B	
Accès limité aux personnes autorisées							
Interdiction de boire et manger							
Sigle/mention "cytotoxique"							

D'une manière générale, l'accès à la zone de réception des médicaments dans les pharmacies d'hôpital n'est que très partiellement restreint. Par définition, une zone de réception est le théâtre d'un va-et-vient incessant de livreurs et de marchandises et ne permet pas une stricte limitation d'accès. Si les marchandises sont déballées dans la même zone, une mise en garde claire devrait en revanche exister. Une seule pharmacie identifie à ce stade les médicaments cytotoxiques déballés et entreposés temporairement sur un chariot (Figure 6).

Figure 6 : Logo de mise en garde dans un des sites

L'accès aux locaux de stockage est limité dans la mesure où l'entrée par la porte principale de la pharmacie est restreinte, mais il n'y a pas de panneau le mentionnant explicitement dans les pharmacies visitées. Deux sites seulement identifient l'emplacement des médicaments cytotoxiques sur les étagères de rangement par un logo. Dans un stock, le logo de la figure 6 est placé sur chaque rayonnage et le sigle "Biohazard" (Figure 7) est affiché au sommet de chaque étagère. Dans l'autre stock, le sigle "Biohazard" est situé à l'emplacement des médicaments cytotoxiques sur les étagères.

Figure 7: Sigle Biohazard, logo de mise en garde dans deux sites

L'accès aux locaux de préparation des médicaments cytotoxiques est clairement limité au personnel autorisé dans trois sites. Le terme "cytotoxique" est mentionné à l'entrée des locaux ou dans les espaces de stockage des médicaments cytotoxiques dans trois sites.
L'accès aux zones de réception et d'entreposage des traitements, tout comme aux zones d'administration des traitements n'est jamais restreint et aucun sigle ou mention n'indique la présence de médicaments cytotoxiques.
L'interdiction de boire et manger n'est jamais visuellement signalée.

La présence d'une mise en garde ou de la mention "cytotoxique" sur l'étiquetage des médicaments cytotoxiques eux-mêmes est abordée au paragraphe 4.7.2.2.6.

4.2.2.3. Discussion

Dans l'ensemble, un manque net de signalisation de la présence de médicaments cytotoxiques et du risque de contamination est à déplorer dans les quatre hôpitaux visités. L'absence de mise en garde n'épargne aucun secteur d'activité, mais est particulièrement évidente dans les zones de réception et stockage des médicaments et dans les zones d'administration des traitements. Les signalétiques, lorsqu'elles sont inhomogènes au sein d'un même hôpital, représentent un risque de confusion ou d'incompréhension pour le personnel. La mise en place de structures institutionnelles, impliquant tous les corps de métiers concernés et visant l'initiation et/ou

l'harmonisation des démarches de protection de la contamination par des médicaments cytotoxiques est à encourager.

Jusqu'à récemment, il n'existait pas de sigle unanimement reconnu pour la mise en évidence des médicaments cytotoxiques. Depuis le 1er novembre 2008 cependant, l'ESOP recommande aux industriels l'utilisation d'un sigle unique pour l'identification des colis contenant des médicaments cytotoxiques (Figure 8).

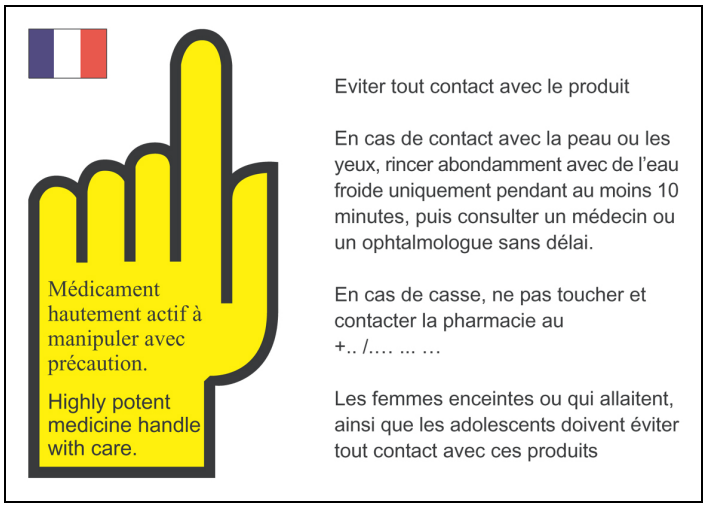


Figure 8 : Sigle "Main jaune" adopté par l'ESOP

L'adoption de ce sigle en premier lieu par les industriels devrait inciter son utilisation à plus large échelle, également dans nos institutions, et offrir un outil de communication universel.

L'identification des patients ayant reçu une chimiothérapie anticancéreuse au cours des sept jours précédents n'a pas cours dans nos hôpitaux. Cette mesure, si elle facilite la gestion des excréta et du linge contaminé, est encore perçue comme irrespectueuse de l'intégrité du patient dans notre environnement socioculturel.

4.2.3. Choix des équipements transversaux

4.2.3.1. Recommandations

Equipement de transport

Les conteneurs utilisés pour le transport des préparations cytotoxiques doivent être solides avec des parois résistantes. En outre, ils doivent être constitués de mousse moulée ou d'autre matériaux d'emballage adaptés, permettant ainsi de protéger le produit contre un choc équivalent à une chute d'un mètre de hauteur sur une surface en béton. Pour des raisons de sécurité, les conteneurs de transport doivent être doublés de matériaux absorbants en cas de fuite.

Equipement pour la gestion des déchets

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.

4.2.3.2. Résultats

Les résultats du choix de l'équipement de transport et de l'équipement pour la gestion des déchets sont présentés dans les tableaux 13 et 14.

<u>Tableau 13</u> : Choix de l'équipement de transport

	Hôpital 1	Hôpital 2	Hôpital 3	Hôpital 4
Service responsable du choix de l'équipement	**Pha**	**Pha**	**Pha**	**Pha**
Critères de choix* :				
- *Scellé*			■	
- *Hermétique*				
- *Rigide*	■	■	■	■
- *Résistant aux chocs*	■	■	■	■
- *Facilement nettoyable*	■	■	■	■
Service responsable du stock	**Pha**	**Pha**	**Pha**	**Pha**

Pha *: Pharmacie*
** Critères de l'équipement de transport actuel*

Dans les quatre hôpitaux visités, le choix de l'équipement de transport réservé aux médicaments cytotoxiques incombe aux pharmacies.

Toutes les pharmacies ont opté pour des caisses de transport rigides, résistantes aux chocs, facilement nettoyables et qui offrent pour le site 3 la possibilité d'être scellées. Ces différentes

caractéristiques ne répondent que partiellement aux recommandations de l'ISOPP qui préconise aussi d'équiper ces caisses d'une protection en mousse moulée.

Les autres exigences relatives à l'équipement de transport sont discutées aux paragraphes 4.7.2.2.7. et 4.8.2.1.

Tableau 14 : Choix de l'équipement pour la gestion des déchets

	Hôpital 1	Hôpital 2	Hôpital 3	Hôpital 4
Service responsable du choix de l'équipement				
- *Pharmacie*				■
- *Service de Voirie*	■	■	■	
Critères de choix* :				
- *Etanche*	■	■	■	■
- *Rigide*	■	■	■	■
- *Incassable*	■	■	■	■
- *Identifiée*	■	■	■	■
- *Fermeture inviolable*	■	■	■	■

** Critères de l'équipement actuel*

Le choix des équipements pour la gestion des déchets cytotoxiques est du ressort du Service de Voirie dans trois hôpitaux, et du Service de Pharmacie dans un hôpital.

Les critères de choix pour les poubelles sont identiques dans les quatre institutions : un conteneur pour déchets cytotoxiques doit être étanche, rigide, incassable, identifié "cytotoxique" et doit disposer d'une fermeture inviolable.

Les conteneurs à déchets des quatre hôpitaux remplissent ainsi parfaitement les exigences de l'ISOPP. Différents modèles, dont le volume varie entre 10 et 60 litres sont disponibles.

La gestion des déchets cytotoxiques est discutée ci-dessous, au paragraphe 4.2.7.

4.2.3.3. Discussion

Un groupe de travail multidisciplinaire pourrait également être impliqué dans le choix de divers équipements transversaux tels que l'équipement de transport des médicaments cytotoxiques ou les conteneurs pour déchets cytotoxiques.

L'ISOPP recommande d'équiper les caisses de transport de mousse moulée pour protéger le contenu des chocs extérieurs et de doubler l'intérieur du conteneur avec un matériau absorbant. Aucun des équipements de transport utilisés ne remplit ces exigences. S'il paraît réaliste et facilement réalisable de déposer un champ absorbant jetable sur le fond de la caisse, il n'en va pas de même pour les mousses moulées de protection. Cette mesure semble disproportionnée compte tenu de l'emballage secondaire, souvent étanche, dans lequel les préparations

médicamenteuses cytotoxiques sont conditionnées. (L'emballage des préparations médicamenteuses est abordé au paragraphe 4.7.2.2.6.).

En ce qui concerne l'équipement pour la gestion des déchets, il est important de proposer des volumes de conteneurs adaptés aux besoins de tous les utilisateurs, ceci pour assurer une fréquence de changement permettant d'éviter la stagnation des déchets dans les différents environnements de travail. Cette mesure contribue à diminuer le risque de contamination chimique environnementale par les déchets cytotoxiques.

4.2.4. Gestion des incidents/accidents

4.2.4.1. Recommandations

Une procédure opératoire standard doit être développée et mise à jour pour la prise en charge des fuites de cytotoxiques dans l'établissement. Tous les membres du personnel susceptibles de manipuler des cytotoxiques doivent recevoir la formation appropriée concernant les procédures à suivre dans l'éventualité d'une fuite. (Cf. paragraphe 4.1.1.2.)
Un kit d'urgence contenant les procédures à suivre doit être facilement accessible dans toutes les zones dans lesquelles sont manipulés, stockés, préparés ou administrés des médicaments cytotoxiques.

Le kit d'urgence doit contenir au minimum :

- *des instructions écrites relatives à l'utilisation du kit*
- *du matériel de marquage*
- *une combinaison protectrice imperméable*
- *des bottes/couvre-chaussures*
- *une cagoule*
- *des lunettes de protection*
- *un masque de protection respiratoire (respirateur)*
- *des gants de protection*
- *des gants assurant une protection contre les bris de verre*
- *balai et pelle en plastique pour ramasser le verre brisé*
- *ouate et compresses absorbantes*
- *solution concentrée de détergent alcalin*
- *eau*

- *un containeur de déchets cytotoxiques clairement identifié*
- *un formulaire d'annonce d'accident*

En cas de contamination oculaire avec un produit dangereux, un système permettant un lavage oculaire d'urgence doit être à la disposition du personnel. Compte tenu du risque de lésions oculaires dues à la pression de l'eau, il n'est pas recommandé de laver l'œil directement à l'eau du robinet.
L'installation d'une douche d'urgence doit également être envisagée.

4.2.4.2. Résultats

Les résultats des observations concernant la gestion des incidents/accidents, la disponibilité d'un kit d'urgence et d'autres équipements de secours, en fonction des activités, sont présentés dans les tableaux 15 à 22.

4.2.4.2.1. Procédures

Réception – déballage – stockage

Tableau 15 : Mise à disposition de procédures en cas d'incident/accident pour les activités de réception, de déballage et de stockage

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Procédures affichées	■				
Institutionnelles			■		■
Propres au service	■			■	■

Fabrication

Tableau 16 : Mise à disposition de procédures en cas d'incident/accident pour les activités de fabrication

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Procédures affichées					
Institutionnelles	■	*	■	■	■
Propres au service	■		■	■	■

** En voie d'élaboration*

Transport

Tableau 17 : **Mise à disposition de procédures en cas d'incident/accident pour les activités de transport**

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Procédures affichées					**N/A**
Institutionnelles					**N/A**
Propres au service					**N/A**

N/A : *Non applicable*

Réception – entreposage – administration – surveillance

Tableau 18 : **Mise à disposition de procédures en cas d'incident/accident pour les activités de réception, d'entreposage, d'administration et de surveillance**

	Site 1	Site 2	Site 3		Site 4		Site 5
			A	B	A	B	
Procédures affichées							
Institutionnelles							
Propres au service							
Associations professionnelles							

4.2.4.2.2. Kit d'urgence

Réception – déballage – stockage

Tableau 19 : **Disponibilité d'un kit d'urgence dans les zones de réception, de déballage et de stockage**

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Kit de décontamination	**KC**	**KCO**	**KC**	**KCO**	**KC**
Nombre de kits à disposition	**1**	**1**	**2**	**1**	**1**
Emplacement signalé/en évidence					
Douche	**Pha**		**Pha**	**Pha**	
Douche oculaire	**Mobile**	**Mobile**	**Mobile**	**Mobile**	
Emplacement signalé/en évidence					

KC : *Kit commercial ;* ***KCO*** *: Kit commercial optimisé*
Pha *: Pharmacie*

Fabrication

Tableau 20 : **Disponibilité d'un kit d'urgence dans les zones de préparation**

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Kit de décontamination	**KC**	**KC**	**KC**	**KCO**	**KC**
Nombre de kits à disposition	**1**	**1**	**1**	**2***	**1**
Emplacement signalé/en évidence					
Douche					
Douche oculaire	**Mobile**	**Mobile**	**Mobile**	**Mobile**	
Emplacement signalé/en évidence					

KC : *Kit commercial ;* ***KCO*** *: Kit commercial optimisé*
** De plus : poudre absorbante à disposition dans la ZAC*

Transport

Tableau 21 : **Disponibilité d'un kit d'urgence lors du transport**

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Kit de décontamination					**N/A**
Nombre de kits à disposition					**N/A**
Emplacement signalé/en évidence					**N/A**
Douche					**N/A**
Douche oculaire					**N/A**
Emplacement signalé/en évidence					**N/A**

N/A *: Non applicable*

Réception – entreposage – administration – surveillance

Tableau 22 : **Disponibilité d'un kit d'urgence pour les activités de réception, d'entreposage, d'administration et de surveillance**

	Site 1	Site 2	Site 3		Site 4		Site 5
			A	B	A	B	
Kit de décontamination	**KC**	**KC**			**KC**	**KCO**	
Nombre de kits à disposition	**1**	**1**			**1**	**1**	**1**
Emplacement signalé/en évidence							
Douche							
Douche oculaire							
Emplacement signalé/en évidence							

KC : *Kit commercial ;* ***KCO*** *: Kit commercial optimisé*

Des procédures de gestion d'incident/accident existent, ou sont en cours d'élaboration, dans tous les sites, mais elles ne sont pas toujours connues de l'entier du personnel.

La disponibilité d'un kit d'urgence est "service-dépendante" au sein d'une même institution. En fonction de la taille et de la proximité des infrastructures, le kit est réservé à un secteur d'activité, ou partagé entre plusieurs secteurs.

Un kit est disponible dans toutes les zones de réception, déballage et stockage des médicaments cytotoxiques.
Les secteurs de préparation des médications cytotoxiques disposent tous d'un kit d'urgence, mais il n'est pas toujours disponible à l'intérieur de la ZAC, ou partiellement seulement.
Les transporteurs n'ont jamais accès à un kit d'urgence.
Les unités de soins de quatre sites disposent d'un kit d'urgence. Le site 3 ne propose pas de kits spécifiques, considérant que des gants, des blouses de protection et des masques chirurgicaux sont disponibles dans les US.
Dans tous les sites, le kit d'urgence à disposition est un kit commercial. Dans deux établissements, ce kit d'urgence commercial est optimisé par du matériel supplémentaire ou mieux adapté.
Lorsqu'un kit est disponible dans un secteur d'activité, il est malheureusement rarement signalé ou placé en évidence.
Une douche est accessible dans trois zones de réception, déballage et stockage des médicaments cytotoxiques, mais, à l'exception d'une petite structure, elle est située à distance des zones d'activité. Quatre zones de fabrication disposent d'une douche, mais celle-ci est située à proximité immédiate de la ZAC dans un cas seulement. Les transporteurs, n'ayant pas de zone de travail fixe, n'ont pas d'accès à une douche d'urgence spécifique. Les employés des US ont accès à une douche dans l'unité, à l'exception de deux services ambulatoires dans lesquels la douche a été supprimée.
Une douche oculaire est disponible dans toutes les zones de réception, déballage et stockage des médicaments cytotoxiques, tout comme dans les zones de fabrication. Dans un cas cependant, la douche oculaire n'est pas accessible directement dans la zone de fabrication. Les services de transport et les unités de soins, à l'exception d'une US du site 4 et du site 5, ne sont pas équipés de douches oculaires. Dans les US, ce manque peut être pallié par une poche de perfusion de NaCl 0.9% et une tubulure d'administration.

4.2.4.3. Discussion

D'une manière générale, des kits d'urgence, des douches et des douches oculaires sont disponibles dans les locaux visités. Toutefois leur présence n'est pas suffisamment mise en évidence ou signalée dans les zones de travail.

De plus, l'éloignement du matériel d'urgence, principalement de la douche de secours, par rapport aux sites de manipulation des médicaments cytotoxiques peut impliquer une propagation de la contamination liée au déplacement du personnel contaminé vers ce matériel.
L'existence de procédures d'urgence standardisées au sein d'une institution permet une meilleure prise en charge des incidents/accidents impliquant des médicaments cytotoxiques, ceci d'autant plus s'ils surviennent "à l'interface" de deux services, par exemple à l'arrivée du transporteur dans le service de soins. La collaboration entre professionnels de différents secteurs d'activité dans la prise en charge de ce type d'événement est également facilitée si le kit d'urgence est identique et connu dans toute l'institution, de même que si les douches et douches oculaires sont mises en évidence par une signalétique commune. Tous ces éléments plaident une nouvelle fois en faveur de la mise en place d'un groupe de travail multidisciplinaire sur la sécurité de manipulation des médicaments cytotoxiques au sein de chaque institution de Suisse romande.

4.2.5. Personnel

4.2.5.1. Recommandations

Equipement de protection individuelle

Les équipements de protection individuelle (EPI) créent une barrière temporaire entre la contamination et l'opérateur. Ils doivent être portés pendant toutes les activités au cours desquelles le personnel pourrait entrer en contact avec des médicaments dangereux. Ces activités peuvent comprendre l'ouverture des conditionnements de médicaments, la manipulation de flacons ou du produit fini, la reconstitution des médicaments, l'étiquetage des conteneurs de médicaments, l'élimination des déchets, la manipulation des excréta, ou le nettoyage de zones contaminées. Les EPI comprennent les gants, les blouses ou les combinaisons, les bottes ou les couvre-chaussures, les masques, les bonnets et les lunettes de protection.
Il est important d'utiliser des EPI dont la résistance des matériaux est avérée ; c'est-à-dire testée pour des produits et des conditions spécifiques.

L'EPI minimum recommandé varie en fonction des activités et est résumé dans le tableau 23.

Tableau 23 : EPI minimum recommandé en fonction du type d'activité

	Logistique	Préparation	Administration	Gestion d' incidents	Nettoyage	
					PSM	Locaux
Gants chimio*	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Blouse/combinaison		✓	✓	✓	✓	
Bottes/couvre-chaussures		✓		✓		
Masques P2/P3[XXI]				✓	✓	
Cagoule/bonnet				✓	✓	
Lunettes de protection				✓	✓	✓
Gants protection coupure				✓		

** Privilégier un fournisseur ayant effectué des tests de perméabilité aux médicaments cytotoxiques et choisir le modèle de gants en fonction.*

Suivi médical

Toutes les personnes participant à un aspect quelconque de la manipulation des médicaments cytotoxiques doivent être informées des risques d'exposition professionnelle.

La surveillance médicale comprend le recueil et l'interprétation des données afin de détecter tout changement dans l'état de santé du personnel potentiellement exposé à des substances dangereuses.

Les personnes chargées de la manipulation des cytotoxiques injectables doivent faire l'objet d'un examen initial comprenant l'évaluation d'un certain nombre de paramètres dont : numération formule sanguine, tests de la fonction hépatique, urée, créatinine et électrolytes. Ces mesures peuvent ensuite être utilisées pour les comparer avec les analyses effectuées ultérieurement, soit dans le cadre d'un contrôle de routine, soit à la suite d'expositions accidentelles. Une surveillance régulière, comprenant une numération formule sanguine, doit être proposée au minimum à intervalles de six mois.

Un certain nombre de méthodes ont été utilisées pour surveiller l'exposition du personnel aux médicaments cytotoxiques. Ces méthodes comprennent la détermination de la mutagénicité de l'urine du personnel ou la mesure de critères comme les aberrations chromosomiques, les

---

XXI *Un masque P2 peut être utilisé pour des concentration jusqu'à dix fois supérieures aux valeurs MAC (maximum admissible concentration). Etant donné qu'il n'existe pas de valeurs MAC pour les cytotoxiques, la décision de recommander l'usage de masques P2 a été prise arbitrairement. Les performances d'un masque P3 sont trois fois supérieures à celles d'un masque P2.*

échanges de chromatides sœurs et l'induction de micronoyaux dans les globules blancs. D'autres études ont mesuré les mutations du locus HPRT ou les altérations de l'ADN. Cependant, ces critères ne sont pas spécifiques et peuvent être affectés par le tabagisme et d'autres facteurs. Plus récemment, l'exposition du personnel aux médicaments cytotoxiques a été contrôlée grâce au dosage des médicaments cytotoxiques et/ou de leurs métabolites dans l'urine. Cette méthode est très spécifique pour les médicaments analysés, et peut être très sensible, en fonction du médicament et de la procédure analytique utilisée. […] Cependant, dans la mesure où aucune limite n'a été établie pour le dosage des médicaments cytotoxiques dans l'urine, cette procédure n'est utilisée que dans un cadre expérimental.

suvaPro Sicher arbeiten Le travail en sécurité Sicurezza sul lavoro

D'autre part, en Suisse, en vertu de l'article 62 de l'OLT 1, les femmes enceintes ou qui allaitent ne peuvent être occupées que lorsque la santé de la mère et de l'enfant n'est pas menacée, respectivement lorsque les risques sont exclus par des mesures de protection. Dans l'ordonnance du DFE du 20 mars 2001 sur les activités dangereuses ou pénibles en cas de grossesse et de maternité (Ordonnance sur la protection de la maternité), l'effet des substances chimiques est régi aux articles 13 et 16. Les médicaments cytotoxiques entrent dans la catégorie des substances particulièrement dangereuses pour la mère et pour l'enfant.

En raison de ces dispositions légales, le SECO a pris, en sa qualité d'organe d'exécution compétent, la décision suivante : Malgré toutes les mesures de protection, une exposition ne peut être exclue avec les procédés de travail actuellement appliqués. Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent donc pas être occupées à la fabrication, à la reconstitution, à l'administration et à l'élimination de cytostatiques. Il est recommandé de ne pas affecter à ces activités des femmes qui désirent concevoir.

4.2.5.2. Résultats

Le choix des EPI en fonction des activités, leur port, leur fréquence de changement et leur élimination sont discutés dans les chapitres des activités concernées.

Les résultats concernant le suivi médical du personnel sont présentés dans le tableau 24.

Tableau 24 : Existence d'un suivi médical du personnel

	Hôpital 1	Hôpital 2	Hôpital 3	Hôpital 4
Suivi médical du personnel	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Suspension de l'activité des femmes enceintes et allaitantes	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Un suivi médical particulier des personnes manipulant des médicaments cytotoxiques est effectué dans trois hôpitaux. Le personnel astreint au suivi médical, ainsi que la fréquence du suivi et son contenu varient d'un établissement à l'autre. Dans le site 1, seul le personnel infirmier bénéficie d'un suivi médical bisannuel, dans deux établissements, il inclut aussi les pharmaciens et préparateurs et a lieu annuellement. En revanche, aucun hôpital ne soumet le personnel responsable de la réception, du déballage et du stockage des médicaments, le personnel responsable du nettoyage des locaux potentiellement contaminés ou les transporteurs à un suivi médical. Dans l'hôpital 4, un examen médical est effectué au moment de l'entrée en fonction de tout collaborateur, puis est proposé sur demande.

Conformément à la législation suisse, tous les établissements suspendent les activités à risque pour les femmes enceintes ou qui allaitent. Dans la mesure du prévisible, un établissement suspend l'activité à risque trois mois avant la conception.

4.2.5.3. Discussion

Le suivi médical du personnel manipulant des médicaments cytotoxiques est recommandé par l'ISOPP bien qu'il n'existe ni tests spécifiques pour toutes les molécules manipulées, ni valeurs limites d'exposition pour les différentes molécules. De ce fait, le suivi médical devrait être envisagé à des fins de recherche sur des collectifs à risque, par exemple pour déterminer de telles limites, plutôt qu'en tant que suivi individuel de routine, inexploitable. En effet, quel comportement adopter si des valeurs de laboratoire, habituellement normales chez un employé, sont soudainement pathologiques et que cette modification ne peut être expliquée ni par une contamination accidentelle, ni par un changement dans les pratiques ?

Toujours est-il que si un suivi médical du personnel est instauré en raison de la manipulation des médicaments cytotoxiques, il devrait s'adresser à toute personne impliquée dans le processus cytotoxique.

4.2.6. Monitoring de la contamination chimique environnementale

4.2.6.1. Recommandations

L'exposition aux médicaments cytotoxiques sur le lieu de travail s'effectue par une ou plusieurs voies. Si la voie dermique et l'inhalation constituent sans doute les principaux modes d'exposition aux médicaments cytotoxiques dans les établissements de santé, la transmission de la main à la bouche et les piqûres d'aiguilles accidentelles sont à prendre en compte.

Par conséquent, un échantillonnage de surface par frottement et un échantillonnage des médicaments aéroportés sont les deux principales procédures utilisées pour déterminer la contamination du lieu de travail par les médicaments cytotoxiques. Afin de déterminer le niveau et l'ampleur de la contamination du lieu de travail et d'établir des niveaux de sécurité satisfaisants lors de la manipulation de substances dangereuses, ces méthodes sont utilisées en routine dans de nombreux autres cadres professionnels.

Depuis le début des années 1990, des études menées par un certain nombre de chercheurs examinent la contamination environnementale des zones dans lesquelles les médicaments cytotoxiques sont préparés et administrés dans les établissements de santé. En utilisant un échantillonnage par frottement, tous les investigateurs ont mesuré des concentrations détectables d'un ou plusieurs médicaments dangereux dans différents endroits, notamment les surfaces des PSM, des isolateurs pharmaceutiques, des sols, des zones de stockage, des tables et des chaises dans les zones de traitement des patients, et les endroits adjacents à ceux dans lesquels les médicaments étaient manipulés. Dans une moindre ampleur, des études ont mesuré les concentrations de médicaments antinéoplasiques aéroportés dans des établissements de santé. Dans la plupart des cas, le pourcentage d'échantillons d'air contenant des concentrations mesurables de cytotoxiques aéroportés était faible, et les concentrations réelles des médicaments, lorsqu'il y en avait, étaient relativement faibles.

Un grand nombre d'études professionnelles ont fixé des niveaux d'exposition pour les produits chimiques toxiques. Cependant, aucun niveau d'exposition n'a été établi pour les concentrations des médicaments cytotoxiques aéroportés. Certains industriels ont mis en place des limites d'exposition professionnelle (LEP) qui ont été utilisées dans les sites de production. Cependant il faut souligner que dans l'industrie pharmaceutique, les LEP ont été établies lorsqu'un seul médicament était manipulé dans une ligne de production presque entièrement automatisée. La situation au sein d'une pharmacie d'hôpital est totalement différente, ce qui rend l'utilisation des LEP inutile. Pour les produits génotoxiques, il n'existe aucune limite d'exposition sûre ou maximale, et il faut viser la contamination zéro.

Des marqueurs fluorescents sont également utilisés pour évaluer la contamination environnementale ou mettre en évidence des sources de contamination environnementale au cours d'une simulation de préparation et d'administration des médicaments.

4.2.6.2. Résultats

Les résultats concernant le monitoring de la contamination chimique environnementale sont présentés dans le tableau 25.

Tableau 25 : Existence d'un monitoring de la contamination chimique environnementale

		Hôpital 1	Hôpital 2	Hôpital 3	Hôpital 4
Zone	Réception – déballage - stockage	*			
	Fabrication				
	Réception – entreposage – administration				

** Envisagé, mais pas appliqué en l'absence de normes.*

Aucun service des hôpitaux de Suisse romande étudiés n'effectue de mesures du suivi de la contamination chimique environnementale en routine au sein des ses infrastructures. Plusieurs d'entre eux ont cependant participé à des études de mise en évidence de cette contamination, et tous ont présenté des prélèvements environnementaux positifs.

Un service de pharmacie a envisagé de mettre en application un suivi de la contamination chimique environnementale, mais en l'absence de valeurs limites, elle y a renoncé.

4.2.6.3. Discussion

Dans la mesure où l'on ne dispose actuellement pas de méthodes de dosage analytiques de routine pour toutes les molécules cytotoxiques manipulées, ni de limites d'exposition professionnelle, le suivi systématique de la contamination chimique environnementale ne semble pas se justifier. Cependant, l'évaluation de l'impact sur cette contamination d'une nouvelle mesure de protection, d'un nouveau processus de travail ou de nouvelles procédures d'entretien par l'analyse qualitative et quantitative de traceurs, cytotoxiques ou non, paraît pertinente.

4.2.7. Gestion des déchets

4.2.7.1. Recommandations

L'établissement doit disposer de politiques écrites décrivant les exigences relatives à l'isolement, au conditionnement, au ramassage, au transport, au stockage et au traitement sur site des déchets cytotoxiques effectués en interne.

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 EPI à usage unique, les masques respiratoires et les matériaux provenant du nettoyage des fuites de

cytotoxiques. En outre, les médicaments dangereux périmés, ou qui doivent être détruits pour toute autre raison, sont également traités comme des déchets cytotoxiques.

Tous les déchets cytotoxiques doivent être placés dans un système fermé avant d'être retirés de l'environnement de travail. Les déchets tranchants sont placés dans des conteneurs résistants aux perforations.

Ces déchets doivent être isolés, conditionnés et éliminés de façon à empêcher une contamination du personnel et de l'environnement.

Les déchets cytotoxiques doivent normalement être collectés par un personnel auxiliaire de l'hôpital. Ces déchets sont généralement entreposés au sein de l'hôpital dans une zone de stockage temporaire spécialement réservée, facilement identifiable et sécurisée, disposant d'un éclairage et d'une ventilation adaptée. Elle doit être située à distance des égouts ou d'autres zones sensibles. Les poubelles à déchets doivent être scellées avant d'être ramassées et ne doivent pas être rouvertes ou retraitées sur le site.

Une société spécialisée se charge du transport des déchets des zones de stockage temporaire vers les sites de destruction. Ces opérateurs doivent être formés aux procédures d'urgence à suivre en cas de fuite.

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

Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Le transport des déchets est régi par l'OMoD, l'Ordonnance sur les mouvements de déchets. Une liste de déchets spéciaux, tels que les déchets cytostatiques, est établie par le Département fédéral de l'environnement, des transports, de l'énergie et de la communication (DETEC). Ce type de déchets ne peut être remis à un tiers, par exemple pour le transport vers une usine d'incinération, qu'avec un document de suivi pour déchets spéciaux, la mention "Déchets spéciaux" et un code de déchets appliqués sur les conteneurs de transport.

4.2.7.2. Résultats

Les résultats relatifs à la gestion des déchets sont présentés dans les tableaux 26 à 28.

Recommandations institutionnelles pour la gestion des déchets

Tableau 26 : Existence de recommandations institutionnelles pour la gestion des déchets

	Hôpital 1	Hôpital 2	Hôpital 3	Hôpital 4
Procédure institutionnelle	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Tri des déchets cytotoxiques	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Fréquence de ramassage des poubelles pour déchets cytotoxiques :

Tableau 27 : Fréquence de ramassage des poubelles pour déchets cytotoxiques

	Hôpital 1	Hôpital 2	Hôpital 3	Hôpital 4
Quotidienne	*			*
Hebdomadaire				
Quand elles sont pleines				

**Ramassage sur appel*

Gestion des équipements pour la gestion des déchets cytotoxiques

Tableau 28 : Gestion des équipements pour la gestion des déchets cytotoxiques

	Hôpital 1	Hôpital 2	Hôpital 3	Hôpital 4
Service stockant l'équipement pour la gestion des déchets cytotoxiques	MC	MC	V	Pha
Approvisionnement des services par	MC	MC	V	T
Evacuation des poubelles pleines	RSD	GE	V	T

***MC** : Magasin central ; **V** : Voirie **; Pha** : Pharmacie ; **T** : Transports externe/interne ; **RSD** : Responsable sécurité – déchets ; **GE** : Gros entretien*

Les quatre hôpitaux étudiés trient leurs déchets cytotoxiques conformément à une procédure institutionnelle de gestion des déchets.

La collecte des déchets est organisée quotidiennement dans tous les établissements, sur appel ou selon une tournée organisée. Les services producteurs de déchets cytotoxiques scellent les conteneurs lorsque ceux-ci sont pleins et les mettent à disposition pour le ramassage qui est assuré, selon l'établissement, par le Responsable Sécurité et Déchets, par le Service de Gros Entretien, par le Service de Voirie ou par des transporteurs. Dans un hôpital, les déchets cytotoxiques sont évacués chaque jour de la voirie hospitalière vers une usine d'incinération. Dans les autres, les déchets sont stockés dans un local sous clé jusqu'à atteindre un volume critique, puis évacués vers une usine d'incinération, conformément aux exigences de l'OMoD. Les conteneurs vides pour déchets cytotoxiques sont stockés et gérés par le Magasin Central, le Service de Voirie ou la Pharmacie, et l'approvisionnement est assuré par le Magasin Central, la voirie ou les transporteurs.

4.2.7.3. Discussion

Une bonne collaboration entre les différents acteurs impliqués dans le processus de gestion des déchets dans les quatre institutions visitées, confortée par un cadre légal suisse contraignant, assure une prise en charge conforme aux exigences en vigueur.

4.2.8. Entretien

Ni l'ISOPP, ni la DGOP/ESOP, ni la SUVA n'émettent de recommandations générales pour l'entretien des locaux potentiellement contaminés par des agents cytotoxiques dans un hôpital.
Les recommandations de l'ISOPP s'appliquent aux PSM, aux locaux de fabrication (ZAC) et aux locaux adjacents.

4.2.8.1. Recommandations

Le nettoyage, la désinfection et l'organisation de l'environnement de travail relèvent de la responsabilité d'opérateurs formés (pharmaciens et préparateurs). Pendant le nettoyage et la décontamination, des EPI doivent être portés (cf. tableau 23). Il est nécessaire de s'assurer que les gants sont chimiquement résistants aux détergents, aux produits de nettoyage, de désinfection et de désactivation utilisés. Du point de vue microbiologique et particulaire, le nettoyage et la désinfection doivent satisfaire aux exigences des BPF. L'utilisation de matériel de nettoyage jetable est recommandée, en prenant soin de l'éliminer avec les déchets cytotoxiques. L'environnement de travail doit également être décontaminé au moins une fois par semaine, à chaque déversement de cytotoxique, avant et après une certification, en cas d'interruption volontaire, ou si l'environnement de travail a été déplacé. Le choix des produits nettoyants doit être dicté en fonction des médicaments cytotoxiques, du moment et du mode d'application du produit, de l'équipement utilisé et des éventuels problèmes de résistance.
L'alerte de l'Institut National de la Sécurité et de la Santé Professionnelle (NIOSH) recommande que les surfaces de travail soient nettoyées avec un agent de désactivation approprié (s'il est disponible) et un agent de nettoyage avant et après chaque activité. De nombreux industriels recommandent l'utilisation d'un détergent fortement alcalin comme agent de désactivation approprié pour certains médicaments dangereux. Des chercheurs ont montré que des agents fortement oxydants, par exemple l'hypochlorite de sodium (eau de Javel) étaient efficaces pour désactiver certains médicaments dangereux, mais pouvaient également réagir avec certains cytotoxiques et libérer des substances dangereuses. D'autres médicaments sont inactivés par hydrolyse. Il faut souligner qu'il n'existe aucun produit capable de décontaminer tous les produits dangereux.

4.2.8.2. Résultats

Les résultats concernant l'entretien des infrastructures et des équipements sont présentés dans les tableaux 29 à 31.

Entretien des infrastructures et équipements (hors équipements de transport et PSM) :

L'entretien des infrastructures et équipements suit des procédures institutionnelles.
Les zones dans lesquelles sont manipulés des médicaments cytotoxiques (stockage, pharmacies d'US, salles d'administration des traitements et chambres de patients) sont nettoyées de la même manière que des locaux similaires dans lesquels ne sont pas manipulés de médicaments cytotoxiques. Les produits d'entretien et la fréquence de nettoyage sont aussi identiques. Le matériel de nettoyage à usage multiple, n'est pas dédié aux zones potentiellement contaminées.
Les zones de fabrication sont nettoyées par du personnel spécialement instruit, avec du matériel de nettoyage à usage multiple dédié à ces locaux. Les produits d'entretien et la fréquence de nettoyage sont identiques à ceux des zones de fabrication dans lesquelles sont manipulés des médicaments non cytotoxiques.

Entretien de l'équipement de transport

Tableau 29 : Entretien de l'équipement de transport

		Hôpital 1	Hôpital 2	Hôpital 3	Hôpital 4
Nettoyage	Par	**Pharmacie**	**N/A**	**Pharmacie**	**Stérilisation**
	Produit	**DC**	**N/A**	**Eau**	**DC**
	Fréquence	**Rarement**	**N/A**	**1x/mois**	**ND**
Décontamination	Par	**N/A**	**N/A**		
	Produit	**N/A**	**N/A**		
	Fréquence	**N/A**	**N/A**		

DC : *Désinfectant composé commercial ;* ***N/A*** *: Non applicable ;* ***ND*** *: Non défini*

Entretien des PSM

Tableau 30 : Entretien des PSM

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Nettoyage effectué par	**P**	**P**	**P/GP**	**P**	**P**

P *: Préparateur ;* ***GP*** *: Garçon de pharmacie*

<u>Tableau 31</u> : Modalités de nettoyage du PSM

Nettoyage du PSM	Site 1			Site 2			Site 3			Site 4			Site 5		
	Produit	Consommable	Traçabilité	Produit	Consommable	Traçabilité	Produit	Consommable	Traçabilité	Produit	Consommable	Traçabilité	Produit	Consommable	Traçabilité
Après chaque préparation															
Après série de préparations:															
- Série : pa identique															
- Série : pa différents							**I**	**L**		**D**	**L**		**E**	**C**	
- Pour un patient															
A la fin d'une journée	**D**	**L**	**Log**	**Eau E**	**C**										
Nettoyage intégral	**D**	**L**	**Log**	**Eau E**	**C**	**Log**	**AE I**	**L**	**Log**	**D ***	**L**	**Log**	**E**	**C**	
Fréquence	**M**			**M**			**H**			**H**			**H**		

pa : *Principe actif*
AE *: alcool-éther ;* ***D*** *: Détergent et/ou disinfectant composé commercial ;* ***E*** *: ethanol ;* ***I*** *: Isopropanol* ***;***
C *: compresse ;* ***L*** *: lingette ;* ***H*** *: hebdomadaire;* ***M*** *: mensuel*
Log *: logbook*
******* *Rinçage à l'eau stérile si nécessaire*

L'entretien des infrastructures et équipements dédiés au stockage et à l'administration des médicaments cytotoxiques dans les quatre hôpitaux ne vise pas d'autre but que celui de tous les locaux hospitaliers, à savoir le nettoyage et la décontamination microbiologique.

Les zones de fabrication dédiées à la préparation des médicaments cytotoxiques sont nettoyées de la même manière que les zones de fabrication dédiées à la préparation d'autres substances, en fonction de la classe de propreté des locaux, et au moyen de matériel de nettoyage dédié à cette zone.

L'équipement de transport est entretenu périodiquement dans trois pharmacies hospitalières. Dans l'une, les caisses de transport sont nettoyées mensuellement avec de l'eau, dans les deux autres à des fréquences non définies avec un désinfectant composé commercial. Dans un hôpital, l'équipement de transport vient d'être introduit et les modalités d'entretien n'ont pas encore été envisagées.

Les PSM sont entretenus après une série de préparations et/ou à la fin d'une journée de travail par le personnel responsable de la fabrication des médicaments cytotoxiques. Un nettoyage intégral est effectué selon des modalités et des fréquences variables. L'entretien intégral est tracé dans un logbook dans quatre sites.

4.2.8.3. Discussion

Comme il n'existe à l'heure actuelle aucun produit d'entretien universel à même de garantir la décontamination chimique des surfaces, le choix d'un produit d'entretien particulier ne peut être recommandé et est dicté en fonction des spécificités de chaque institution.

Cependant, l'utilisation de matériel d'entretien dédié aux zones dans lesquelles une contamination chimique cytotoxique peut avoir lieu est souhaitable, dans la mesure où elle permet d'éviter la propagation de la contamination aux zones non contaminées. L'emploi de matériel à usage unique renforcerait cette mesure.

L'efficacité de l'entretien pourrait être évaluée, comme évoqué au paragraphe 4.2.6., par l'analyse qualitative et quantitative de traceurs de la contamination.

4.2.9. Blanchisserie

Le linge et les vêtements des patients recevant une chimiothérapie cytotoxique peuvent être contaminés par de l'urine, des matières fécales, des vomissures, de la transpiration, de la salive ou du sang.

Les EPI des collaborateurs manipulant des médicaments cytotoxiques peuvent également être contaminés.

4.2.9.1. Recommandations

Afin de réduire l'exposition (principe ALARA [as low as reasonably achievable = aussi faible qu'il est raisonnablement possible]) les mesure suivantes sont recommandées :

(1) Des gants doivent être portés lors de la manipulation des linges et des vêtements d'un patient subissant une chimiothérapie cytotoxique. Cette précaution doit être maintenue pendant plusieurs jours après la fin du traitement du patient par l'agent cytotoxique. En l'absence de toute information détaillée spécifique, les recommandations générales doivent être suivies pour une durée maximale de sept jours.

(2) Il faut considérer que la partie centrale des linges, en particulier la taie d'oreiller, les zones des pieds et du bassin sont le plus fortement contaminées.

(3) Les linges contaminés doivent porter la mention "Contamination dangereuse".

(4) Afin d'éviter la formation de poussière, le linge ne doit pas être remué.

(5) Si possible utiliser du linge jetable.

(6) Afin de réduire ou de confiner la contamination, les patients qui doivent être lavés dans leur lit doivent l'être avec des tissus humides jetables. En utilisant cette technique il n'y aura aucun déversement d'eau.

(7) Les linges et les vêtements doivent être considérés comme des matériaux potentiellement contaminés, et doivent être rassemblés dans des conteneurs étiquetés.

(8) Il faut isoler le linge contaminé du reste du linge.

(9) Laver le linge contaminé séparément du reste du linge.

(10) Commencer le processus de lavage avec un cycle utilisant de l'eau froide.

(11) Recommencer le processus de lavage avec la procédure normale.

Ces recommandations sont valables à la fois à l'hôpital et au domicile.

Par analogie, on peut considérer que les blouses ou combinaisons des collaborateurs manipulant des médicaments cytotoxiques devraient aussi être de préférence à usage unique, ou suivre la voie de blanchissage du linge contaminé.

4.2.9.2. Résultats

Les résultats concernant le blanchissage sont présentés dans les tableaux 32 et 33.

Traitement du linge contaminé par les excréta, les sécrétions et les vomissures des patients

Tableau 32 : Traitement du linge contaminé par les excréta, les sécrétions et les vomissures

	Hôpital 1	Hôpital 2	Hôpital 3	Hôpital 4
Procédures institutionnelles				
Sac de blanchisserie standard			*	**

** Le linge contaminé est emballé dans un sac "soluble"au lavage puis dans un sac de blanchisserie standard, en vue d'un lavage standard.*
*** Si du linge est fortement contaminé il est incinéré.*

Traitement des blouses/combinaisons de protection du personnel :

Tableau 33 : Traitement des blouses/combinaisons de protection du personnel

	Hôpital 1	Hôpital 2	Hôpital 3	Hôpital 4
Sac de blanchisserie standard				

Le traitement du linge en milieu hospitalier est décrit dans une procédure institutionnelle.

Dans trois hôpitaux, le linge potentiellement contaminé suit la voie standard de traitement du linge. Si un drap est fortement contaminé, il est incinéré. Dans un établissement, le linge fortement contaminé est placé dans un sac soluble au lavage, puis dans un sac de blanchisserie

standard et lavé avec le linge non contaminé. Cette mesure vise à protéger le personnel de la blanchisserie lors de la manipulation du linge sale.
Les blouses et combinaisons de protection du personnel à usage multiple suivent la voie standard de blanchissage du linge.

4.2.9.3. Discussion

Certaines des mesures préconisées par l'ISOPP pour le traitement du linge contaminé paraissent démesurées et irréalisables dans nos hôpitaux.
L'usage de linge jetable semble excessif et insatisfaisant pour le confort du patient hospitalisé. Cependant il est important de protéger d'une contamination éventuelle le personnel manipulant le linge et les vêtements dans les unités de soins ou dans les blanchisseries. Le port d'une blouse de protection jetable lors de la manipulation du linge, des procédures de travail évitant de le remuer et l'utilisation de sacs solubles pour le linge visiblement contaminé, comme cela est fait dans un hôpital, paraît être un bon compromis pour la protection des manipulateurs et le confort du patient.
Par analogie, on peut considérer que les blouses ou combinaisons de l'EPI des collaborateurs amenés à manipuler des médicaments cytotoxiques devraient aussi être de préférence à usage unique, ou suivre la voie de blanchissage du linge contaminé.

4.2.10. Conseils aux patients et à l'entourage

4.2.10.1. Recommandations

Les patients recevant une chimiothérapie à domicile, soit par l'intermédiaire d'un prestataire de soins, soit par auto-administration, doivent être informés de l'importance de mettre en garde les autres personnes du foyer et les visiteurs de l'utilisation d'agents cytotoxiques à domicile. Un soin particulier doit notamment être apporté à l'utilisation des toilettes.
Si les cytotoxiques sont administrés à l'extérieur de l'hôpital, des informations suffisantes doivent être apportées sur les produits utilisés et sur la sécurité de manipulation nécessaire. Il peut être envisagé de fournir des coffrets à utiliser en cas de fuites et des conteneurs de déchets, afin d'assurer le respect de toutes les recommandations concernant la sécurité de manipulation et l'élimination des déchets et des excréta des patients. Des protocoles écrits supplémentaires concernant l'administration des médicaments cytotoxiques doivent être fournis aux prestataires de soins ainsi que des instructions d'utilisation de la pompe (électronique ou mécanique), sur les

mesures à prendre en cas de déclenchement d'alarme et sur la procédure à suivre en cas d'incident ou d'accident.

4.2.10.2. Résultats

Les résultats concernant les conseils comportementaux aux patients et à leur entourage sont présentés dans le tableau 34.

Tableau 34 : Conseils aux patients et à l'entourage

	Site 1	Site 2	Site 3		Site 4		Site 5
			A	B	A	B	
Informations/recommandations comportementales							

En terme de sécurité et d'hygiène, il incombe au personnel de soins d'informer les patients et leur entourage sur les comportements à adopter pour limiter les risques de contamination, que ce soit à l'hôpital ou à domicile.

Seuls deux établissements s'investissent réellement dans ce type de recommandations : ils abordent la présence de cytotoxiques dans la salive et les urines, recommandent aux hommes d'uriner assis pour éviter les éclaboussures, de tirer la chasse d'eau deux fois pour rincer abondamment la cuvette, de réserver, si possible des toilettes au patient traité, ils mettent conjointement l'accent sur l'importance de l'hygiène des mains, et recommandent parfois de porter des gants pour le nettoyage des vomissures par exemple.

4.2.10.3. Discussion

Les patients traités dans les cinq sites oncologiques visités reçoivent beaucoup d'informations sur les structures sociales auxquelles ils peuvent faire appel en cas de nécessité, sur les groupes d'entraide, sur les perruquiers, etc.

L'importance des conseils de sécurité et d'hygiène à transmettre aux patients et à leur entourage est cependant nettement sous-estimée dans les hôpitaux de Suisse romande visités. Les notions de prise en charge sécuritaire d'un incident à domicile, d'élimination des déchets contaminés ou de traitement du linge contaminé ne sont en général pas abordées avec les patients ou leur entourage et peuvent pourtant occasionner une contamination de l'environnement au domicile du patient. Des mesures d'hygiène, comme uriner assis, ou utiliser des toilettes séparées, sont plus fréquemment abordées, souvent à la demande du patient ou de son entourage, mais ne sont de loin pas transmises à tous les patients concernés.

4.3. Approvisionnement

L'approvisionnement en spécialités pharmaceutiques joue un rôle majeur, souvent sous-évalué, dans la sécurisation globale du processus cytotoxique.

Le choix des médicaments à proprement parler (concentration, volume, forme galénique) influence directement les manipulations nécessaires pour la préparation des médications. Choisir, dans la mesure du possible, des médicaments limitant le nombre de manipulations lors de la fabrication contribue à la sécurisation du processus.

4.3.1. Recommandations

La sélection des médicaments cytotoxiques doit être un processus multidisciplinaire, contrôlé par le Comité de Pharmacologie et de Thérapeutique[XXII] *ou tout autre groupe approprié de l'établissement. Des médecins, des pharmaciens, des infirmières et du personnel administratif doivent participer à ce processus.*

La sélection doit être basée sur la sécurité d'emploi, le rapport coût/efficacité et/ou toute innovation pharmacothérapeutique.

Les produits ayant des conditionnements similaires doivent être évités autant que possible. Quels que soient les différents dosages disponibles pour un médicament, la concentration finale doit toujours être la même afin d'éviter des erreurs dans la préparation des médicaments.

Tous les médicaments cytotoxiques doivent être conditionnés, conservés et transportés de façon à prévenir tout dommage et toute contamination consécutive de l'environnement, du médicament lui-même et de l'ensemble du personnel participant à la manipulation et au transport de routine de ces médicaments.

Les conditionnements primaires doivent être conçus pour minimiser les risques de bris et par conséquent être constitués de matériaux résistants, notamment des flacons en plastique incassable, des flacons de verre délivrés dans des contenants plastiques externes spécialement conçus à cet effet ou des flacons de verre recouverts d'un film plastique, afin de prévenir la contamination en cas de bris. Les pharmacies hospitalières doivent de préférence acheter des produits fabriqués selon ces critères.

La contamination externe des emballages primaires de médicaments cytotoxiques, mise en évidence par plusieurs études, peut survenir lors du remplissage industriel des flacons. Il relève de la responsabilité des industriels de fournir des cytotoxiques dans des récipients qui sont garantis exempts de contamination. Il est souhaitable que les fabricants fournissent une

[XXII] *Dans nos hôpitaux : Commission des médicaments*

certification garantissant la décontamination des flacons et des emballages secondaires. Cette analyse doit être effectuée de préférence par un laboratoire indépendant. Les hôpitaux doivent privilégier l'achat de produits qui ont été vérifiés et certifiés comme exempts de contamination externe.

Afin de prévenir la casse des conditionnements primaires, tous les produits destinés à être expédiés par le fabricant ou le grossiste doivent de préférence être protégés par une mousse moulée hautement résistante aux chocs, ou tout autre matériau de conditionnement adéquat. Le conditionnement doit également assurer le confinement du cytotoxique dans l'éventualité où les substances seraient répandues. Le produit doit ensuite être placé dans des emballages d'expédition de carton ondulé par exemple, ayant de fortes propriétés isolantes, afin de protéger le contenu de manipulations accidentelles au cours du transport.

Les médicaments cytotoxiques doivent être facilement identifiables par tout le personnel participant à leur manipulation. Le conditionnement extérieur doit afficher clairement des étiquettes de mise en garde indiquant la nature cytotoxique des produits. L'emballage d'expédition doit porter toutes les instructions concernant la nature du contenu et les mesures à suivre en cas d'urgence, en particulier si des substances sont répandues ou si le conditionnement est rompu. Les coordonnées des personnes à contacter doivent être clairement indiquées.

4.3.2. Résultats

Les résultats des observations relatives à l'approvisionnement sont présentés dans les tableaux 35 et 36.

Infrastructures et équipements

Tableau 35 : Infrastructures et équipements pour les activités d'approvisionnement

	Hôpital 1	Hôpital 2	Hôpital 3	Hôpital 4
Spécificités de la politique d'achat pour les médicaments cytotoxiques	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

L'approvisionnement ne nécessite pas d'infrastructures ou d'équipements au sens strict du terme, mais plutôt une politique d'achat clairement définie. Celle-ci est considérée comme un outil de travail et, par souci de clarté, assimilée ici aux infrastructures et équipements.

Dans les quatre hôpitaux, les pharmacies sont directement impliquées dans l'approvisionnement en médicaments et affirment que leur politique d'achat comporte des spécificités en ce qui concerne la sélection des médicaments cytotoxiques.

Activités

Achat : critères de choix spécifiques pour la sélection des médicaments cytotoxiques

Tableau 36 : Critères de choix spécifiques pour la sélection des médicaments cytotoxiques

	Hôpital 1	Hôpital 2	Hôpital 3	Hôpital 4
Présentation limitant les risques de contamination	**1**	**2**		**1**
Volumes/concentrations limitant les manipulations			**1**	**2**
Contenant de livraison :		**1**	**2**	
- *Identifié*				
- *Etanche*				
- *Médicaments cytos conditionnés séparément*				
Prix	**2**	**3**	**3**	**3**
Attitude si des emballages de dosages différents sont similaires			**Choix du dosage optimal**	**Choix du dosage optimal**

1 *: Premier critère de sélection ;* ***2*** *: Second critère de sélection ;* ***3*** *: Troisième critère de sélection*

La sélection des médicaments cytotoxiques est basée sur différents critères.

Trois pharmacies considèrent qu'un fournisseur proposant des médicaments dont la présentation limite les risques de contamination doit être privilégié. Pour l'unité 3, il ne s'agit pas d'un critère déterminant ; un fournisseur n'est toutefois pas pénalisé s'il propose ce type de présentation.

Le contenant de livraison est un critère prioritaire pour deux pharmacies : celui-ci doit être clairement identifié comme contenant des médicaments cytotoxiques et les médicaments cytotoxiques doivent être conditionnés séparément des autres médicaments.

Le choix d'un médicament cytotoxique dont le volume ou la concentration limite les manipulations importe seulement à deux hôpitaux, ceci en rapport direct avec le mode de préparation et de facturation des traitements. En effet, lors d'un traitement en ambulatoire, la pharmacie est habilitée à facturer au patient les flacons de médicaments à l'entier le plus proche de la dose prescrite.

En revanche, lorsqu'un patient est hospitalisé, la pharmacie doit faire bénéficier les US des économies qu'elle réalise, ceci en facturant soit la dose exacte prescrite, soit au *pro rata* du nombre de flacons réellement entamés pour la préparation des médications de tous les patients de l'US concernée.

Or, parmi les quatre hôpitaux, deux traitent exclusivement des patients en ambulatoire et font l'usage d'une large palette de dosages d'un même médicament.

Cette problématique est illustrée dans l'exemple suivant :

Présentations de 5-Fluorouracile disponibles dans le commerce :

- *5-Fluorouracile 250 mg 5 ml*
- *5-Fluorouracile 500 mg 10 ml*
- *5-Fluorouracile 1000 mg 20 ml*
- *5-Fluorouracile 5000 mg 100 ml*

Préparation d'une dose de 3750 mg de 5-Fluorouracile :

- Une pharmacie d'hôpital préparant des traitements pour des patients ambulatoires exclusivement utilisera 3 fioles de 1000 mg, 1 fiole de 500 mg et une fiole de 250 mg. Cette préparation implique la perforation de cinq fioles avec les risques associés.
- Une pharmacie d'hôpital préparant des traitements pour des patients hospitalisés et ambulatoires utilisera une fiole de 5000 mg, dont elle retirera une fraction seulement à l'aide d'un dispositif pour prélèvements multiples.

  Cette préparation implique la perforation d'une seule fiole, permettant d'une part de limiter les risques associés à la manipulation des flacons, et d'autre part d'utiliser le solde de principe actif pour la préparation d'autres médications, dans la limite de la stabilité de la solution, sans nécessiter de nouvelles perforations de flacons.

Pour les mêmes raisons, si une firme propose différents dosages du même médicament dans des emballages similaires ("look alike"), les pharmacies facturant les doses préparées à l'entier le plus proche choisiront plusieurs dosages, même si le risque d'erreur de sélection augmente, alors que les autres pharmacies choisiront un seul dosage, optimisé en fonction de la stabilité du médicament et de sa fréquence d'utilisation.

Quant au prix, s'il ne s'agit pas d'un critère prioritaire, il est unanimement mentionné par les quatre sites.

4.3.3. Discussion

Etonnamment, les critères pris en considération pour la sélection des médicaments varient d'un établissement à l'autre, ceci malgré l'existence d'une commission d'achat groupée pour deux des hôpitaux, ou de contrats d'achat communs pour certains médicaments pour les deux autres.

Au-delà du type de patients hébergés et du mode de facturation, qui influencent directement les choix, la sélection de flacons pour prélèvements multiples n'est possible que si la classe de

propreté de l'environnement de travail garantit le maintien de la stérilité du principe actif. D'autre part, elle n'est financièrement rentable que pour les principes actifs physico-chimiquement stables et d'usage fréquent.

4.4. Réception – Déballage

4.4.1. Recommandations

Les résultats de plusieurs études européennes et américaines montrent l'existence d'une contamination de surface sur les flacons commercialisés ainsi que sur les boîtes de médicaments cytotoxiques fournis par les fabricants aux pharmacies. Les personnes en charge de la réception et du contrôle des stocks doivent être informées de la possibilité d'une contamination par la surface extérieure des flacons de cytotoxiques.

La réception et le déballage des médicaments cytotoxiques doivent être effectués par du personnel spécialement formé. Le personnel doit porter des gants de chimiothérapie à usage unique lors de leur manipulation.

Des études ont montré que le degré de protection dépend de la matière des gants. Une protection satisfaisante peut être atteinte avec des gants en nitrile, en néoprène ou avec une double paire de gants en latex. Les gants en vinyle ne garantissent pas une protection suffisante pour la manipulation des médicaments cytotoxiques.

La fréquence de changement recommandée est de 30 minutes.

Les conditionnements présentant des dommages visibles doivent immédiatement être mis en quarantaine et le fournisseur doit être contacté. Il est déconseillé de retourner des flacons de cytotoxiques endommagés aux fournisseurs, ils doivent au contraire être éliminés de manière appropriée.

Les articles potentiellement contaminés, par exemple les gants, doivent être éliminés comme déchets dangereux. Les employeurs sont encouragés à s'assurer que la zone de stockage est dotée d'une ventilation générale aspirante suffisante pour diluer et éliminer tout contaminant aéroporté. En fonction de la nature physique et de la quantité de médicaments stockés, il peut être envisagé d'installer un ventilateur d'aspiration spécifique aux situations d'urgence. En cas de bris de flacon, le ventilateur doit être suffisamment large pour purger rapidement les contaminants aéroportés de la pièce et éviter la contamination des zones adjacentes.

Le transport interne des produits cytotoxiques commerciaux et les mesures de sécurité nécessaires dépendent de la quantité de médicaments transportés. Si des quantités importantes de flacons de cytotoxiques doivent être transportées, il est recommandé d'utiliser un support roulant et de conserver les produits dans leur emballage original. Afin de prévenir tout choc accidentel, les boîtes de médicament doivent être enveloppées dans un film plastique protecteur,

puis fixées avec des courroies sur le support roulant. S'il s'avère nécessaire d'ouvrir le conditionnement et de fragmenter les quantités pour le transport, des boîtes incassables et étanches doivent être utilisées. Par précaution supplémentaire, la partie interne de ces boîtes doit être constituée de mousse moulée ou de matériaux spongieux, afin de maintenir la stabilité des médicaments. Cette mousse doit être bien adaptée à la taille des médicaments transportés. En cas de transport de grandes quantités, l'étiquetage doit indiquer très clairement le caractère cytotoxique du contenu. Si des quantités plus réduites de médicaments doivent être transportées après ouverture du conditionnement primaire, cette étiquette doit alors être fixée sur la boîte de transport. Une autre étiquette doit indiquer que les matériaux contenus sont scellés et que leur transport est considéré comme sûr. Cette étiquette doit également mentionner les coordonnées de la personne à informer en cas de fuite ou d'autres accidents.

Dans certains pays, comme l'Allemagne, il est recommandé de déconditionner puis de décontaminer les médicaments cytotoxiques au moment de leur réception de la façon suivante :

Le déballage doit se faire dans un lieu spécialement conçu et sécurisé, par du personnel de la pharmacie adéquatement formé.

1. *Se munir d'un équipement de protection individuelle adapté (gants et blouse adaptés à la protection contre les médicaments cytotoxiques)*
2. *Préparer un champ de travail absorbant étanche et le kit d'urgence*
3. *Ouvrir les colis et retirer les cellophanes*
4. *Ouvrir l'emballage secondaire (boîte en carton pliable)*
5. *Contrôler visuellement l'intégrité de l'emballage primaire (cassures, fissures, contamination externe)*

Si l'emballage primaire est intègre :

6. *1ère étape du nettoyage : essuyer l'emballage primaire avec NaOH 0.01M*
   2ème étape du nettoyage : essuyer avec de l'isopropanol 98%
7. *Transférer les emballages primaires de cytostatiques dans une armoire à cytostatiques fermée ou un réfrigérateur à cytostatiques (selon conditions de stockage)*
8. *Eliminer le matériel d'emballage de façon conforme*
9. *Nettoyer la surface de travail avec NaOH 0.01M puis avec de l'isopropanol 98%.*

Si l'emballage primaire n'est pas intègre :

6. *Se munir de l'équipement de protection individuelle complémentaire pour les cas particuliers (protection respiratoire, lunettes de protection et couvre-chaussures)*
7. *Eliminer les emballages endommagés*

8. *Documenter l'incident et transmettre l'information au fournisseur et au responsable de sécurité au travail de l'établissement.*

A noter que ces mesures ne sont pas recommandées par l'ISOPP.

4.4.2. Résultats

Les résultats relatifs aux infrastructures, équipements et activités de réception et de déballage sont présentés dans les tableaux 37 à 44.

4.4.2.1. Infrastructures et équipements

4.4.2.1.1. Infrastructures

Tableau 37 : Infrastructures pour les activités de réception et déballage

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Salle/zone de réception dédiée					
Salle/zone de déballage dédiée					

4.4.2.1.2. Equipements

Tableau 38 : Equipements pour les activités de réception et déballage

	Site 1		Site 2		Site 3		Site 4		Site 5	
	R	D	R	D	R	D	R	D	R	D
Plan de travail dédié										
Pressions négatives										
Ventilation spécifique										
Sol antichoc										
Bassin de rétention										
Evier										

Equipement de protection individuelle et fréquence de changement

Tableau 39 : Equipement de protection individuelle lors des activités de réception et déballage et fréquence de changement

	Site 1		Site 2		Site 3		Site 4		Site 5	
	R	D	R	D	R	D	R	D	R	D
Gants	**1A**	**1A**		**1A**	**1N**	**1N**				

***R** : Activités de réception ; **D** : Activités de déballage*
***1** : Port d'une paire de gants ; **A** : Lors de chaque arrivage de cytos ; **N** : Non spécifié*

Equipement pour la gestion des déchets

<u>Tableau 40</u> : Equipement pour la gestion des déchets

	Site 1		Site 2		Site 3		Site 4		Site 5	
	R	D	R	D	R	D	R	D	R	D
Poubelle conventionnelle										
Poubelle cytotoxique							C	C		
Poubelle papier/carton										

R *: Activités de réception ;* ***D*** *: Activités de déballage*
1 *: Port d'une paire de gants ;* ***A*** *: Lors de chaque arrivage de cytos ;* ***N*** *: Non spécifié ; C : Couvercle*

Pour limiter les risques d'exposition du personnel et de l'environnement, les zones de réception et de déballage des médicaments cytotoxiques devraient idéalement se situer dans une pièce, ou pour le moins dans une zone, distincte. La ventilation de cette pièce devrait prévenir la dispersion de la contamination aux locaux environnants.

Aucune des pharmacies ne dispose d'infrastructures telles que recommandées par l'ISOPP.

D'une manière générale, les médicaments cytotoxiques sont réceptionnés et déballés dans la même zone que les autres médicaments, à l'exception d'une pharmacie dans laquelle tous les colis sont ouverts dans la zone de réception, mais ceux contenant des médicaments cytotoxiques sont déposés sur un chariot et déplacés dans le local de stockage des médicaments cytotoxiques, où ils sont déballés puis mis en stock.

Le personnel de trois pharmacies porte des gants de protection lors des activités de réception et déballage des médicaments cytotoxiques. Dans l'une, le port de gants en vinyle est d'usage pour toutes les activités de réception et déballage de médicaments, cytotoxiques ou non. La fréquence de changement n'est pas spécifiée et les gants ne sont pas changés entre le déballage de colis cytotoxiques ou non cytotoxiques. Dans une pharmacie, des gants en vinyle sont portés pour le déballage des colis contenant des médicaments cytotoxiques. Les gants sont jetés en fin d'activité, lorsque tous les colis contenant des cytotoxiques ont été déballés. Dans une pharmacie, les gants sont portés dès la réception des colis cytotoxiques, s'ils sont identifiés, ou juste après l'ouverture du colis s'ils ne le sont pas. Là aussi, les gants, dont la matière peut varier, sont jetés en fin d'activité, soit après l'ouverture d'un ou plusieurs colis contenant des médicaments cytotoxiques.

Deux sites ne fournissent pas de gants de protection au personnel pour les activités de réception et déballage des médicaments cytotoxiques et l'activité se fait à mains nues.

En matière d'équipement pour la gestion des déchets, toutes les zones de réception et déballage disposent d'une poubelle conventionnelle et d'une poubelle pour le papier/carton.

Une seule zone est équipée d'une poubelle pour déchets cytotoxiques qui, au quotidien, ne sert pas de poubelle mais de contenant pour le kit d'urgence et de poubelle en cas d'incident.

4.4.2.2. Activités

4.4.2.2.1. Réception

Tableau 41 : Activité de réception

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Par l'unité de logistique					**N/A**
Par l'unité de fabrication					**N/A**
Identification d'un colis contenant des médicaments cytotoxiques					
Cheminement propre					
Manipulateur spécifique					
Vérification de l'intégrité du contenant					

***N/A** : Non applicable*

4.4.2.2.2. Déballage

Tableau 42 : Activité de déballage

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
En logistique pharmaceutique					**N/A**
En fabrication					**N/A**
Cheminement propre					
Manipulateur spécifique					
Vérification de l'intégrité du contenu					
Déballage sur un champ absorbant étanche					
Déconditionnement					
Nettoyage/décontamination des contenants					

***N/A** : Non applicable*

4.4.2.2.3. Elimination de l'équipement de protection individuelle

Tableau 43 : Elimination de l'équipement de protection individuelle lors des activités de réception et déballage

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Poubelle conventionnelle				**N/A**	**N/A**
Poubelle pour déchets cytotoxiques				**N/A**	**N/A**

***N/A** : Non applicable*

4.4.2.2.4. Elimination des déchets de conditionnement

Tableau 44 : Elimination des déchets de conditionnement lors des activités de réception et déballage

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Colis	**PC**	**PC**	**PC**	**PC**	**N/A**
Rembourrage	**Conv.**	**Conv.**	**Conv.**	**Conv.**	**N/A**
Cellophane conditionnement multiple	**Conv.**	**Conv.**	**Conv.**	**Conv.**	**N/A**

***Conv**. : Poubelle conventionnelle ; **PC** : Poubelle pour papier/carton ; **N/A** : Non applicable*

L'activité de réception et déballage se déroule de la façon suivante : dans quatre sites, la réception des colis est effectuée par le personnel du secteur logistique de la pharmacie qui identifie les colis contenant des médicaments cytotoxiques, puis vérifie l'intégrité du contenant. Dans trois sites, les colis sont déballés dans la zone où ils sont réceptionnés. Dans une pharmacie, les colis ouverts sont transportés tels quels sur un chariot dans leur lieu de stockage, où ils sont déballés. Au cours du déballage, l'intégrité des contenants est vérifiée.

Dans un site, le personnel infirmier réceptionne les livraisons de médicaments cytotoxiques en petites quantités préparées par l'une des quatre pharmacies. Dans la pharmacie d'US, il identifie les caisses de transport contenant des médicaments cytotoxiques, vérifie l'intégrité du contenant, puis les vide en contrôlant l'intégrité du contenu.

Dans les trois infrastructures préconisant le port de gants de protection, ceux-ci sont éliminés dans une poubelle pour déchets conventionnels.

Les quatre sites concernés par l'élimination des déchets engendrés par la réception et le déballage des médicaments cytotoxiques leur font suivre les filières d'élimination suivantes : les colis dans la poubelle pour papier/carton, et le rembourrage et la cellophane des conditionnements multiples dans la poubelle pour déchets conventionnels.

4.4.3. Discussion

Les infrastructures dans lesquelles les pharmacies d'hôpital réceptionnent et déballent les livraisons de médicaments ont souvent été construites bien avant la prise de conscience du potentiel de contamination des emballages de médicaments cytotoxiques. De ce fait, des locaux ou même des zones, réservés à la manipulation des médicaments cytotoxiques n'ont pas été prévus, pas plus d'ailleurs que des ventilations spécifiques ou d'autres moyens de protection du personnel et de l'environnement. Malgré tout, un établissement a créé un cheminement spécifique pour la réception et le déballage des médicaments cytotoxiques. Dans les autres institutions, des mesures de ségrégation des médicaments cytotoxiques et de protection du personnel et de

l'environnement pourraient être envisagées, à plus long terme, dans le cadre d'une réorganisation ou d'une transformation des infrastructures.

Il faut relever ici l'importance capitale de l'identification sans faille des colis contenant des médicaments cytotoxiques pour permettre au personnel de suivre un cheminement spécifique et/ou de se munir d'un EPI adapté. Avant l'adoption du sigle de "la main jaune" (cf Figure 8 p. 41), dont l'utilisation est recommandée par l'ESOP depuis le 1er novembre 2008 à tous les fournisseurs européens de médicaments cytotoxiques, trois établissements demandaient déjà expressément à leurs fournisseurs d'identifier les colis contenant des médicaments cytotoxiques par un sigle de leur choix ou la mention "cytotoxique".

Si l'on considère que les emballages des médicaments cytotoxiques sont potentiellement contaminés, leur réception et déballage nécessitent le port systématique de gants de protection. Selon une étude citée par la DGOP[30], les gants en vinyle offrent une protection moins satisfaisante que les gants en latex. Or ce sont des gants en vinyle que porte le personnel dans les trois pharmacies d'hôpital visitées. D'autres études[31,32,33] ont comparé la perméabilité de gants en latex, en nitrile ou en néoprène, sans parvenir à mettre en évidence le gant idéal. Compte tenu de ce qui précède, le port de gants en nitrile ou en latex est souhaitable.

Pour éviter un phénomène de contamination croisée, l'usage de ces gants devrait être limité à la réception et au déballage des médicaments cytotoxiques. La fréquence de changement de trente minutes recommandée par la DGOP est généralement respectée lors de ces activités dans nos hôpitaux, les volumes de médicaments cytotoxiques réceptionnés chaque jour ne nécessitant que rarement une durée de manipulation supérieure.

Toujours est-il que les gants de protection, quelle qu'en soit la matière et la fréquence de changement, doivent être éliminés dans une poubelle pour déchets cytotoxiques, compte tenu de leur contamination potentielle. La présence d'une poubelle pour déchets cytotoxiques dans la zone de réception et déballage pourrait simultanément être utile pour la prise en charge d'un colis endommagé.

4.5. Stockage

4.5.1. Recommandations

Selon le chapitre <797> de l'USP, les médicaments dangereux doivent être conservés séparément du reste du stock afin d'empêcher la contamination et l'exposition du personnel. Ce stockage doit de préférence être effectué dans une zone de confinement, par exemple une pièce à pression négative. La zone de stockage doit disposer d'une ventilation d'évacuation générale suffisante, c'est-à-dire au moins 12 renouvellements d'air par heure, afin de diluer et d'éliminer tout contaminant aéroporté. Les médicaments dangereux doivent être manipulés avec précaution en utilisant des gants adaptés à la manipulation des chimiothérapies pendant la distribution, la réception, le stockage, la préparation en vue de l'administration et l'élimination.

Tout comme pour la réception et le déballage, le stockage des médicaments cytotoxiques doit être effectué par du personnel adéquatement formé.

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.

4.5.2. Résultats

Les résultats relatifs aux infrastructures, équipements et activités de stockage sont présentés dans les tableaux 45 à 53.

4.5.2.1. Infrastructures et équipements

4.5.2.1.1. Infrastructures

Tableau 45 : Infrastructures pour les activités de stockage

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Salle/zone de stockage dédiée	[redacted]	[redacted]	[redacted]		

4.5.2.1.2. Equipements

Tableau 46 : Equipements pour les activités de stockage

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Pression négative					
Ventilation spécifique					
Sol antichoc					
Bassin de rétention					

Tableau 47 : Caractéristiques de l'équipement de stockage

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Etagères				**Rebords**	
Armoires					
Compactus					
Réfrigérateur					
Support	**Bacs Transparents Etiquetés**	**Bacs Transparents Etiquetés**	**Bacs Transparents Etiquetés**	**Bacs Transparents Etiquetés**	

Equipement de protection individuelle et fréquence de changement

Tableau 48 : Equipement de protection individuelle pour les activités de stockage et fréquence de changement

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Gants	**1A**	**1A**			

1 *: Port d'une paire de gants ;* ***A*** *: Eliminée à la fin de l'activité*

Equipement pour la gestion des déchets

Activité qui ne produit pas de déchets : pas de poubelles spécifiques à la zone de stockage.

Dans trois infrastructures, le stockage principal des médicaments cytotoxiques se fait dans une zone dédiée. Dans deux sites, les médicaments cytotoxiques sont stockés avec les autres médicaments.

Aucune mesure de prévention particulière telle que ventilation spécifique, bassin de rétention ou sol antichoc n'existe dans les zones de stockage pour limiter les risques de contamination.

Dans quatre pharmacies, les médicaments sont placés dans des bacs "Galexis" transparents, identifiés par une minicarte, puis stockés sur des étagères (trois sites), munies, dans un cas, d'un rebord anti-chute, ou dans une armoire (un site). Dans un site, en revanche, les médicaments sont stockés sans bac dans un compactus.

Tous les sites disposent d'un frigo ou d'une chambre froide monitoré, dans lesquels les médicaments cytotoxiques côtoient les autres médicaments.
Les emplacements des médicaments cytotoxiques sont identifiables au moyen d'un symbole dans deux infrastructures. (Cf. Figure 6 p. 39 et Figure 7 p. 48).

Le port d'un équipement de protection individuelle pour les activités de mise en stock est préconisé dans deux pharmacies seulement. Il se résume à une paire de gants en vinyle dont la fréquence de changement n'est pas précisée. Les gants sont jetés une fois l'activité terminée.

4.5.2.2. Activités

4.5.2.2.1. Stockage (stock principal)

Tableau 49 : Lieu de stockage (stock principal)

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
En logistique pharmaceutique					**N/A**
En fabrication	*				**N/A**

***N/A** : Non applicable ;*
** Sauf médicaments "réfrigérateur", stockés dans la chambre froide en logistique*

4.5.2.2.2. Mise en stock

Tableau 50 : Organisation du stock

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Alphabétique					
Semi-chaotique					

4.5.2.2.3. Préparation de livraisons

Tableau 51 : Préparation de livraisons

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Pour la fabrication					**N/A**
Pour des unités de soins*					**N/A**

N/A : Non applicable
**Conditions de livraison aux US :*
- *Hôpitaux affiliés*
- *Anticorps monoclonaux, Metoject®,…*
- *Centre ambulatoire d'oncologie préparant la majorité de ses médications*
- *Autres US dans certains cas particuliers*

4.5.2.2.4. Conditionnement des livraisons

Tableau 52 : Conditionnement des livraisons

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Caisse identifiée par un sigle "cytotoxique"		[redacted]	[redacted]	[redacted]	**N/A**
Identique aux médicaments non-cytos (en gén. sac de pharmacie "frigo")	[redacted]				**N/A**

***N/A** : Non applicable*

4.5.2.2.5. Elimination des déchets

Tableau 53 : Elimination des déchets lors des activités de stockage

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
EPI	**Conv.**	**Conv.**	**N/A**	**N/A**	**N/A**
Médicaments périmés	**Cyto**	**Cyto**	**Cyto**	**Cyto**	**Cyto**

***EPI :** Equipement de protection individuelle*
***Conv**. : Poubelle conventionnelle ; **Cyto** : Poubelle pour déchets cytotoxiques **N/A** : Non applicable*

Le stock des médicaments cytotoxiques se situe dans le secteur de logistique dans trois pharmacies. Dans une pharmacie, il se situe dans la zone de fabrication, à l'exception des médicaments nécessitant un stockage réfrigéré, stockés dans la chambre froide avec les autres médicaments. Cette configuration de stockage sous-entend une grande proximité entre les zones de "logistique" et de "fabrication".

L'organisation du stock est alphabétique dans quatre infrastructures (deux pharmacies avec un stock de médicaments cytotoxiques isolé, une pharmacie avec un stock mixte et une pharmacie d'US) tandis qu'elle est semi-chaotique dans la dernière, ce qui signifie qu'il existe un stock de médicaments cytotoxiques isolé, au sein duquel les médicaments sont rangés de façon chaotique.

Hormis la mise en stock, les manipulations effectuées consistent en la préparation de livraisons pour le secteur de fabrication dans deux pharmacies, ou pour des services externes dans quatre pharmacies. L'unité 5 étant une pharmacie d'US, aucune autre manipulation que la mise/sortie de stock n'est effectuée.

Lors de l'envoi dans un service externe, les médicaments sont conditionnés dans des caisses de transport identifiées "cytotoxiques" dans trois pharmacies. Dans une pharmacie, les services viennent chercher les médicaments qui suivent la voie de distribution des cytotoxiques (anticorps monoclonaux la plupart du temps) directement à la pharmacie, et ceux-ci leur sont remis dans un sac de pharmacie étiqueté "frigo", comme tous les médicaments nécessitant d'être conservés au réfrigérateur.

Le stockage n'engendre à priori pas de déchets, si ce n'est l'EPI et les médicaments périmés.
Le cas échant, les gants sont jetés dans une poubelle conventionnelle. Quant aux médicaments périmés, ils sont jetés dans une poubelle cytotoxique, généralement dans la zone de fabrication.

4.5.3. Discussion

La plupart des pharmacies isolent physiquement le stock de médicaments cytotoxiques des autres médicaments dans les hôpitaux de Suisse romande. Cependant, aucun établissement ne dispose d'infrastructures telles que recommandées par l'ISOPP.
Si un local réservé au stockage des médicaments cytotoxiques ne peut être envisagé, l'installation d'armoires représente une alternative simple à mettre en place pour assurer le confinement des médicaments cytotoxiques.
Les emplacements réservés au stockage des médicaments cytotoxiques, y compris les réfrigérateurs, doivent être clairement identifiés comme tels. Le symbole de la main jaune (Cf. Figure 8 p. 41), ou un autre sigle institutionnel, peut être affiché pour attirer l'attention de tout le personnel susceptible de se trouver dans ces zones, comme le personnel de la pharmacie, les nettoyeurs, ou les techniciens.

La livraison de spécialités cytotoxiques à des US ne devrait à priori pas exister dans un système de reconstitution centralisée des médicaments cytotoxiques à la pharmacie. Elle s'explique par le fait qu'il existe sur le marché des seringues de méthotrexate prêtes à l'emploi pour administration par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse qui sont directement distribuées dans les US par le secteur de logistique pharmaceutique. Des anticorps monoclonaux sont également acheminés vers les US, où ils sont préparés par les soignants. Dans un hôpital, une unité de traitement oncologique ambulatoire préparant elle-même la plupart des médicaments administrés, est approvisionnée par la pharmacie.

Tout comme pour les activités de réception et déballage, si l'on considère que les emballages des médicaments cytotoxiques sont potentiellement contaminés, les manipulations de stock nécessitent le port systématique de gants de protection à éliminer dans une poubelle pour déchets cytotoxiques une fois l'activité terminée.

4.6. Prescription

4.6.1. Recommandations

Dans l'idéal, les pharmaciens doivent recevoir une prescription informatique ou au moins une prescription imprimée.

La commande de médicaments cytostatiques est effectuée par écrit par le médecin sur un formulaire de prescription.

La prescription doit être claire et comporter au moins les informations suivantes :

- *Nom du patient*
- *Date de naissance du patient et/ou n° d'admission*
- *Poids corporel, taille et/ou surface corporelle*
- *Service d'hospitalisation*
- *Cytostatique prescrit (DCI)*
- *Dose normale et posologie résultante pour le patient*
- *Dosage ajusté selon les paramètres chimiques de laboratoire et pharmacocinétiques*
- *Facteur de correction pour une réduction ou une augmentation de la dose indiquée*
- *Forme pharmaceutique/mode d'administration*
- *Type de véhicule* (soluté de dilution)
- *Volume de la solution prête à l'emploi*
- *Jour/heure d'administration souhaité*
- *Signature du médecin et date*

Une transmission de la prescription par voie électronique est possible pour autant que les exigences légales sont respectées (sécurité du transfert d'information, validité de la signature électronique, protection des données).

4.6.2. Résultats

Les résultats relatifs aux infrastructures, équipements et activités de prescription sont présentés dans les tableaux 54 à 60.

4.6.2.1. Infrastructures et équipements

4.6.2.1.1. Système de prescription médicale

Tableau 54 : Système de prescription médicale

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Informatisé		-	[redacted]	[redacted]	
Manuscrit	[redacted]	-	[redacted]		[redacted]

- : Information non communiquée

La prescription médicale ne nécessite pas d'infrastructures et équipements au sens propre du terme, mais plutôt un outil de prescription. Par souci de clarté, celui-ci est assimilé ici aux infrastructures et équipements.

Les oncologues de deux hôpitaux disposent d'un système de prescription médicale informatisé couvrant une partie des patients traités. Le découpage entre prescription informatisée ou non diffère dans ces deux hôpitaux : l'un dispose d'un certain nombre de protocoles de traitement informatisés, prescriptibles à tous les patients de l'hôpital (hospitalisation et ambulatoire) ; l'autre dispose de la prescription informatisée pour tous les protocoles de traitement, mais seulement pour les patients hospitalisés. La prescription manuscrite intervient dans les situations pour lesquelles la prescription informatisée n'est pas disponible.

Dans deux structures, la prescription est exclusivement manuscrite.

Dans un hôpital, le système de prescription n'a pas été évalué, le médecin prescripteur de l'établissement n'ayant pas souhaité participer à cet état des lieux.

4.6.2.2. Activités

4.6.2.2.1. Prescription médicale informatisée

Tableau 55 : Paramètres gérés par le système de prescription médicale informatisée

			Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Protocole standardisé	Diagnostic		**N/A**	-	[redacted]	[redacted]	**N/A**
	Bilan pré-chimio		**N/A**	-	[redacted]	[redacted]	**N/A**
	Surveillances		**N/A**	-	[redacted]	[redacted]	**N/A**
	Traitement		**N/A**	-	[redacted]	[redacted]	**N/A**
Traitement	**Dose**	Spécialité pharmaceutique	**N/A**	-	[redacted]	[redacted]	**N/A**
		Paramètres corporels :	**N/A**	-	[redacted]	[redacted]	**N/A**
		- Surface corporelle	**N/A**	-	*	[redacted]	**N/A**
		- Clearance (target AUC)	**N/A**	-	[redacted]	[redacted]	**N/A**
		Dose max	**N/A**	-	[redacted]	[redacted]	**N/A**
		Doses cumulées	**N/A**	-			**N/A**
	Soluté	Soluté	**N/A**	-	[redacted]	[redacted]	**N/A**
		Volume	**N/A**	-	[redacted]	[redacted]	**N/A**
		Débit	**N/A**	-	[redacted]		**N/A**
		Durée d'administration	**N/A**	-	[redacted]		**N/A**
Aide à la décision			**N/A**	-			**N/A**

N/A *: Non applicable ;* ***-*** *: Information non communiquée*
* Max $2m^2$

4.6.2.2.2. Prescription médicale manuscrite

Tableau 56 : Système de prescription médicale manuscrite

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Ordonnance pré-guidée	[redacted]	-	[redacted]	**N/A**	[redacted]
Ordonnance libre		-		**N/A**	

N/A *: Non applicable ;* ***- :*** *Information non communiquée*

Habituellement, la prescription manuscrite est réalisée à l'aide de protocoles de traitement pré-formatés validés. Le protocole de prescription complété est transmis dans son intégralité à l'unité de soins dans laquelle est/sera hébergé le patient, et dans un hôpital un exemplaire complet est adressé à la pharmacie.
Dans le site 5 en revanche, une simple feuille d'ordre sert de support à la prescription.

La prescription informatisée est réalisée sur la base de protocoles de traitement standardisés validés. Ainsi, sur la base d'un diagnostic donné, les paramètres standardisés du protocole de traitement comprennent le bilan pré-chimio, les surveillances et le traitement médicamenteux.

Au niveau du traitement à proprement parler sont standardisés : la spécialité pharmaceutique, la dose en fonction des paramètres corporels (surface corporelle et "target AUC") et la dose maximale. Le soluté de dilution et son volume sont également paramétrés.

4.6.2.2.3. Validation

Tableau 57 : Validation de la prescription médicale

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Médecin cadre		-		[redacted]	[redacted]
Chef de clinique		-			
Junior + médecin cadre		-		[redacted]	[redacted]
Exceptions		-		[redacted]	[redacted]
Liste de prescripteurs autorisés		-	[redacted]		
Un seul prescripteur	[redacted]	-			

- : Information non communiquée

4.6.2.2.4. Sources de prescription

Tableau 58 : Sources de prescription médicale

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Protocole standard	[redacted]	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Protocole d'étude		-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Publications		-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Plan de traitement institutionnel		-			
Traitement isolé		-	[redacted]	[redacted]	[redacted]

- : Information non communiquée

La prescription médicale, qu'elle soit manuscrite ou informatisée, nécessite une validation. Les processus de validation divergent d'une institution à l'autre, en raison de leur taille et de leur organisation. Dans un site, où seul un médecin oncologue exerce, il valide ses prescriptions par sa signature. Dans le site 3, chaque médecin oncologue (y compris les médecins assistants) auquel les droits informatiques ont été accordés peut valider une prescription, le choix du protocole de traitement étant préalablement effectué en groupe multidisciplinaire. Dans deux structures, la prescription doit être validée par un médecin-cadre, à l'exception du renouvellement de la prescription d'infuseurs de 5-Fluorouracile, qui peuvent être prescrits par tous les médecins en oncologie.

Les sources de prescription sont toujours dans un premier temps des protocoles standards. Dans un établissement, à de rares exceptions près, il s'agit de la seule source de prescription. Dans les centres universitaires, les protocoles d'étude constituent aussi fréquemment la source des prescriptions, ainsi que, plus épisodiquement, des publications scientifiques.
Lorsque les traitements de seconde ou troisième intention n'apportent pas les résultats thérapeutiques escomptés, les oncologues recourent à la prescription de traitements isolés.

4.6.2.2.5. Transmission de la prescription à la pharmacie

Tableau 59 : Mode de transmission de la prescription médicale à la pharmacie

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Informatisée		-			
Fax		-			
Poste pneumatique		-			
Absence de transmission (logiciel partagé)		-			
En main propre		-			

- : Information non communiquée

4.6.2.2.6. Confirmation du début du traitement

Tableau 60 : Mode de confirmation du début du traitement

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Informatisée		-			**N/A**
Téléphonique		-			**N/A**

*- : Information non communiquée ; **N/A** : Non applicable*

Les prescriptions médicales sont transmises non seulement à l'unité de soins, mais également à la pharmacie. Les prescriptions manuscrites sont transmises par fax ou en main propre.
Dans un établissement, les prescriptions informatisées sont transmises via une interface informatique entre les logiciels de prescription et de fabrication, alors que dans l'autre établissement il n'y a pas de transmission dans le sens où la prescription et la fabrication sont gérées dans un logiciel commun.

La confirmation du début effectif d'un traitement est nécessaire à la pharmacie afin qu'elle puisse initier la production. Cette confirmation intervient par informatique dans le cas où le corps médical et la pharmacie disposent d'un logiciel commun, et par téléphone dans les autres cas. A noter que la confirmation téléphonique est souvent donnée par le personnel infirmier, alors que

la confirmation informatique, liée aux droits informatiques, est donnée par le médecin prescripteur.

4.6.3. Discussion

L'informatisation de la prescription est une condition *sine qua non* de la sécurisation globale du processus clinique et ses avantages ne sont plus à démontrer. Cela dit, chaque institution doit progresser dans cette voie dans la mesure de ses possibilités.

La feuille d'ordre comme support de prescription ne permet aucun contrôle et doit rapidement être remplacée par un système de prescription mieux sécurisé, c'est-à-dire au moins un système pré-guidé.

4.7. Fabrication

4.7.1. Recommandations

Les locaux destinés à la préparation stérile des médicaments cytotoxiques doivent assurer à la fois la protection du produit et celle des manipulateurs. La manipulation aseptique des médicaments doit se faire dans un environnement contrôlé afin d'assurer la stérilité du produit final. Des mesures de protection supplémentaires sont nécessaires pour garantir la sécurité des opérateurs.

La préparation centralisée des médicaments cytotoxiques injectables doit se dérouler dans des conditions protégeant le produit final d'une contamination microbiologique et particulaire, mais préservant également les opérateurs d'une exposition aux médicaments dangereux. En prenant en compte l'analyse pharmaceutique et les contrôles de qualité mis en œuvre, la préparation centralisée améliore la qualité globale de la préparation, ce qui renforce la sécurité des patients. La centralisation engendre également des bénéfices économiques. L'unité de préparation centralisée est fréquemment située au niveau du service de pharmacie. De nombreux établissements placent les installations destinées à la préparation à l'intérieur du service de consultation d'oncologie ou à proximité des salles d'hospitalisation où les chimiothérapies sont le plus fréquemment administrées (pharmacie satellite). Cette disposition offre un certain nombre d'avantages en ce qui concerne la facilité de transport des cytotoxiques, tout en améliorant les communications entre le personnel de la pharmacie, le personnel médical et les infirmières. La pharmacie satellite doit être placée sous le contrôle d'un pharmacien. En aucun cas le personnel infirmier ne doit être autorisé à préparer ou reconstituer des agents cytotoxiques dans le service de soins.

Compte tenu du risque de contamination, la reconstitution des cytotoxiques doit être effectuée dans une salle exclusivement destinée à cette tâche, où l'équipement est également destiné à cette activité. Les unités de préparation des médicaments cytotoxiques doivent être conçues de façon à permettre un accès facile et adéquat au personnel, aux équipements et aux équipes de nettoyage. Les surfaces des pièces doivent être conçues de façon à réduire la dissémination des particules et à empêcher l'accumulation de matières particulaires. Leur conception doit permettre un nettoyage efficace. Les murs doivent être recouverts d'une surface lisse et résistante, l'éclairage intégré au plafond, et la pièce doit contenir le minimum d'étagères possibles. Les sols doivent être si possible coulés et sans rainure.

La classification générale de la ZAC provient de la norme internationale ISO 14644-1. Cette classification est basée sur le niveau maximum de contamination particulaire. Pour les médicaments stériles, la classification de la zone doit faire référence, pour les pharmacies hospitalières, à la classification donnée par les Directives PIC/S. Cette classification prend en compte la contamination à la fois particulaire et microbiologique. Les exigences concernant les environnements des différentes classes dépendront à la fois des types de préparations effectuées et des équipements utilisés. La préparation des médicaments cytotoxiques stériles peut être définie comme une préparation aseptique. La préparation des cytotoxiques stériles à l'aide de la technique aseptique doit être effectuée dans un environnement de Classe A. Les PSM et les isolateurs sont tous deux en mesure de garantir un environnement de Classe A. La principale différence entre ces deux approches réside dans les exigences relatives à l'environnement immédiat de l'équipement utilisé. Selon les directives du PIC/S, lorsqu'un PSM est utilisé pour les manipulations aseptiques, la classe recommandée pour le milieu environnant est au moins une Classe D pour la préparation aseptique de produits dont la durée de conservation est inférieure à 24 heures, et au moins une Classe B si la durée de conservation est supérieure à 24 heures. Cependant, en fonction du niveau de risque inhérent aux conditions dans lesquelles les préparations sont élaborées (cf. chapitre <797> de l'USP), de l'équipement utilisé (flux laminaire, boîte à gants ou isolateur) et des gradients de pression entre le sas d'accès et la salle de travail, ou entre la salle de travail et l'isolateur ou la boîte à gants, d'autres conditions peuvent être appliquées.

L'accès à la ZAC doit se faire par l'intermédiaire d'un sas. Il doit exister entre l'unité de préparation des cytotoxiques et l'environnement extérieur. Des procédures appropriées doivent être en place pour empêcher l'ouverture simultanée des portes et des sas. Les portes doivent de préférence être munies d'une alarme sonore ou visuelle afin d'empêcher leur ouverture simultanée. Ce sas doit constituer le seul accès à la ZAC destinée à la préparation des cytotoxiques. Le sas doit permettre au personnel de se changer pour pénétrer dans la ZAC. Un miroir de taille suffisante doit être disponible dans le sas pour permettre au personnel de vérifier qu'ils ont convenablement enfilé les vêtements réglementaires avant de pénétrer dans la ZAC. Des barrières doivent être mises en place afin de séparer les différentes étapes du changement de vêtements.

La présence d'un sas produits est essentielle entre la ZAC réservée à la préparation des médicaments cytotoxiques et l'environnement extérieur. Il existe deux possibilités d'emplacement: soit entre la ZAC et le sas personnel, soit entre la ZAC et l'environnement extérieur. Si l'on

retient cette dernière possibilité, alors un sas de sécurité doit être utilisé. Les portes de sas doivent de préférence être munies d'une alarme sonore ou visuelle afin d'empêcher leur ouverture simultanée. Pour réduire les risques de contamination croisée, il est préférable de disposer de sas distincts pour l'entrée et la sortie des produits.

Un programme de surveillance continue des locaux doit être mis en place. Dans les lieux de travail contrôlés, les paramètres à surveiller sont : contamination microbiologique, contamination particulaire, filtration HEPA, vitesse de l'air et différentiels de pressions. Les spécifications à respecter dépendent de la classe de la pièce. Une check-list doit être utilisée pour évaluer la conformité de la pièce et des équipements avant une utilisation quotidienne.
Autant que possible, tous les équipements et les procédés utilisés au cours de la préparation des médicaments cytotoxiques susceptibles d'affecter la stérilité ou les caractéristiques des produits doivent être qualifiés ou validés. Une qualification est nécessaire pour la salle et pour l'équipement utilisé. La validation est la preuve documentée que le processus, dans le cadre d'un fonctionnement correspondant aux paramètres établis, se déroule de manière efficace et reproductible pour la production des médicaments cytotoxiques répondant aux spécifications et aux caractéristiques prédéterminées.

La sélection et l'utilisation correctes des EPI sont nécessaires à la fois pour assurer la stérilité du produit fini et pour protéger l'opérateur. Des équipements de protection spécifiques nécessaires dépendront de la classe de la salle dans laquelle l'opérateur travaille. Le niveau le plus élevé de protection applicable correspondra aux zones A/B (PSM dans une salle de classe B) où des manipulations aseptiques sont effectuées.
L'utilisation de combinaisons ou de blouses jetables constituées de matériaux en polypropylène revêtu de polyéthylène non pelucheux et non absorbant est recommandée. La combinaison utilisée doit avoir les caractéristiques suivantes :

- *longue et fermée au niveau du cou*
- *manches longues avec des manchettes serrées au niveau du poignet*
- *manchons de protection destinés à protéger le poignet et la partie inférieure du bras*
- *matériau imperméable pour la partie antérieure et les manches*
- *stérile*
- *non pelucheux*

Des combinaisons intégrales incluant la tête et les pieds sont particulièrement adaptées à la lutte contre la contamination microbiologique et chimique.

Des couvre-chaussures doivent être portés :

- *si les chaussures sont portées dans la zone de production.*
- *dans l'éventualité d'une contamination accidentelle.*

Des masques chirurgicaux doivent être utilisés au cours de la production dans la ZAC. Un masque de type P2 ou P3 est nécessaire lors du changement du filtre/préfiltre HEPA et en cas de contamination accidentelle. Les masques chirurgicaux communs n'offrent aucune protection contre les aérosols.

Des lunettes de protection sont recommandées en cas de risque de projection. Dans la plupart des cas, l'écran de verre du PSM doit offrir une protection adéquate contre toute pulvérisation éventuelle de solution au cours de la reconstitution de médicaments cytotoxiques. Les lunettes doivent être portées pendant le nettoyage d'une fuite.

Les gants utilisés doivent être résistants aux chimiothérapies. Ils doivent avoir les caractéristiques suivantes :

- *stériles, non poudrés.*
- *en latex (prendre en compte les personnes sensibles au latex), les gants en nitrile ou néoprène peuvent être utilisés s'ils sont validés pour l'usage spécifique de reconstitution des médicaments cytotoxiques.*

Une double paire de gants peut être utilisée. La paire de gants extérieure doit recouvrir les manchettes de la blouse ou de la combinaison. Les gants doivent être remplacés au moins toutes les 30 minutes ou en cas de dommage ou de contamination évidente. Les gants ne doivent pas être décontaminés à l'alcool.

Les cheveux doivent être recouverts à l'aide d'une coiffe séparée ou d'une cagoule intégrée à une combinaison. Les hommes barbus pourront nécessiter d'une protection spécifique.

L'EPI pour les utilisateurs d'isolateurs ou de boîte à gants dépendra de la classe de la salle dans laquelle l'équipement est situé.

En outre, l'utilisation d'EPI doit être envisagée pour les tâches effectuées à l'extérieur de l'enceinte protégée en cas de risque de contamination chimique (manipulation de flacons par exemple).

Dans la mesure du possible, le pharmacien d'oncologie clinique qui examine la prescription ne doit pas être le pharmacien impliqué dans le processus de préparation. Il doit être intégré autant de contrôles indépendants que possible dans le système de contrôle. Des procédures opératoires standards doivent être rédigées afin d'inclure une documentation signée attestant que tous les contrôles nécessaires ont été effectués. Afin de permettre une analyse ultérieure et d'éventuelles

actions préventives futures, les problèmes détectés et rectifiés doivent être enregistrés. L'établissement peut avoir une feuille de travail standardisée pour chaque patient, sur laquelle sont inscrits la date, les caractéristiques signalétiques du patient, le schéma chimiothérapeutique, les doses et les volumes de chacun des médicaments et toute autre instruction spécifique.

- *Contrôles cliniques*

  Avant que la chimiothérapie ne soit préparée, il est recommandé de faire contrôler la prescription par un pharmacien clinicien. Ce pharmacien d'oncologie doit travailler en collaboration avec d'autres professionnels de la santé afin de s'assurer que les patients atteints de cancer reçoivent le traitement médicamenteux optimal. Plusieurs contrôles essentiels doivent être effectués avant le début de la préparation.

  Le protocole de chimiothérapie utilisé doit être documenté dans le profil du patient. Un ensemble de protocoles standards utilisés par l'établissement doit être mis en place. Pour chaque traitement, le pharmacien doit vérifier le numéro du cycle, le jour du cycle et qu'un intervalle suffisant ait été respecté depuis le traitement précédent. Le pharmacien doit donner un accord écrit des changements mis en œuvre, et incorporer toutes les références correspondantes.

  Il est recommandé de conserver à la pharmacie les profils des patients recevant une chimiothérapie. Ces derniers doivent comprendre les informations suivantes : taille, poids, surface corporelle calculée, médecin traitant, maladie et stade, chimiothérapie, objectif du traitement, analyses biologiques significatives, allergies et événements indésirables, traitements antérieurs et actuels. Ces données doivent être mises à jour, et consultées avant l'administration d'une chimiothérapie.

  Le département de pharmacie doit disposer de procédures pour la vérification de la surface corporelle calculée par le prescripteur. Si possible, il doit s'agir d'une fonction automatisée d'un programme informatique utilisé pour le traitement des prescriptions des cytotoxiques. Une procédure opératoire standard doit être développée et inclure une documentation signée attestant la réalisation du contrôle.

  La prescription doit être contrôlée par rapport au protocole de chimiothérapie mis en œuvre. Les posologies calculées par le prescripteur doivent être vérifiées par le pharmacien en utilisant la surface corporelle contrôlée par rapport au protocole de chimiothérapie approprié. La fonction rénale et hépatique du patient ainsi que toute interaction médicamenteuse éventuelle doivent également être prises en considération. Dans la mesure

du possible, le calcul doit être automatisé dans le cadre d'un programme informatique incluant la prescription et le dossier patient. Un établissement peut également choisir d'intégrer une dose quotidienne maximale ou une dose cumulative maximale dans le système de contrôle. La réalisation du contrôle doit être documentée ainsi que toutes les actions correctrices mises en œuvre.

Les prémédications appropriées sont indiquées sur la prescription de la chimiothérapie et vérifiées. Celles-ci peuvent inclure des traitements antiémétiques, des antihistaminiques, des corticostéroïdes, des solutés et des diurétiques.

Il est recommandé au pharmacien de contrôler les paramètres biologiques appropriés avant le début de la préparation des chimiothérapies. Si la chimiothérapie est préparée à l'avance, des procédures strictes doivent être mises en œuvre afin d'assurer que cette préparation ne soit pas administrée avant que les résultats des analyses biologiques appropriées n'aient été vérifiées et approuvées soit par le pharmacien, soit par le médecin traitant.

- *Contrôles de la préparation*

  Un certain nombre de contrôles doivent être effectués à différentes étapes du processus de préparation. Tous les éléments nécessaires à la préparation des chimiothérapies doivent être réunis puis vérifiés par une personne agréée (un pharmacien ou un préparateur à qui cette responsabilité a été confiée) avant d'être introduits dans le PSM ou l'isolateur. A ce stade la personne agréée doit vérifier que le médicament, le dosage du médicament, le type de solvant et la nature de la poche de perfusion sélectionnés sont appropriés. Les conditions de conservation et les dates de péremption des tous les composant doivent également être vérifiées. L'exactitude des étiquettes et des feuilles de travail si elles sont utilisées, doit être contrôlée. La personne agréée doit attester du contrôle par une signature.

  Les volumes de médicaments doivent être calculés de manière indépendante par l'opérateur effectuant la manipulation aseptique. Si ce calcul est effectué automatiquement, il convient de le revérifier manuellement. Il est préférable d'utiliser un programme informatique validé s'il en existe un. Si les doses sont arrondies pour faciliter la préparation, cela doit être écrit et standardisé. Tout volume de médicament ajouté à un liquide de perfusion doit être documenté par l'opérateur et faire l'objet d'une vérification. La signature de l'opérateur doit être enregistrée pour chaque préparation effectuée. Un seul traitement doit être préparé à la fois et un seul médicament particulier doit se trouver à l'intérieur du PSM ou de l'isolateur, à tout moment.

Des procédures doivent être mises en place pour permettre la vérification des volumes de médicaments ajoutés dans les poches de perfusion. Quelle que soit la méthode de vérification utilisée, les produits doivent être correctement scellés avant de quitter la ZAC ou l'isolateur afin d'empêcher toute contamination.

Le produit fini doit être contrôlé par un pharmacien dûment qualifié. Le contrôle du calcul du volume doit être effectué et le pharmacien doit vérifier tous les composant utilisés. Une inspection visuelle du produit fini doit également être effectuée par le pharmacien. Les détails figurant sur l'étiquetage doivent être vérifiés, notamment le nom du patient, le numéro d'enregistrement à l'hôpital, le médicament, la dose, le solvant, le volume, la voie d'administration, la durée de perfusion, la date et l'heure de préparation, la date de péremption, les conditions de conservation recommandées et toute mise en garde ou recommandation. Le pharmacien doit attester du contrôle final du produit par une signature. Pour chaque préparation, toutes les données doivent être enregistrées sur une feuille de travail standardisée. Des instructions écrites doivent être disponibles pour la reconstitution, la dilution, le mélange, l'étiquetage et le conditionnement de tous les mélanges préparés. Il doit exister une procédure standard permettant de retrouver le numéro de lot et la date de péremption de tous les médicaments et diluants utilisés dans la préparation des médicaments cytotoxiques.

- *Validation*

  Conformément aux exigences des BPF le processus de fabrication des médicaments cytotoxiques doit être validé. L'objectif de la validation est de confirmer que les processus utilisés permettront d'obtenir de manière reproductible un produit contenant les bons constituants, à des concentrations comprises dans les limites acceptables et que l'intégrité chimique et microbiologique du produit sera maintenue pendant la durée de conservation établie. La validation de la qualité microbiologique du produit ne peut pas être effectuée conformément à la Pharmacopée Européenne, par un test de stérilité, dans la mesure où les préparations sont adaptées à un seul patient et que le volume final de la préparation risque d'être trop petit pour atteindre les exigences de la Pharmacopée. L'évaluation de la qualité microbiologique du produit final peut être effectuée périodiquement par une analyse microbiologique de préparations supplémentaires. L'intégrité microbiologique pendant toute la durée de conservation du produit doit être contrôlée par un test de remplissage de milieux. La validation de la concentration du produit final est également difficile à effectuer. Des méthodes analytiques pour chacun des médicaments cytotoxiques doivent être disponibles. Le

volume de l'échantillon nécessaire pour l'analyse ne doit pas affecter la dose finale de la préparation, qui doit être administrée au patient. Des procédures de pesage au cours du processus de préparation et du contrôle du produit final peuvent constituer une méthode utile pour garantir la concentration finale. Le dosage de préparations supplémentaires peut également être effectué périodiquement.

A la fin des années 1990, de nombreuses informations sont devenues disponibles sur l'éventuelle exposition professionnelle aux médicaments cytotoxiques et sur la contamination de l'environnement par ces agents. Ces problèmes peuvent survenir au cours d'une manipulation de routine de flacons ou d'ampoules de médicaments, au cours du processus de préparation aseptique, ou pendant l'administration du médicament cytotoxique.

A cette époque, les laboratoires pharmaceutiques ont commencé à faire la promotion de dispositifs spécialement destinés à la reconstitution et à l'administration des médicaments cytotoxiques. L'objectif de ces dispositifs était d'empêcher ou de réduire toute contamination éventuelle. Ces dispositifs spéciaux peuvent être classés en trois catégories :

- *les dispositifs destinés à protéger le manipulateur du flacon ou de l'ampoule, tels que revêtements plastiques protecteurs sur les fioles ou conteneurs plastiques moulés anti-chocs, destinés à confiner toute contamination éventuelle véhiculée par le flacon.* (Ces dispositifs ont été discutés au chapitre 4.3.).
- *les dispositifs destinés à protéger l'opérateur pendant la préparation,* présentés ci-dessous.
- *les dispositifs destinés à protéger le personnel soignant pratiquant l'administration du médicament cytotoxique au patient.* (Ces dispositifs sont présentés au paragraphe 4.10.2.1.2.)

De nombreuses études ont montré que la manipulation aseptique effectuée à l'aide de la technique classique de la seringue et de l'aiguille entraînait presque toujours une contamination. Il a également été observé la formation de gouttelettes, de fuites à partir des septums de flacons après de multiples ponctions, et d'aérosols provenant de l'augmentation de la pression à l'intérieur des flacons de médicaments. Certaines mesures ont été prises pour protéger les opérateurs utilisant cette technique classique. Celles-ci comprennent l'utilisation de connexions Luer entre les aiguilles et les seringues afin de réduire le risque de séparation. Lors de la reconstitution des médicaments cytotoxiques, l'utilisation d'aiguilles de calibre important (18G[XXIII]/1,2 mm) est préférable pour réduire le risque de désolidarisation avec la seringue sous haute pression. Il est recommandé d'éviter l'utilisation d'aiguilles à filtre, sauf si le médicament a

---

[XXIII] *G : Gauge : Unité de diamètre, fréquemment utilisé pour les aiguilles.*

été prélevé dans une ampoule en verre ou si des particules sont clairement visibles. Les techniques permettant d'éviter un différentiel de pressions entre l'intérieur et l'extérieur des flacons de médicaments cytotoxiques sont recommandées. Des dispositifs de prises d'air munis de filtres hydrophobes de 0.2 micron peuvent être utilisés à cet effet.

Différents industriels ont encouragé l'utilisation de "systèmes clos" pour la préparation des médicaments dangereux. Une distinction très nette doit être faite entre un système clos dans le cadre d'une contamination microbiologique et un système clos dans le cadre d'une contamination chimique et d'une exposition professionnelle. La définition du "système clos" par le NIOSH est la plus précise et la plus complète :

> *Dispositif de transfert de médicament en système clos : Dispositif de transfert de médicament qui empêche mécaniquement le transfert de contaminants environnementaux dans le système et la fuite de médicaments dangereux ou de vapeurs à l'extérieur du système.*

Les fabricants de dispositifs de préparation spéciaux doivent clairement indiquer à quelles étapes du processus de préparation le terme "clos" s'applique.

4.7.2. Résultats

Les résultats relatifs aux infrastructures, équipements et activités de fabrication sont présentés dans les tableaux 61 à 99.

4.7.2.1. Infrastructures et équipements

4.7.2.1.1. Infrastructures

Locaux

Tableau 61 : Infrastructures pour les activités de fabrication

		Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Salle/zone	Stockage	■	■	■	■	■
	Gestion	■	■	■	■	■
	Prép. kits de fabrication				■	
	Fabrication	■	■	■	■	■
	Conditionnement	■	■	■	■	
Sas	Personnel	■		■	■	
	Matériel	■		■	■	
	Déchets					

Classe de la zone de fabrication

Tableau 62 : Classe de propreté de la zone de fabrication

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Classe B					
Classe C					
Classe D					
Non classé					

Monitoring des locaux

Tableau 63 : Existence d'un monitoring des locaux

		Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Monitoring de la pression	Fabrication	1x/jour		Continu	Continu	
	Sas personnel			Continu	Continu	
Monitoring particulaire	Fabrication	1x/an		1x/2sem	1x/mois	
	Sas personnel			1x/2sem	1x/mois	
Monitoring microbiologique	Fabrication	1x/mois		1x/2sem	1x/mois	
	Sas personnel	1x/mois		1x/2sem	1x/mois	

Les infrastructures dans lesquelles sont préparées des médications cytotoxiques dans les cinq sites disposent toutes d'une zone de stockage des spécialités, d'une zone de gestion des prescriptions et de la préparation des médications associées à ces prescriptions, ainsi que d'une salle dans laquelle sont effectivement préparées les médications.
Une zone de conditionnement des médications préparées existe dans quatre sites.
Trois sites de préparation disposent en outre de sas d'accès à la zone de fabrication spécifique pour le personnel et le matériel.
Un site bénéficie également d'une zone pour la préparation des kits de fabrication.

La zone de fabrication à proprement parler est une zone de Classe C dans trois sites, tandis que deux sites préparent les médications cytotoxiques dans un environnement non classé.

Conformément aux exigences des PIC/S, les locaux classés sont monitorés.
Les différentiels de pression entre la zone de fabrication et les locaux environnants sont relevés une fois par jour, avant de commencer la production, dans un site de préparation. Dans les deux autres sites, les pressions de la zone de fabrication et du sas d'accès pour le personnel sont monitorées en continu.

La contamination particulaire de la zone de fabrication, et le cas échéant du sas personnel, est monitorée par les trois sites concernés respectivement une fois par an, une fois par mois et une fois tous les quinze jours.

La contamination microbiologique, quant à elle, est suivie une fois par mois dans les sites 1 et 4 et une fois tous les quinze jours dans le site 3.

4.7.2.1.2. Equipements

Salle/zone de stockage

Tableau 64 : Equipements pour les activités de stockage

		Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Médicaments	Etagères	**Bac**				
	Armoires		**Bac**		**Bac**	
	Compactus			**Bac**		
	Réfrigérateur	**Bac**	**Bac**	**Bac**	*	**Bac**
Solutés	Etagères				**Bac**	
	Armoires		**Bac/carton**			
	Compactus			**Carton**		
	Tiroirs					
	Plan travail	**Carton**				
Dispositifs	Etagères				**Bac**	
	Armoires		**Carton**			
	Compactus			**Bac/carton**		
	Tiroirs					
	Boîte compartiments					
	Plan travail	**Carton**				
Reliquats	Sous flux					
	Bac					
	Armoire				**Bac**	
	Réfrigérateur			**Bac**	**Bac**	

** Bac seulement pour les reliquats*

Dans la zone de stockage, les spécialités sont rangées dans des bacs transparents déposés tantôt sur des étagères, tantôt dans des armoires, et tantôt dans des compactus. Toutes les zones de stockage sont équipées d'un réfrigérateur pour stocker les médicaments nécessitant d'être conservés entre 2°C et 8°C.

Les solutés de dilution nécessaires à la préparation des médications sont rangés dans des bacs ou dans les cartons d'origine et placés sur des étagères, dans des armoires, dans des compactus, dans des tiroirs, ou directement sur le plan de travail.

Les dispositifs médicaux sont également entreposés dans des bacs ou dans les cartons d'origine, placés sur des étagères, dans des armoires, dans des compactus, dans des tiroirs, dans une boîte à compartiments (sans bac ni carton) ou sur le plan de travail.

Les reliquats[XXIV] sont conservés dans trois sites de préparation. Ils sont stockés dans le PSM dans un site, dans un bac hors du PSM dans un autre site et dans un bac rangé à l'abri de la lumière hors de la ZAC dans un dernier site. Les reliquats nécessitant d'être conservés au frais sont stockés au réfrigérateur avec les médicaments non entamés.

Salle/zone de gestion

Tableau 65 : Equipements pour les activités de gestion

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Poste(s) informatique(s)	**Rem_1**	**Rem_2**	**4**	**2**	**N/A**
Imprimantes			**1**	**1**	**N/A**
Etiqueteuses		**1**	**3**		**N/A**

Rem_1 *: Système informatisé en cours d'implémentation : 1 poste informatique, 1 imprimante et 1 étiqueteuse*
Rem_2 *: Pas de postes informatiques en zone de gestion, chacun utilise son poste de travail personnel*
N/A *: Non applicable*

Dans deux sites, la zone de gestion des prescriptions, dans laquelle est également organisée la préparation des médications associées à ces prescriptions, est équipée de postes informatiques et d'imprimantes. Le site 1 est en train d'implémenter un système de production assistée par informatique, un ordinateur et une imprimante sont installés dans la zone de gestion mais ne sont pas utilisé en routine pour le moment.

Le site 2 ne dispose pas de poste informatique ni d'imprimante dans la zone de gestion pour la validation des ordonnances informatiques et l'impression des protocoles de fabrication. Le personnel utilise pour ces activités son propre poste de travail, physiquement distant de la zone de gestion.

Dans le site 5, le processus de fabrication n'est pas géré par informatique, il n'y a donc ni ordinateur ni imprimante.

[XXIV] Restes de principe actif qui peuvent être réutilisés pour une autre préparation

Salle/zone de préparation des kits de fabrication

Tableau 66 : Equipements pour les activités de préparation des kits de fabrication

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Plan de travail dédié				[redacted]	
Poste(s) informatique(s)					
Imprimante					
Contenant du kit	**Bacs lisses**	**Bacs lisses**	**Bac lisse**	**Boîte lisse + poignées**	**Haricot carton**

Tous les sites préparent des kits de fabrication avec le matériel nécessaire à la préparation d'une médication, mais une seule pharmacie dispose d'une zone réservée à cette activité.
Des bacs lisses servent de contenants aux kits de fabrication dans trois sites. Une boîte lisse avec des poignées et un haricot en carton sont utilisés dans les deux autres sites.

Salle/zone de fabrication

Poste(s) de sécurité microbiologique

Tableau 67 : Equipements pour les activités de fabrication

		Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Flux laminaire vertical	Nombre	**1**	**1**			**1**
	Validé					
Boîte à gants	Nombre			**2**	**3**	
	Validé			✓	✓	
	Pression			Nég.	Nég.	
Isolateur	Nombre					
	Validé					
	Pression					

***Nég** : Pression négative ; ✓ : Oui*

Tableau 68 : Mode d'utilisation des PSM

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Fonctionnent en continu	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
Mis en marche … min avant utilisation		**30**			**30**
Contrat d'entretien	**Instal.**	**Instal.**	**STI**	**Instal.**	**Instal.**

***Instal.** : Installateur ; **STI** : Service technique de l'institution*

Dans la salle de fabrication, trois sites disposent d'un flux laminaire vertical. Ils ne sont pas validés pour la préparation des médicaments cytotoxiques. Deux sites travaillent dans des boîtes à gants. Ce sont des flux laminaires verticaux fermés sur l'avant (Biosafety Cabinet Type III),

dans lesquels le matériel entre et sort par des sas. Le personnel manipule les cytotoxiques par l'intermédiaire de gants fixés sur l'avant de la "boîte". Ces équipements fonctionnent en dépression par rapport à l'environnement immédiat. Ils sont qualifiés pour la fabrication des médicaments cytotoxiques.

Les postes de sécurité microbiologique, ou cytotoxique, fonctionnent en continu dans trois sites de préparation. Dans les deux autres, ils sont mis en marche trente minutes avant utilisation.

Ils proviennent de fournisseurs différents et sont sous contrat d'entretien, par l'installateur dans quatre sites, et par le service technique de l'institution dans le site 3.

Autres équipements

Tableau 69 : Autres équipements pour les activités de fabrication

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Plan de travail			**Chariot**		
Etagères/armoires			**Chariot**		
Réfrigérateur					
Chariot					
Ordinateur/logiciel de préparation assistée					

Ordinateur/logiciel de préparation assistée

Tableau 70 : Accessoires de l'ordinateur/logiciel de préparation assistée et positionnement

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Balance		**N/A**			**N/A**
Ecran	**Latéral**	**N/A**	**En face (fond box)**	**Latéral en hauteur**	**N/A**
Clavier	**Chariot**	**N/A**	**Sous box**	**Plan travail***	**N/A**
Télécommande	**Flux**	**N/A**	**Fond box**	**Latéral**	**N/A**
Imprimante		**N/A**			**N/A**
Papier		**N/A**			**N/A**
Etiqueteuse	**1**	**N/A**		**3**	**N/A**

***N/A** : Non applicable*
** Wireless*

Matériel présent dans le PSM en permanence

Tableau 71 : Inventaire du matériel présent dans le PSM en permanence

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Récipient à déchets	■			■	■
Récipient à déchets tranchants		■		■	
Distributeur de désinfectant	■	■	■	■	
Récipient pour petit matériel	■	■		■	■
Agitateur					
Pompe à vide				■	
Ciseaux	■			■	
Clamp				■	
Pince			■		
Crochets			■	■	
Récipient à compresses	■				■
Feutre indélébile					■
Récipient à déchets non cytos	■				
Racks de bouchons stériles			■		
Lingettes stériles			■		
Suspensoir pour flacons				■	
Emballage de boîtes de pétri				■	

Hormis les flux laminaires verticaux ou les boîtes à gants, on trouve un plan de travail dans toutes les salles de fabrication ; celui-ci peut-être fixe ou sur un chariot. Des étagères ou des armoires sont présentes dans quatre sites. Le rangement du petit matériel est prévu dans un chariot dans quatre salles de fabrication. En outre, deux sites disposent d'ordinateurs équipés d'un logiciel de préparation assistée.

Les accessoires nécessaires à la préparation assistée par ordinateur sont installés dans trois sites, un site étant sur le point d'implémenter un tel système.
Ces trois salles sont équipées d'une balance et d'une télécommande placées dans le PSM. Dans le site 1, un écran est placé latéralement à mi-hauteur et un clavier sur un chariot. Dans le site 3, l'écran est situé face à l'opérateur et le clavier sous le PSM. Dans le site 4, l'écran est placé latéralement en hauteur et le clavier sur un plan de travail. Dans les sites 1 et 4, une imprimante à étiquettes équipe chaque poste de travail dans la ZAC.

Selon les sites de préparation, une quantité plus ou moins importante de matériel est présente en permanence sous le PSM, mais aucun n'est présent dans tous les sites. Ainsi, par ordre décroissant de fréquence, quatre sites disposent en permanence d'un distributeur de désinfectant

et d'un récipient pour petit matériel; trois d'un récipient pour les déchets, deux d'un conteneur pour les déchets tranchants, de ciseaux, de crochets, ou d'un récipient à compresses. Une pompe à vide, un clamp, une pince, un feutre indélébile, un récipient à déchets non cytotoxiques, un rack de bouchons stériles, des lingettes stériles ou un suspensoir pour flacons sont présents dans l'un des PSM.

Salle/zone de conditionnement

Tableau 72 : Infrastructures pour les activités de conditionnement

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Plan de travail dédié					**N/A**
Thermoscelleuse					**N/A**
Caisses de transport					**N/A**

N/A *: Non applicable*

La zone de conditionnement se situe dans la ZAC dans deux sites, et à l'extérieur de la salle de fabrication dans deux autres. Tous disposent d'une thermoscelleuse pour sceller les emballages contenant les préparations. Un plan de travail dédié au conditionnement des préparations est prévu dans trois sites.

Dans un établissement, les caisses de transport sont situées dans la zone de conditionnement. Dans un site, les préparations ne sont pas conditionnées car elles sont administrées au sein de l'US.

Sas

Sas personnel

Tableau 73 : Equipements dans le sas personnel

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Zone propre – zone contaminée					**N/A**
Rangement pour les EPI (stock)			**Chariot**		**N/A**
Rangement pour les vêtements d'extérieur	**Crochets**		**Crochets**		**N/A**
Rangement pour les EPI réutilisés	**Crochets**		**Crochets**	**Cintres**	**N/A**
Evier	**Manuel**	**Manuel**	**Auto**		**Manuel**
Distributeur de savon					
Distributeur de désinfectant					
Distributeur de papier essuie-main					
Séchoir à air					

EPI : *Equipement de protection individuelle*
N/A *: Non applicable*

Sas matériel

Tableau 74 : Caractéristiques du sas matériel

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Entrée/sortie par un seul sas	**5 sec.**	**N/A**			**N/A**
Entrée/sortie par des sas distincts		**N/A**	**2 min**	**1,5 min**	**N/A**
Type de sas	**Ventilé**	**N/A**	**Passe-plat**	**Ventilé**	**N/A**

***N/A** : Non applicable ; **min** : Minutes ; **sec**. : Secondes*

Le personnel de l'unité 3 accède à la zone de préparation par un sas, l'unité 1 par deux sas successifs et l'unité 4 par trois sas consécutifs. Les sas sont divisés en une zone contaminée et une zone propre. Il y a un rangement pour les stocks d'EPI, ainsi qu'un rangement pour les EPI destinés à être réutilisés. Dans deux sas, des crochets permettent d'entreposer les vêtements d'extérieur (blouse p.ex.), alors que dans le site 4, les vêtements d'extérieur restent au vestiaire. Dans les deux sites disposant d'une succession de sas, l'évier, le savon, le papier essuie-mains et le désinfectant sont situés dans le premier sas. Dans le site 1 ainsi que dans les deux sites ne disposant d'aucun sas, les dispositifs de lavage et de désinfection des mains se situent dans la zone adjacente à la salle de préparation.

Trois sites de fabrication font entrer le matériel dans la ZAC par un sas matériel. Dans le site 1, un sas ventilé sert à l'entrée et à la sortie du matériel. Le temps de passage minimal dans le sas est de cinq secondes. Dans deux unités, l'entrée et la sortie du matériel se font par des sas distincts. Dans le site 3, le temps de passage minimal dans le sas de type passe-plat (non ventilé) est de 2 minutes, ce qui correspond au délai d'action du désinfectant sprayé sur le matériel à l'entrée du sas. Dans le site 4, le temps de passage dans le sas de type ventilé est de 1,5 minutes.
Aucun site de fabrication ne dispose en revanche d'un sas réservé à la sortie des déchets.

Monitoring des équipements

Tableau 75 : Type et fréquences de monitoring des équipements

		Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Monitoring de la vitesse de l'air		**1x/an**	**1x/an**	**N/A**	**N/A**	**1x/an**
Monitoring de la pression		**N/A**	**N/A**		**C**	**N/A**
Monitoring particulaire		**1x/an**		**2x/an**	**1x/sem**	
Monitoring microbiologique	Air	**1x/mois**		**2x/an**	**1x/sem**	
	Sédim.			**cq jour**		
Monitoring de contamination						
Test de contamination				**Quinine cq 2 ans**		

***Sédim.:** Plaque de sédimentation **; C** : En continu ; **Cq** : Chaque ; **N/A** : Non applicable*

Le degré de monitoring des PSM est très variable dans les cinq sites de préparation des médicaments cytotoxiques. Dans les trois flux laminaires verticaux, la vitesse de l'air est monitorée une fois par an. Un monitoring particulaire annuel et un monitoring microbiologique mensuel sont effectués sur le flux laminaire du site 1.

La pression des boîtes à gants est monitorée en continu dans une institution seulement.

Le monitoring des particules non viables est effectué deux fois par an par le site 3, mais pas par le 4 où seul le monitoring des particules viables est réalisé. Le contrôle microbiologique de l'air est effectué deux fois par an dans l'institution 3, où des plaques de sédimentation sont prélevées chaque jour, et chaque semaine dans l'établissement 4.

Un test de contamination chimique, consistant en une simulation de préparation avec une solution de quinine à la place du principe actif, est réalisé tous les deux ans environs dans le site 3.

Equipement pour la gestion des déchets

Tableau 76 : Inventaire et caractéristiques des équipements pour la gestion des déchets

	Poubelle	Site 1				Site 2				Site 3				Site 4				Site 5			
		Conventionnelle	Cytotoxique	Déchets tranchants	Papier/carton	Conventionnelle	Cytotoxique	Déchets tranchants	Papier/carton	Conventionnelle	Cytotoxique	Déchets tranchants	Papier/carton	Conventionnelle	Cytotoxique	Déchets tranchants	Papier/carton	Conventionnelle	Cytotoxique	Déchets tranchants	Papier/carton
Salle/zone	Stockage																				
Salle/zone	Gestion														CP						
Salle/zone	Préparation kit																				
Salle/zone	Fabrication	C	C				C				C				CP				CP		
Salle/zone	Condtionnement																				
Sas	Personnel														CP						
Sas	Matériel																				

***C** : Couvercle ; **P** : Ouverture à pédale*

Les différentes zones de travail sont équipées de poubelles pour la gestion des déchets.

Hormis dans l'unité 2, le stockage, la gestion et la préparation des kits de fabrication se font dans la même salle. Cette zone est équipée dans tous les sites d'une poubelle pour les déchets conventionnels et d'une poubelle pour la récupération du papier et du carton. De plus, le site 4 est équipé d'une poubelle pour déchets cytotoxiques dont l'ouverture du couvercle est actionnée par une pédale.

Dans toutes les zones de fabrication se trouvent une poubelle pour les déchets conventionnels, munie d'un couvercle dans le site 1, et une poubelle pour déchets cytotoxiques munie d'un couvercle actionné par une pédale dans deux sites. Deux zones de fabrication disposent en outre d'un conteneur pour déchets tranchants, à son tour éliminé dans la poubelle pour déchets cytotoxiques. Une poubelle pour la récupération du papier/carton est à disposition dans un site. La zone de conditionnement se situe toujours dans une autre zone de travail déjà équipée de poubelles, elle n'est pas spécifiquement dotée de conteneurs à déchets.

Le ou les sas personnel sont équipés, dans les trois sites qui en disposent, d'une poubelle pour les déchets conventionnels et dans le site 4 d'une poubelle pour déchets cytotoxiques dont l'ouverture du couvercle est actionnée par une pédale.

Equipement de protection individuelle

Tableau 77 : Equipement de protection individuelle pour les activités de fabrication

	Port et fréquence de changement de l'EPI	Site 1				Site 2				Site 3				Site 4				Site 5			
		En activité	Logistique	Gestion	Nettoyage PSM	En activité	Logistique	Gestion	Nettoyage PSM	En activité	Logistique	Gestion	Nettoyage PSM	En activité	Logistique	Gestion	Nettoyage PSM	En activité	Logistique	Gestion	Nettoyage PSM
Tête	Charlotte								N												
	Cagoule	E								E	E		E	E	E		E				
	Capuchon																				
	Masque chirurgical	E				E				E				E	E						
	Masque P2/P3								P2				P3				P3				
	Lunettes																				
	Ecran facial																				
Corps	Blouse/Pantalon MF	H				Q			N	Q	Q		N	Q	Q		N	E			
	- Usage unique	H																			
	- Stérilisable																				
	Combinaison																				
	- Usage unique																				
	- Stérilisable																				
	Vêtement journalier																				
	- Matériau	C				C				C	C			C	C	C	C	C			C
Bras/mains	Manchons	Q											N								
	Gants																				
	- 1 paire	E				E				E	E		E	E	E		E	E			
	- 2 paires	P				P				Q			E	S*							
	Gants de nettoyage																N				
Pieds	Surchaussures																				
	Surbottes - guêtres																				
	Sabots	H								H	H		H	H	H		H				
	Chaussettes									E	E		E	Q	Q		Q				

***MF** : Microfibre ; **PSM** : Poste de sécurité microbiologique*
***C** : Coton*
***E** : A chaque entrée ; **H** : Hebdomadaire ; **N** : Pour une session de nettoyage ; **P** : A chaque préparation*
***Q** : Quotidien ; **S** : Après une série de préparations*
** Entre les deux paires de gants : gants de la boîte à gants en néoprène*

L'équipement de protection individuelle dépend principalement de l'activité effectuée et de la classe de propreté des locaux de fabrication.

Un opérateur en activité dans un PSM est équipé, dans trois sites, d'une cagoule changée à chaque entrée dans la ZAC, à laquelle vient s'ajouter un capuchon dans un site. Le port d'un masque chirurgical changé à chaque entrée dans la zone de fabrication est de mise dans quatre sites. Une blouse de protection en microfibre est portée dans tous les sites, elle est changée à

chaque entrée dans le site 5, quotidiennement dans trois sites et hebdomadairement dans le site 1. Dans trois cas ces blouses sont à usage unique, alors que dans les deux autres elles sont lavées et réutilisées. Dans le site 4, elles sont stérilisées. Sous la blouse de protection en microfibre, le personnel de chaque site porte un vêtement "d'usine" en coton. Dans le site 1, où la blouse de protection est changée une fois par semaine, des manchons en microfibre, changés quotidiennement, sont portés par-dessus la blouse.

Des gants sont portés dans tous les sites de préparation. Une seule paire de gants, changée à chaque entrée, est portée dans le site 5. Dans deux sites, les opérateurs portent une paire de gants qu'ils changent à chaque entrée, et une seconde paire de gants qu'ils changent lors de chaque préparation. Dans le site 3, les opérateurs portent une paire de gants changée à chaque entrée et une deuxième paire de gants est incorporée au PSM. Ces gants, en néoprène, sont changés quotidiennement. Dans le site 4, la première paire de gants est changée à chaque entrée, la seconde paire de gants en néoprène, également incorporée au PSM, changée hebdomadairement, et une troisième paire de gants, changée après une série de préparations, est enfilée par-dessus les gants en néoprène de la boîte à gants.

Dans deux sites, l'équipement de protection individuelle est complété par le port de chaussettes d'usine, changées à chaque entrée ou quotidiennement, et dans trois autres par des sabots changés hebdomadairement.

Dans deux sites, un opérateur assiste son collègue réalisant la préparation de la médication. Il est présent dans la ZAC et porte le même EPI que l'opérateur en activité, à la différence près qu'il porte une seule paire de gants, changés à chaque entrée.

Le personnel qui travaille dans la zone de gestion des préparations porte une paire de gants, généralement en vinyle. En fonction des sites, il est recommandé de porter ces gants pour toutes les activités effectuées dans la zone de gestion, ou seulement lors de la manipulation des flacons de médicaments potentiellement contaminés.

Pour le nettoyage du PSM, trois sites préconisent le port d'un EPI plus complet que celui porté lors de la préparation. Dans un site, l'équipement se compose d'une charlotte, d'un masque de protection respiratoire de type P2, de lunettes de protection, d'une blouse en microfibre éliminée à la fin du nettoyage, de deux paires de gants et de surchaussures. Dans un autre site, le masque chirurgical est troqué contre un masque de protection respiratoire de type P3. Des manchons de protection, éliminés à la fin du nettoyage, sont portés par-dessus la blouse de protection en microfibre. Cette dernière est mise au lavage à la fin du nettoyage. L'opérateur affecté au

nettoyage porte deux paires de gants identiques dans un site et une paire de gants plus une paire de gants de ménage dans un autre. Pour le reste, l'EPI est identique à celui d'un opérateur assistant la préparation dans la ZAC.

Systèmes informatisés

Etapes de la fabrication gérées par le logiciel

Tableau 78 : Etapes de la fabrication gérées par le logiciel

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Logiciel					**N/A**
Gestion de stock					
- *Médicaments*					
- *Solvant de reconstitution*					
- *Soluté de dilution*					
Validation pharmaceutique prescription					
Planification des fabrications					
Constitution des kits de fabrication					
Instruction de fabrication					
Etiquetage					
Instructions de conditionnement					
Gestion des reliquats					
Traçabilité					
Système dégradé	**PMS**		**PMS**	**SI ant. ou PMS**	

***PMS** : Protocoles manuscrits standardisés ; **SI ant.** : Système informatisé antérieur à l'actuel ; **N/A :** Non applicable*

Trois sites de fabrication disposent d'un système informatisé pour la gestion d'une partie ou de la totalité de leurs activités, mais tous utilisent un logiciel différent. Le site 1 est en cours d'implémentation de l'un des trois systèmes existants.

Les trois systèmes permettent la gestion de stock des médicaments, des solvants de reconstitution et des solutés de dilution. Ils permettent également la validation pharmaceutique de la prescription médicale, la constitution du kit de fabrication et la gestion de l'étiquetage. Dans deux sites, le système permet de gérer les instructions de conditionnement et assure la traçabilité des activités.

Les instructions de production sont gérées par un seul logiciel. Pour cette étape, le site 3 a interfacé son logiciel de gestion avec le logiciel permettant la gestion des instructions de production. Ce dernier logiciel permet également la gestion informatisée des reliquats.

En cas d'indisponibilité du logiciel, le recours aux protocoles manuscrits standardisés est prévu dans deux sites. Il en sera de même dans le troisième, lorsque son système informatisé sera opérationnel.

Le site 5 ne dispose d'aucun système informatisé pour aucune des activités effectuées.

4.7.2.2. Activités

4.7.2.2.1. Estimation de l'activité

Tableau 79 : Estimation de l'activité

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Nombre préparations/an	**4500**	**2000**	**12000**	**9000**	**12000**
EPT	**1.5**	**1.5**	**5.5**	**5**	**(15)**
Activité en continu (ou horaire)	**7h-12h 13h-…**	**7h-12h15 12h45-…**	**7h-12h 13h-17h**		
Dosages standard à l'avance			**MTX**		
Reconstitutions à l'avance	**Cyclo**		**Cyclo Oxaliplatine Gemcitabine**		

***Cyclo** : Cyclophosphamide ; **MTX** : Méthotrexate ; **EPT** : Equivalent plein temps*

L'activité des sites de fabrication des médicaments cytotoxiques injectables est estimée par le nombre de préparations effectuées chaque année et le nombre d'équivalents plein-temps (EPT) occupés dans ces sites.

Le site présentant *a priori* la plus faible activité prépare environ 2000 chimiothérapies injectables par an avec 1,5 EPT, alors qu'un site effectue environ 4500 préparations chaque année avec la même dotation en personnel.

Un site effectue environ 9000 préparations par an avec 5 EPT, et deux unités préparent environ 12000 préparations par an avec respectivement 5.5 EPT et 15 EPT. Concernant ces 15 EPT, il faut signaler qu'il s'agit de personnel infirmier d'un service ambulatoire d'administration de chimiothérapies, également formé à la reconstitution des médicaments cytotoxiques injectables. Au cours d'une journée, plusieurs personnes se relaient pour la fabrication dans le PSM, mais l'un de ces quinze EPT seulement est mobilisé en continu, assisté par les autres membres du personnel.

Deux sites ont une activité continue, tandis que trois ferment le secteur de fabrication durant la pause de midi, pour une durée variant de trente à soixante minutes.

Un service prépare à l'avance des dosages standards de méthotrexate pour des IVG.

Deux sites reconstituent à l'avance des fioles sèches dont le temps de dissolution est long et la consommation fréquente, à savoir le cyclophosphamide dans les deux sites et l'oxaliplatine et la gemcitabine dans l'un.

4.7.2.2.2. Réception et validation de la prescription médicale

Réception de la prescription

Tableau 80 : Réception de la prescription médicale

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Automatisée par informatique		■	■	■	
Fax	■		■		
Poste pneumatique					
Courrier interne					
Transmission personnelle					■

Transcription

Tableau 81 : Transcription de la prescription médicale

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Interface informatique				■	**N/A**
Saisie informatique			■		**N/A**
Manuscrite	■				**N/A**
Absence de transcription		■	■		**N/A**
Autre					**N/A**

***N/A** : Non applicable*

Validation pharmaceutique de la prescription

<u>Tableau 82</u> : Validation pharmaceutique de la prescription médicale

	Prescription	Site 1			Site 2			Site 3			Site 4			Site 5		
		Info		PG	Info		PG	Info		PG	Info		PG	Info		PG
	Validation	Auto	Manu	Manu	Auto	Manu	Manu	Auto	Manu	Manu	Auto	Manu	Manu	Auto	Manu	Manu
Prescription	**Validité de la prescription**															
	- Prescripteur autorisé															
	- Prescription datée															
	Identité du patient															
	- Nom - Prénom															
	- Sexe															
	- Date de naissance															
	- Identifiant unique															
	Paramètres biologiques															
	- Surface corporelle															
	- Clearance créatinine															
	- Allergies															
	Paramètres du traitement															
	- Protocole															
	- Cure/planning															
	- Principe actif/spécialité															
	- Présence voie centrale															
	- Dose															
	- Dose cumulée															
	- Dose max															
	- Solvant de dilution															
	- Volume de dilution															
	- Voie d'administration															
	- Durée d'administration															
	Paramètres de stabilité															
	- Compatibilité solvant-p.a.															

Info *: Informatisée ;* ***PG*** *: Pré-guidée ;* ***Auto*** *: Automatique ;* ***Manu*** *: Manuelle*
p.a. *: Principe actif*

La réception de la prescription médicale à la pharmacie est automatisée par informatique dans trois sites. Dans l'un d'eux, la prescription des protocoles non informatisés est transmise par fax. Dans le site 1, les prescriptions médicales sont transmises exclusivement par fax, alors qu'elles sont transmises en main propre dans le site 5.

La transcription d'une prescription médicale manuscrite en un protocole de fabrication est effectuée manuellement dans les sites ne disposant pas d'un système de gestion de la fabrication

informatisé. Pour les sites disposant d'un tel système, mais pas de la prescription informatisée, une saisie informatique est effectuée manuellement.
Dans deux sites, la transcription n'est pas nécessaire pour les prescriptions médicales informatisées, car la prescription et la gestion de la fabrication sont gérées dans un logiciel commun. Dans le site 4, la transcription est automatisée par une interface informatique.

La validation pharmaceutique de la prescription médicale est directement dépendante des systèmes de prescription et de gestion de fabrication employés.
Le pharmacien doit s'assurer que les prescriptions de médicaments cytotoxiques injectables sont ordonnées par un prescripteur autorisé. Cette tâche est aisée dans deux sites, dans lesquelles un seul médecin prescripteur exerce. Lorsque les sites disposent de la prescription informatisée, seuls les prescripteurs autorisés bénéficient des accès nécessaires à la prescription, dans ce cas on considère que la validation du prescripteur autorisé est automatique. Si la prescription est manuscrite avec plusieurs prescripteurs potentiels, la validation se fait manuellement à l'aide d'une liste des prescripteurs autorisés. Dans un site, ces deux modes de prescription, et donc de validation, cohabitent. Dans le site 5 la légitimité du prescripteur n'est pas validée.
La validation de la date de prescription est faite automatiquement dans les sites disposant de la prescription informatisée, et manuellement dans les deux autres. Dans l'un, c'est la date du fax qui fait foi, et dans l'autre, la date est inscrite manuellement sur la feuille d'ordre. Dans le site 1, tous les paramètres relatifs au patient et à son traitement sont validés manuellement. Dans le site 2, la validation des paramètres d'identité du patient et le calcul de la surface corporelle sont effectués manuellement, mais les autres paramètres biologiques ainsi que les paramètres du traitement sont effectués automatiquement par le système informatique. Dans le site 3, lorsque la prescription est informatisée, tous les paramètres sont validés automatiquement, à l'exception de l'identité du patient, du calcul de la surface corporelle et de la cure que le patient reçoit dans un protocole. Dans le site 4, tous les paramètres, sans exception, sont validés automatiquement par le système informatisé.
Dans le dernier site, seule l'identité du patient fait l'objet d'une validation formelle.

4.7.2.2.3. Elaboration du protocole et du kit de fabrication

Elaboration du protocole de fabrication

Tableau 83 : Elaboration du protocole de fabrication

		Site 1			Site 2			Site 3			Site 4			Site 5		
	Prescription	**Info**		**PG**	**Info**		**PG**	**Info**		**PG**	**Info**		**PG**	**Info**		**PG**
	Validation	Auto	Manu	Manu	Auto	Manu	Manu	Auto	Manu	Manu	Auto	Manu	Manu	Auto	Manu	Manu
Protocole	**Paramètres pharmaceutiques**															
	- Choix d'une spécialité				■			■			■					■
	- Solvant de reconstitution				■			■			■					■
	- Volume de reconstitution				■			■			■					■
	- Calcul de dose			■		■		■			■					■
	- Calcul du volume de soluté										■					
	- Choix du conditionnement				■			■			■					
	- Mode opératoire							▒			■					
	- Liste de matériel nécessaire			■				■			■					
	Paramètres de stabilité															
	- Matériau- p.a.							■			■					
	- Dispensation-stockage				■			■			■					
	- Péremption			■		■		■			■					

Info *: Informatisée ;* ***PG*** *: Pré-guidée ;* ***Auto*** *: Automatique ;* ***Manu*** *: Manuelle*
p.a. *: Principe actif*

Préparation d'un kit de fabrication

Tableau 84 : Mode de préparation d'un kit de fabrication

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Une préparation (un patient)	■		■	■	
Plusieurs préparations		**Cure d'un patient**		**Ttt d'un patient ou type de prép.**	**Ttt d'un patient**
Kits de matériel préconditionné					
Constitution du kit basée sur	**Protocole Habitude**	**Fiche de contrôle**	**Protocole**	**Protocole**	**Habitude**

Ttt *: Traitement*

Moment de préparation du kit de fabrication

Tableau 85 : Moment de préparation du kit de fabrication

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Extemporané		**Solutés**			
A l'avance		**PA**			
Combien de temps à l'avance	**Protocole entier dès réception**	**Protocole entier dès réception**	**Protocole entier dès réception**	**Veille**	
Stockage des kits	**Etagères**	**Armoire**	**Compactus**	**Zone prép. kits**	
Mode d'identification ultérieur	**Etiquetage**	**Etiquetage**	**Etiquetage**	**Protocole nominal**	
Kits frigo	**Kit au frigo (sauf poche perf)**	**PA frigo**	**PA frigo**	**PA frigo**	

***PA** : Principe actif ; **prép.** : Préparation ; **perf** : Perfusion*

Constitution du kit

Tableau 86 : Lieux de constitution du kit

Constitution du kit	**Site 1**			**Site 2**			**Site 3**			**Site 4**			**Site 5**		
	Zone préparation kit	Salle de fabrication	Dans le PSM	Zone préparation kit	Salle de fabrication	Dans le PSM	Zone préparation kit	Salle de fabrication	Dans le PSM	Zone préparation kit	Salle de fabrication	Dans le PSM	Zone préparation kit	Salle de fabrication	Dans le PSM
Spécialité/principe actif	■			■			■			■				■	
Solvant de reconstitution	■			■			■			■					
Solvant de dilution	■			■			■			■				■	
Protocole de fabrication	■			■			■			■					
Etiquette(s)	■			■			■				■			■	
Check-list, Résumé de fabrication…				■			■			■					
Facture	■			■			■								
Champ stérile		■			■			■			■				
Tampons/compresses stériles		■			■			■			■				■
Seringues	■				■		■			■				■	
Aiguilles	■				■		■				■				■
Bouchons	■				■				■			■			
Système de transfert	■				■		■				■				■
Tubulure	■				■					■				■	
Contenant vide										■					
Sac à déchets		■			■			■			■				■
Matériel d'emballage	■				■			■			■				
Opercule site d'injection			■			■			■						

***PSM :** Poste de sécurité microbiologique*

A partir de la prescription, des paramètres pharmaceutiques et de stabilité doivent être validés pour permettre la préparation de la médication.
Cette validation est effectuée directement à partir du formulaire de prescription pré-guidé dans deux sites. Un site valide manuellement le choix de la spécialité, le soluté et le volume de reconstitution, ainsi que le calcul de la dose. Les autres paramètres ne font l'objet d'aucune validation.
Un site valide manuellement le calcul de la dose, certains éléments du matériel nécessaire à la préparation de la médication et la date de péremption de la préparation. Le choix de la spécialité, le solvant et le volume de reconstitution, ainsi que d'autres éléments du matériel nécessaire à la préparation et les conditions de dispensation ou de stockage sont fixés dans des feuilles de travail pré-formatées.
Tous les autres sites ont informatisé les prescriptions à ce stade.
Un site valide le calcul de la dose et la date de péremption manuellement, les autres paramètres validés le sont automatiquement par le système informatique.
Dans deux sites, tous les paramètres requis sont validés automatiquement par le système informatisé.

Les kits de fabrication sont préparés exclusivement pour une préparation et pour un patient dans deux sites de fabrication. Dans un site, le kit de fabrication contient la cure entière d'un patient. Dans un site, le kit de fabrication contient le matériel nécessaire à la préparation d'une ou plusieurs médications pour le même patient, ou le matériel nécessaire à la fabrication d'un même type de préparation pour différents patients (par exemple les infuseurs de 5-Fluorouracile). Ce type de préparation est rendu possible par l'assistance informatique.
Dans un site le kit de fabrication contient tout le traitement du jour pour un patient. La constitution du kit est basée sur le protocole de fabrication ou sur une fiche de contrôle dans trois sites. Dans un autre, une partie du matériel nécessaire est indiquée sur le protocole et le reste est préparé par habitude. Dans le site 5, la constitution du kit de fabrication est basée exclusivement sur l'habitude.

Les kits de fabrication peuvent être préparés extemporanément ou à l'avance dans deux sites. Dans un site, les kits sont toujours préparés à l'avance. Dans un service, le kit constitué du/des principe(s) actif(s) est préparé à l'avance mais les solutés et le matériel sont ajoutés extemporanément au kit de fabrication. Dans un site, les kits sont préparés extemporanément seulement.

Dans trois sites, les kits sont préparés pour toute la cure dès la réception du protocole de traitement. Un autre les prépare la veille.
Les kits sont stockés sur une étagère, dans une armoire, dans un compactus ou sur un plan de travail dans une zone dédiée et sont identifiés ultérieurement par une étiquette ou à l'aide du protocole nominal de fabrication.
Dans trois sites, lors de la préparation d'un kit de fabrication contenant un médicament nécessitant d'être conservé au réfrigérateur, une note dans le kit mentionne que le principe actif est au réfrigérateur. Dans un site, tout le kit est placé au réfrigérateur, à l'exception de la poche de perfusion qui est ajoutée au moment de la préparation.

Dans quatre sites, les kits de fabrication contiennent majoritairement la même chose et sont essentiellement constitués entre la zone de préparation des kits et la salle de préparation. Le kit contient dans ces quatre sites, en fonction des préparations : la spécialité, le solvant de reconstitution, le soluté de dilution et le protocole de fabrication, un champ stérile, des tampons ou des compresses stériles, des seringues, des aiguilles, des systèmes de transfert, un sac pour les déchets, et le matériel d'emballage. L'étiquette fait partie intégrante du kit de fabrications dans trois sites, mais dans le 4, elle n'est imprimée qu'en fin de production par le système informatique. En fonction des spécificités de chaque site, d'autres éléments peuvent être ajoutés dans le kit.
Dans un site, le kit est beaucoup moins complet, il contient, en fonction des préparations : la spécialité, le soluté de dilution (si une reconstitution est nécessaire, le solvant de reconstitution est prélevé dans la poche de perfusion), l'étiquette, les seringues et la tubulure. Le reste du matériel est stocké dans le PSM.

4.7.2.2.4. Fabrication

Traitement du matériel avant l'introduction dans le PSM

Tableau 87 : Traitement du matériel avant l'introduction dans le PSM

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Désinfectant	**Ethanol stérile**	**Ethanol**	**Isopropanol stérile**	**Ethanol stérile**	**Aucun**
Fioles	**Sprayé**	**Sprayé**	**Sprayé**	**Sprayé**	**Aucun ttt**
Flex	**Sprayé**	**Sprayé**	**Sprayé**	**Pelé**	**Aucun ttt**
Protocole de fabrication	**N'entre pas**	**N'entre pas**	**Sprayé (emballé)**	**N'entre pas**	**N/A**
Etiquette(s)	**N'entre pas**	**N'entre pas**	**Sprayé**	**N'entre pas**	**Aucun ttt**
Champ stérile	**Pelé**	**Pelé**	**Pelé**	**Pelé**	**N/A**
Gants stériles	**Pelé**	**Pelé**	**N/A**	**Pelé**	**Aucun ttt non stérile**
Tampons/compresses stériles	**Sprayé**	**Pelé**	**Pelé**	**Sprayé**	**Aucun ttt non stérile**
Seringues	**Pelé**	**Sprayé**	**Pelé**	**Sprayé**	**Aucun ttt**
Aiguilles	**Pelé**	**Sprayé**	**Pelé**	**Sprayé**	**Aucun ttt**
Bouchon	**Sprayé**	**Sprayé**	**Sprayé**	**Sprayé**	**Aucun ttt**
Système de transfert	**Pelé**	**Sprayé**	**Pelé**	**Sprayé**	**Aucun ttt**
Tubulure	**Pelé**	**Pelé**	**N/A**	**Sprayé**	**Aucun ttt**
Sac à déchets	**Sprayé**	**N'entre pas**	**Sprayé**	**Sprayé**	**Aucun ttt**
Matériel d'emballage	**N'entre pas**	**N'entre pas**	**N'entre pas**	**N'entre pas**	**N/A**

***Ttt** : Traitement ; **N/A** : Non applicable*

Pratiques aseptiques dans le PSM

Tableau 88 : Pratiques aseptiques dans le PSM

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Désinfection/décontamination du septum avant prélèvement	**Ethanol stérile**	**Ethanol**		**Ethanol stérile**	
Dispensation du désinfectant	**Spray + compresse**	**Spray + compresse**		**Distributeur + tampon**	
Temps de contact	**Qqes secondes**	**Qqes secondes**	**2 min (sas)**	**Qqes secondes**	
Echange de volume pr les perfusions					

***Qqes** : Quelques ; **min** : Minutes ; **pr** : Pour*

Dispositifs médicaux utilisés pour la reconstitution/le transfert des solutions

Tableau 89 : Dispositifs médicaux utilisés pour la reconstitution/le transfert des solutions

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Aiguilles	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Aiguilles et prises d'air		[redacted]			
Système de transfert	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Système de transfert clos					

Dispositifs médicaux, source de contamination

Tableau 90 : Manipulations sur les dispositifs médicaux, source de contamination

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Aiguille	**Recapuchonnée (Désolidarisée)**	**Recapuchonnée (Désolidarisée)**	**Recapuchonnée Désolidarisée**	**Recapuchonnée (Désolidarisée)**	**Recapuchonnée Désolidarisée**
Prise d'air		**Recapuchonnée Désolidarisée**			
Syst. transfert					

Syst. *: Système ;* ***( )*** *: Dans certaines situations seulement*

Mesures de prévention de la contamination au moment de l'administration

Tableau 91 : Mesures de prévention de la contamination au moment de l'administration

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Pose d'une tubulure	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]
Purge des tubulures	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]
Pose d'un bouchon étanche	[redacted]	**Sites ext.**		[redacted]	
Fermeture des seringues	**Bouchon**	**Bouchon**	**Bouchon inviolable**	**Bouchon ou aiguille ou tubulure**	**Aiguille**

Ext. *: Externe*

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.

Différentes pratiques ont cours dans les cinq sites de préparation des médicaments cytotoxiques injectables. Dans l'un, tout le matériel entre sous flux laminaire sans aucun traitement préalable. Dans les quatre autres, le matériel entrant dans l'enceinte de travail est sprayé à l'éthanol ou à l'isopropanol stérile ou pelé, c'est-à-dire qu'un emballage de protection, généralement en papier, en plastique ou mixte, est retiré en évitant tout contact avec l'opérateur ou une zone non stérile de l'environnement de travail.

Lors de la préparation à proprement parler, différentes pratiques sont observées pour la désinfection du septum des fioles avant prélèvement. Le site 5 ne le désinfecte pas.
Trois sites désinfectent le septum dans le PSM avec de l'éthanol stérile à l'aide d'un distributeur d'éthanol et de tampons ou de compresses, le temps de contact est en général de quelques secondes. Dans le site 3, le septum n'est pas désinfecté dans le PSM, mais au moment de son transfert par le sas d'entrée. Là, un temps de contact de deux minutes est assuré avant que l'opérateur ne puisse le manipuler à l'intérieur du PSM.
Dans le site 4, les opérateurs procèdent à des échanges de volumes, c'est-à-dire que le volume total des perfusions est exact. Par exemple si le volume de perfusion prescrit est de 250 ml et que la dose de principe actif prescrit représente un volume de 30 ml, alors 30 ml de soluté sont retirés de la poche de perfusion avant l'injection du principe actif. Cette problématique est abordée ici en relation avec le risque de rupture d'asepsie lié à une ponction supplémentaire dans le septum des poches de perfusion.

Les dispositifs médicaux utilisés pour la reconstitution et/ou le prélèvement des solutions de médicaments cytotoxiques sont similaires dans les cinq sites de fabrication : en fonction du volume nominal des fioles et de la compatibilité des principes actifs avec les dispositifs, tous utilisent des aiguilles et des systèmes de transfert. Un site utilise également des prises d'air pour certaines préparations.
Après utilisation, les aiguilles sont toujours recapuchonnées en vue de leur élimination. Dans trois sites elles ne sont désolidarisées du corps de la seringue que dans certaines situations particulières, alors qu'elles le sont systématiquement dans deux autres.
Le site utilisant des prises d'air les retire du septum et les recapuchonne au moment du prélèvement.

Pour diminuer les risques de contamination lors de l'administration, quatre sites équipent les poches de perfusion d'une tubulure purgée avec un soluté compatible. Deux sites remplacent systématiquement le bouchon d'origine par un bouchon étanche. Un site remplace ce bouchon uniquement pour la livraison des médications à des sites externes. Le site 3 ne pose pas de tubulure sur les poches de perfusion.
La fermeture des médications délivrées sous forme de seringue est variable : il peut s'agir d'un bouchon, d’un bouchon inviolable, d'une aiguille ou même d'une petite tubulure si la seringue est utilisée via un pousse-seringue.

4.7.2.2.5. Contrôles de la préparation médicamenteuse

Contrôles "In process"

Tableau 92 : Double-contrôles de la préparation médicamenteuse "In process"

Double contrôle		Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Identité	Principe actif			IG	IG / HO	HO
	Solvant					
	Soluté					HO
Volume	Principe actif			IG	IG / HO	HO
	Solvant				IG / HO	
	Soluté			IG		HO

***IG** : Informatique gravimétrique ; **HO** : Humain optique*

Contrôle du produit fini

Tableau 93 : Contrôle du produit fini

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Paramétrique					
Gravimétrique					
Analytique					
Confrontation étiquette – fiche contrôle/fabrication					
Aucun					

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

Dans deux sites, l'identité et le volume du principe actif sont contrôlés à double par l'opérateur et par un système informatique gravimétrique ou par un autre collaborateur. Dans le site 4 le volume de solvant de reconstitution est contrôlé à double par le même système, et dans le site 3, le volume de soluté de dilution.

Dans le site 5, le niveau de principe actif prélevé est marqué par un trait au feutre indélébile sur la graduation de la seringue. Il est contrôlé par une tierce personne au moment de la libération de la préparation (contrôle post-production).

Deux sites n'effectuent aucun double-contrôle en cours de production car l'opérateur est seul.

Le contrôle du produit fini est gravimétrique dans les deux sites disposant d'un logiciel de préparation assistée par pesée, ainsi que dans le site 1 pesant manuellement la poche, hors ZAC, avant et après injection du principe actif.

4.7.2.2.6. Etiquetage et conditionnement

Etiquetage

Tableau 94 : Modalités d'étiquetage

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Sous flux/dans isolateur					
Hors flux/isolateur					**Préalable**
Par le préparateur en activité					
Par le préparateur logistique					
Moment de l'impression/ rédaction de l'étiquette	**Validation prescription**	**Validation prescription**	**Validation prescription**	**En fin de préparation**	**En fin de préparation**
Etiquetage combiné	**Nouvelles présentations**			**VCR IV Frigo**	
Modèle unique		**IT**	**IT**		

***IT** : Intrathécale ; **VCR IV** : Vincristine par voie intraveineuse*

Informations sur l'étiquette

Tableau 95 : Informations sur l'étiquette

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Nom/Prénom					
Identifiant unique					
Date de naissance					
Nom de l'établissement					
Service					
Prescripteur					
Principe actif/spécialité					
Dose					
Solvant de dilution					
Volume de dilution					
Voie d'administration					
Durée d'administration					
Vitesse d'administration					
Date/heure de préparation/administration					
Date/heure de péremption					
Conditions de stockage					
Mention "Cytotoxique/chimiothérapie"					
Coordonnées de la pharmacie					
N° lot des composants (pa, soluté, DM)				**PA soluté**	
N° de préparation/ordonnancier					
Identité du préparateur					
Datamatrix					

***PA** : Principe actif ; **DM** : Dispositifs médicaux*

Emballage

Tableau 96 : Type d'emballage

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Protection de la lumière	*			*	**N/A**
Gaine scellée					**N/A**
Emballage de protection					**N/A**
Emballage stérile			**IT**	**IT**	**N/A**
Boîte hermétique					**N/A**

IT : Intrathécale ;
** Si le principe actif nécessite une protection de la lumière.*

Dans trois sites le produit fini et son étiquette sont confrontés à la fiche de contrôle, au protocole de fabrication et/ou à la prescription.

L'étiquetage du produit se fait dans le PSM par l'opérateur en activité dans un site et en dehors du PSM par un préparateur en soutien logistique dans un autre. Dans les trois autres sites, l'étiquetage se fait en dehors du PSM par le préparateur en activité. Dans l'un de ces sits, l'étiquette est collée sur la poche de perfusion avant la préparation et complétée manuellement à la fin de la manipulation.

Dans trois sites, l'étiquette est rédigée ou imprimée au moment de la validation de la prescription, alors que dans le site 4, l'impression de l'étiquette est autorisée par le système informatique de contrôle seulement en fin de préparation si le dosage est conforme à la prescription.

Dans le site 5, une étiquette vierge est collée sur la perfusion avant la préparation de la médication.

Un étiquetage combiné est utilisé dans deux sites. Dans l'un, lorsqu'une modification dans la présentation ou dans le mode d'administration doit être transmise (p.ex. s'il faut utiliser une tubulure spéciale ou un filtre particulier), et dans l'autre, toutes les préparations à conserver au réfrigérateur sont signalées par une étiquette supplémentaire "Frigo", et toutes les seringues de vincristine sont étiquetées avec la mention "VCR IV" (Vincristine : à administrer par voie intraveineuse uniquement).

Deux sites utilisent, quant à eux, un modèle d'étiquette réservé aux médicaments à administrer par voie intratécale.

Un certain nombre d'informations essentielles figure sur les étiquettes de tous les sites, à savoir le nom et le prénom du patient, le principe actif ou la spécialité et la dose. Quatre sites mentionnent également sur l'étiquette la date de naissance du patient, le soluté et le volume de dilution, la date ou l'heure de préparation ou d'administration, la date ou l'heure de péremption, les conditions de stockage ou le numéro de préparation/ordonnancier.

Trois sites mentionnent encore le nom de l'établissement, la voie d'administration et qu'il s'agit d'un médicament cytotoxique. Deux sites complètent l'étiquetage par la mention de l'identifiant unique du patient, le service destinataire, la durée d'administration, les cordonnées de la pharmacie et l'identité du préparateur. Enfin, les informations suivantes sont mentionnées chacune sur un seul modèle d'étiquette : la vitesse d'administration (débit), le numéro de lot des composants (pour le principe actif et le soluté). Dans le site 3, les informations de l'étiquette sont également présentées en format Datamatrix[XXV].

[XXV] Code-barres bidimensionnel qui peut être miniaturisé.

L'emballage des préparations médicamenteuses, identique dans deux sites, est composé d'une gaine plastique jaune, scellée sur mesure, offrant simultanément une protection contre la lumière. Dans deux sites, si le principe actif nécessite d'être protégé de la lumière, la préparation est emballée dans une gaine brune ou noire, puis, comme pour les autres médications, scellée dans une gaine composée d'une face en papier et d'une face en plastique.

Deux sites disposent de gaines stériles, composées d'une face en papier et d'une face en plastique, pour le conditionnement des médicaments à administrer par voie intrathécale.

Dans le site 5, les préparations médicamenteuses ne sont pas conditionnées car elles sont administrées aux patients au sein du service.

4.7.2.2.7. Transport

Tableau 97 : Type de transporteur

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Transporteur dédié	**Sites ext. Transport Médicaments**	**Sites ext. Transport médicaments**	**Transport médicaments**	**Transport médicaments**	**N/A**
Personnel infirmier		**Sites int. Aide-inf. du service onco**			**N/A**
Personnel pharmaceutique	**Sites int. Préparateur**				**N/A**

ext : Externe ; **int** : Interne ; **Aide-inf.** : Aide-infirmière ; **onco** : Oncologique

4.7.2.2.8. Traçabilité

Tableau 98 : Traçabilité des paramètres de la médication

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Lot principe actif					
Lot solvant de reconstitution					
Lot solvant de dilution					
Lot contenant final		**Infuseur**	**Infuseur**	**Infuseur**	
Lot(s) dispositif(s) intermédiaire(s)					
Identité préparateur					
Identité contrôleur					
Date/heure de preparation					
Validation pharmaceutique					
Modifications post-validation					

Les paramètres de la préparation tracés par le secteur de fabrication sont nombreux dans quatre sites. En tout temps sont connus pour chaque préparation réalisée : les numéros de lot du principe actif, du solvant de reconstitution et du soluté de dilution le cas échant, les identités du valideur,

du préparateur et du contrôleur, et la date et l'heure de préparation. Les éventuelles modifications effectuées après la validation sont répertoriées. Dans trois sites, le numéro de lot du contenant final, lorsqu'il s'agit d'un infuseur mécanique, est également tracé.

En revanche, dans le site 5, seules les identités du préparateur et du contrôleur sont archivées, ainsi que la date et l'heure de préparation.

4.7.2.2.9. Elimination des déchets

Tableau 99 : Elimination des déchets lors des activités de fabrication

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Matériel d'emballage	**Conv**	**Conv.**	**Conv**	**Conv/Cyto**	**Cyto**
Fioles vides	**Cyto**	**Cyto**	**Cyto**	**Cyto**	**Cyto**
Fioles entamées	**Cyto**	**Cyto**	**Cyto**	**Cyto**	**Cyto**
Solvants de reconstitution/dilution	**Cyto**	**Cyto**	**Cyto**	**Cyto**	
Dispositifs médicaux	**Cyto**	**Cyto**	**Cyto**	**Cyto**	**Cyto**
Aiguilles	**Cyto**	**DT**	**Cyto**	**Cyto**	**Cyto**
Sac à déchets	**Cyto**	**Cyto**	**Cyto**	**Cyto**	**Cyto**
Protocole de fabrication	**Archivé**	**Archivé**	**Archivé**	**Conv**	
Equipement de protection individuelle	**Conv***	**Conv*.**	**Conv**	**Conv***	**Cyto**

***Conv**. : Poubelle conventionnelle ; **Cyto** : Poubelle pour déchets cytotoxiques ; **DT** : Poubelle pour déchets tranchants*

*** Exception : gants portés dans l'enceinte de travail, éliminés dans une poubelle pour cytotoxiques*

En ce qui concerne l'élimination des déchets, les conceptions varient d'un établissement à l'autre.

Le matériel d'emballage des dispositifs médicaux est éliminé dans une poubelle conventionnelle dans quatre sites. Le site 4 distingue cependant le matériel d'emballage ayant transité par l'enceinte de travail et l'élimine dans une poubelle pour déchets cytotoxiques. Dans le site 5, tout le matériel d'emballage est éliminé dans une poubelle pour déchets cytotoxiques.

Les fioles vides ou entamées, les solvants de reconstitution ou de dilution, les dispositifs médicaux ayant servi à la préparation et le sac à déchets sont éliminés dans la poubelle pour déchets cytotoxiques. Les aiguilles sont également éliminées dans une poubelle cytotoxique, mais transitent parfois préalablement par une poubelle pour déchets tranchants.

Le protocole de fabrication est archivé dans trois sites, et jeté dans une poubelle conventionnelle dans le site 4, le protocole étant archivé informatiquement et n'entrant pas dans l'enceinte de travail.

Les éléments jetables de l'équipement de protection individuelle sont jetés dans une poubelle pour déchets conventionnels dans quatre sites, à l'exception des gants portés au moment de la

préparation dans l'enceinte de travail, qui eux sont éliminés dans une poubelle pour déchets cytotoxiques située dans la ZAC. Le site 5 jette l'entier de l'EPI dans une poubelle cytotoxique.

4.7.3. Discussion

Les infrastructures dans lesquelles les médicaments cytotoxiques sont préparés dans les hôpitaux visités ne répondent pas toutes aux normes exigées par les PIC/S. En effet, une salle de classe de propreté D devrait être utilisée pour les préparations administrées sous 24 heures. Dans l'un des deux sites ne remplissant pas ce dernier critère, des infrastructures conformes aux PIC/S ont été construites et nécessitent encore quelques réglages avant d'être mises en service. Quant aux activités de fabrication de l'autre site, elles devraient, à terme, être reprises dans les infrastructures de l'une des quatre pharmacies d'hôpital. Dans ces deux cas, les infrastructures non conformes sont temporaires et, dans l'intermédiaire, les médications préparées dans les environnements non classés sont destinées à une administration immédiate, ce qui laisse supposer que la qualité microbiologique des préparations est satisfaisante. Dans les trois autres pharmacies, les exigences en terme de classes de propreté des locaux, de présence de sas d'accès réservés pour le personnel et le matériel sont respectées. Dans le site 1, où l'entrée et la sortie du matériel s'effectuent par le même sas, le temps de passage de cinq secondes est insuffisant à la fois pour le renouvellement de l'air du sas et pour le temps de contact du désinfectant.

Les équipements des locaux de fabrication et des locaux adjacents varient fortement d'un site à l'autre. D'une manière générale, on peut dire que les équipements de rangement doivent permettre un entreposage sûr des médicaments cytotoxiques et minimiser les risques d'erreur de sélection pour l'ensemble des médicaments et dispositifs utilisés. Les autres équipements sont dépendants de l'organisation du travail. Il faut veiller cependant à limiter au strict minimum le matériel présent dans les ZAC et les PSM.

L'équipement de protection individuelle, adapté à la classe de propreté des locaux dans lesquels il est porté, est globalement conforme aux recommandations. Des matériaux jetables devraient être privilégiés pour les blouses/combinaisons de protection, mais le confort du port des EPI jetables, souvent inférieur aux EPI réutilisables, freine leur utilisation, sans raison objective apparente, principalement dans les grandes institutions.

Des systèmes informatisés de gestion de production existent dans trois sites. Ils permettent d'optimiser de nombreuses étapes de validation et de gestion. Cependant il n'existe en général pas de système dégradé clairement défini en cas de défaillance du système informatisé. Le recours aux protocoles manuscrits standardisés utilisés avant l'implémentation des systèmes informatisés est évoqué, mais ils ne sont pas mis à jour par rapport aux changements de spécialités par exemple, et il n'existe pas de protocoles manuscrits standardisés pour les molécules les plus récentes. Un mode dégradé tel qu'une version simplifiée du logiciel utilisé ou des protocoles manuscrits mis à jour pour toutes les molécules devrait être envisagé. Un mode dégradé devrait également être prévu pour les défaillances des infrastructures et/ou des équipements de production. A noter que le personnel doit être familiarisé à l'utilisation de ces modes dégradés.

Le nombre de préparations effectuées chaque année n'est pas un indicateur très pertinent de l'activité d'un service, mais c'est le seul qui soit facilement disponible et commun à tous les sites. Un meilleur indicateur prendrait en compte la complexité des préparations, et le temps investi par un pharmacien, un préparateur ou un assistant préparateur pour chaque médication. Un tel indicateur a été mis au point par le Northern Cancer Network en Grande-Bretagne et permet de comparer la charge de travail et les ressources en personnel entre différents hôpitaux.[34] L'utilisation d'un outil similaire dans nos institutions offrirait non seulement un moyen de comparaison mais également un outil de gestion performant pour l'attribution de ressources humaines.

En ce qui concerne la réception et la validation pharmaceutique de la prescription médicale, un système informatisé validé permet un gain de temps et de sécurité important car il ne rend plus indispensable le double-contrôle et diminue le risque d'erreur de saisie. La capacité humaine de détection des erreurs, de l'ordre de 85%, variant en fonction du type d'erreur et de la qualification du vérificateur, plaide en faveur de l'automatisation.[35]
Pour ces raisons, l'étape de transcription manuscrite, qu'elle se fasse sur un formulaire pré-guidé ou dans un logiciel informatique, devrait tendre à disparaître. Il en va de même pour l'élaboration du protocole de fabrication.

Les kits de fabrication devraient contenir, dans l'idéal, une préparation pour un patient, voire éventuellement le traitement d'un jour ou d'une cure pour un patient, à la condition que seul un principe actif soit présent dans le PSM à la fois, pour éviter les erreurs de sélection au moment du prélèvement. Le moment de préparation des kits de fabrication dépend de l'organisation du

travail du site. Si la préparation de tous les kits dès réception des prescriptions offre une bonne vision du travail en attente, elle n'est pas à envisager avec un système informatisé qui gère et propose en priorité les reliquats de principe actif, à moins de modifier le contenu du kit au dernier moment. Les kits sont constitués en plusieurs étapes entre la zone de gestion et le PSM. Le lieu d'addition des divers éléments importe peu, mais il faut garder là aussi à l'esprit que le matériel dans les ZAC et les PSM doit être limité au minimum et que l'essentiel du kit devrait donc être constitué en dehors des zones propres.

La classe de propreté au sein de l'environnement de travail doit être maintenue même lors de l'introduction de matériel dans le PSM. Pour ce faire, le matériel doit être désinfecté avant son insertion, ou introduit stérilement par "pelage". Le moment du retrait du "flip-off", l'opercule qui recouvre les fioles, n'a pas été abordé dans le cadre de cet état des lieux, mais il faut l'envisager à l'intérieur du PSM pour limiter les risques de contamination. Par la suite, la désinfection du septum des fioles ou des poches de perfusion au moment du prélèvement est laissée au libre-arbitre de chacun. Le prélèvement lui-même se fait avec des dispositifs conventionnels. Leur élimination doit se faire en tenant compte du risque de contamination de la préparation et de l'environnement lié à la désolidarisation des différentes parties de ces dispositifs. Dans la mesure du possible, ces éléments devraient être jetés d'un bloc.

Pour limiter les risques de contamination au moment de l'administration, quatre sites insèrent une tubulure purgée avec un soluté compatible dans les poches de perfusion. Cette mesure est indispensable à la sécurisation globale du processus d'administration et devrait absolument être implémentée dans le site qui ne le fait pas à ce jour.
La présentation sécurisée de médicaments sous forme de seringue est plus délicate. La pose d'un bouchon sur l'embout de la seringue permet d'éviter les fuites de principe actif durant le transport, mais il n'évite pas le risque de contamination au moment du retrait du bouchon lors de l'administration. Pour les médications ne nécessitant pas obligatoirement d'être administrées sous forme de seringue, il faudrait privilégier les miniperfusions ou, si le volume n'est pas strictement limité, munir les seringues de petites tubulures purgées avec un soluté compatible.

Les contrôles "in process" des préparations médicamenteuses n'existent effectivement que dans les deux institutions équipées d'un logiciel de préparation assistée par pesée. Dans les deux sites où le préparateur est seul il n'y a pas de double-contrôle "in process" de la préparation, alors que c'est précisément dans ces cas que le contrôle d'un système informatisé serait nécessaire, compte

tenu du risque d'erreur de fabrication évalué aux environs de 9%[36]. L'identification gravimétrique du principe actif et du soluté mérite toutefois d'être sécurisé d'avantage encore par la reconnaissance à l'aide d'un code-barres par exemple. En effet, la variabilité intra-lot et inter-lots de la masse des fioles peut poser des problèmes de reconnaissance pondérale par le système informatique. De même, des fioles de principes actifs différents peuvent présenter la même masse.

Les contrôles sur le produit fini sont plus répandus, mais ne permettent pas le même degré de vérification que les contrôles "in process" automatisés et ne sauraient les remplacer compte tenu de la fiabilité du contrôle humain.

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. Le système d'étiquetage le plus sûr semble être celui dans lequel l'étiquette est imprimée une fois que le logiciel d'assistance a validé la conformité de la préparation. Lorsqu'un tel système n'est pas disponible, l'étiquette devrait être collée sur la préparation avant que celle-ci ne quitte le PSM, mais cela nécessite que les étiquettes résistent à la désinfection pour être introduites dans le PSM. Dans plusieurs sites, les informations indiquées sur l'étiquette sont insuffisantes 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 dans un site. Elle devrait obligatoirement figurer sur l'étiquette pour permettre l'identification certaine du patient.
- L'absence de la voie d'administration de la préparation dans deux sites, 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 de deux sites.
- Dans deux sites, l'étiquetage ne mentionne pas le nom de l'établissement dans lequel les médications ont été préparées, ce qui est problématique surtout lorsqu'elles sont destinées à un service externe.
- Les coordonnées de contact de la pharmacie en cas de nécessité sont omises dans quatre sites.

Selon les recommandations, l'emballage des médications cytotoxiques doit être étanche. C'est le cas dans deux sites qui emballent les préparations dans une gaine en plastique scellée à la chaleur. L'inconvénient de cet emballage réside dans le fait que son ouverture nécessite l'emploi de ciseaux, ce qui implique un risque important de coupure, non pas tellement de la poche de perfusion, qui est rigide dans trois institutions, mais dans la tubulure. Dans deux institutions, les préparations sont conditionnées dans une gaine composée d'une face en plastique et d'une face en papier, qui n'est pas réellement étanche mais dont l'ouverture ne nécessite pas l'utilisation d'un outil tranchant. Un emballage de type Ziploc®, avec une fermeture zippée, représenterait une alternative combinant ces deux qualités.
Si l'emballage secondaire de la préparation est étanche, l'utilisation d'une caisse de transport hermétique, ne paraît pas indispensable, contrairement à ce qui est recommandé par l'ISOPP, d'autant plus que ce type de caisse n'est pas facile à obtenir dans le commerce pour les volumes transportés.

La traçabilité des paramètres des médications préparées est très similaire dans quatre sites. Seuls les numéros de lot des dispositifs médicaux intermédiaires et des contenants finaux n'y sont pas tracés. Dans le site 5 en revanche, la traçabilité est clairement insuffisante, puisqu'aucun paramètre de la médication n'est tracé, et que seules les identités du préparateur et du contrôleur et la date de préparation sons enregistrées.

Une partie du matériel d'emballage des médicaments cytotoxiques est éliminée dans des poubelles conventionnelles, alors que si l'on considère qu'il est effectivement contaminé, ce dernier devrait être jeté dans une poubelle pour déchets cytotoxiques.

4.8. Transport

4.8.1. Recommandations

Le conditionnement de transport doit garantir qu'aucune rupture ne puisse survenir, que l'emballage primaire ne puisse être contaminé par des microorganismes ou d'autres particules, et que d'éventuelles traces de cytotoxiques sur l'emballage primaire ne puissent contaminer l'équipement de transport et présenter un danger pour le récipiendaire de la livraison.

Le conditionnement de transport devrait inclure :

- *un emballage étanche de l'emballage primaire*
- *une protection contre les impacts*
- *un contenant externe*

Pour augmenter encore la sécurité en cas de fuite, le fond des contenants de transport peuvent être recouverts d'un champ absorbant.

Les livraisons doivent être identifiées de façon univoque, par un logo voyant accompagné d'un texte succinct de type "Attention cytostatiques".

En plus de la nature cytotoxique du contenu, les informations suivantes doivent figurer sur le conteneur de transport :

- *l'adresse de livraison*
- *l'expéditeur avec ses coordonnées*
- *les mesures à prendre en cas d'incident*
- *les conditions de stockage*

Les livraisons doivent être transmises directement à un professionnel dans le service destinataire. Aucun détour ne doit être autorisé pendant le transport.

Les délais de livraison doivent être fixés en accord avec toutes les parties.

Le mode de transport des préparations cytotoxiques est libre, toutefois *l'utilisation de systèmes pneumatiques n'est pas recommandée. Si la livraison implique un véhicule, il faut s'assurer que le conteneur de transport ne peut pas tomber. Il est judicieux dans ce cas de prévoir un kit d'urgence, d'une taille raisonnable, mais au minimum de deux paires de gants.*

A noter qu'il n'existe pas de recommandations particulières au port d'un EPI pour le transport des médicaments cytotoxiques.

Un dossier doit être conservé sur toutes les préparations cytotoxiques transportées de la pharmacie vers les différents services concernés. Les détails de ces dossiers doivent comprendre la destination, le contenu du conditionnement, la date et l'heure de la délivrance et l'identité de la personne transportant les objets.

4.8.2. Résultats

Les résultats relatifs aux infrastructures, équipements et activités de transport sont présentés dans les tableaux 100 à 106.

4.8.2.1. Infrastructures et équipements

4.8.2.1.1. Equipement de transport

Tableau 100 : Equipement de transport

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Identifié "cytotoxique"	TS*	TS	TC	TSC	N/A
Fond recouvert d'un champ absorbant					N/A
Adresse de livraison	*	*			N/A
Coordonnées de la pharmacie					N/A

***C** : Comportement à adopter en cas d'incident ; **S** : Sigle ; **T** : Texte ; **N/A** : Non applicable*
** Seulement pour les livraisons destinées à des sites externes*

4.8.2.1.2. Système d'acheminement

Tableau 101 : Système d'acheminement

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Monte-charges/TAC					N/A
Poste pneumatique					N/A
Motorisé	Ext.	Ext.			N/A
Assisté non motorisé	Int.	Int.			N/A

Ext. : Externe ; **Int.** : Interne ; ***N/A** : Non applicable ; **TAC** : Transport automatique de caissettes*

4.8.2.1.3. Equipement de protection individuelle

Tableau 102 : Equipement de protection individuelle pour les activités de transport et fréquence de changement

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Gants		1Q			N/A

***1** : Une paire de gants ; **Q** : Quotidienne ; **N/A** : Non applicable*

4.8.2.1.4. Système informatisé pour la gestion et/ou la traçabilité du transport

Tableau 103 : Système informatisé pour la gestion et/ou la traçabilité du transport

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Système informatisé					**N/A**

***N/A** : Non applicable*

L'emballage des médicaments cytotoxiques et le choix des contenants de transport sont discutés respectivement au paragraphe 4.7.2.2.6. et 4.2.3.

Des caisses de transport sont utilisées pour toutes les livraisons dans trois institutions. Dans un site, les caisses sont utilisées uniquement pour les livraisons hors site.
Dans l'établissement 5, les préparations cytotoxiques ne nécessitent pas de transport.
Dans les quatre sites concernés, les caisses de transport sont identifiées par la mention "cytotoxique" et/ou un symbole.
L'adresse de livraison est spécifiée sur les caisses de transport pour toutes les livraisons dans deux sites. Dans un site, elle est mentionnée seulement pour les US externes de l'hôpital. En interne il n'y a qu'une US destinataire, et c'est un employé de ladite unité qui assure le transport.
Les coordonnées de la pharmacie expéditrice sont mentionnées sur les caisses de transport de trois institutions, que le transport soit effectué en interne ou en externe.
Dans le site 1, ni le destinataire, ni l'expéditeur ne sont indiqués sur les préparations transportées en interne sans caisse de transport par le personnel de la pharmacie. Les livraisons pour les US externes sont conditionnées dans des caisses sur lesquelles figure uniquement le destinataire.
Un résumé du comportement à suivre en cas de fuite est indiqué sur les contenants de transport de deux hôpitaux.

Le système d'acheminement utilisé par les différents transporteurs dépend essentiellement de la distance à parcourir : les livraisons de médicaments destinées aux US externes sont effectuées par camionnette, les livraisons en interne sont effectuées par des remorques électriques, à pied ou même à trottinette selon les institutions. Les différents véhicules ne sont pas réservés au transport des médicaments cytotoxiques et ne sont pas équipés de kits d'urgence.

Dans un site, le transporteur se munit de gants de protection en nitrile.

Aucun transporteur ne dispose d'un système informatisé pour l'organisation et la traçabilité de ses activités.

4.8.2.2. Activités

4.8.2.2.1. Conditions de transport

Tableau 104 : Conditions de transport

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Délai de livraison	**Int : 1h***	**Int. : 1h***	**Départ chaque heure**	**Non défini**	**N/A**
Chaîne du froid possible				**	**N/A**

h *: Heure* ***; Int*** *: Interne ;* ***N/A*** *: Non applicable*
** Délai à partir de la confirmation du traitement*
*** Actuellement nécessaire seulement pour une médication d'essai clinique*

4.8.2.2.2. Livraison

Tableau 105 : Transmission de la livraison

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Remise en main propre					**N/A**
Dépôt + contact verbal		*			**N/A**

N/A *: Non applicable ;*
** Le livreur est un employé de l'unité de soins*

4.8.2.2.3. Traçabilité

Tableau 106 : Traçabilité des livraisons

	Site 1	Site 2	Site 3	Site 4	Site 5
Contenu d'une livraison				**N**	**N/A**
Expéditeur			**IH**	**SH**	**N/A**
Destinataire			**S**	**SH**	**N/A**
Identité du transporteur					**N/A**

H *: Heure départ/arrivée ;* ***I*** *: Individu ;* ***N*** *: Nombre de préparations ;* ***S*** *: Service ;* ***N/A*** *: Non applicable*

En terme de délai de livraison, les accords entre la pharmacie et les US sont très variables. Dans deux institutions, le personnel de la pharmacie ou de l'US assure le transport et le délai est fixé à une heure entre la confirmation de la médication par l'unité de soins et sa livraison. Deux institutions disposent de transporteurs professionnels. Dans l'une, les transports sont organisés à heure fixe, deux fois par heure entre 7h00 et 16h45 et suivent un parcours prédéfini. Le délai de livraison dépend de la localisation de l'US de destination sur le parcours. Dans l'autre institution, le transport se fait sur appel. Le délai pour la prise en charge de la livraison après l'appel est

limité à quinze minutes; à cela s'ajoute le temps nécessaire pour parcourir à pied le trajet menant aux différentes US destinataires.
Un établissement effectue des livraisons en routine vers des US externes, les départs sont organisés à heures fixes et le délai de livraison est fonction de l'éloignement du site destinataire et de la circulation.
La livraison en chaîne du froid est proposée par un établissement seulement. Dans un autre établissement, la livraison en chaîne du froid est assurée pour les médications d'un essai clinique particulier uniquement.

A l'arrivée dans l'US, les transporteurs de tous les établissements déposent la médication et avertissent en principe oralement un membre du personnel soignant.

Le degré de traçabilité des livraisons effectuées varie d'une institution à l'autre.
Seuls deux hôpitaux tracent les livraisons. Dans l'un, le nombre de préparations transportées lors d'une livraison est tracé, alors que dans l'autre c'est le nombre de caisses d'une livraison qui l'est (mais pas le nombre de préparations que ces caisses contiennent).
L'expéditeur est tracé par l'identité de la personne expédiant dans l'un, et par le "service expéditeur" (pharmacie) dans l'autre.
Les deux hôpitaux tracent l'heure de départ, ou plus exactement l'heure de l'appel au transporteur dans un cas et l'heure de dépôt de la préparation dans l'autre cas, puisque les heures de départ sont prédéfinies.
Le service destinataire, ainsi que l'identité du transporteur sont tracés dans les deux institutions.
L'heure d'arrivée est tracée dans l'un des deux hôpitaux seulement.
A noter que les détails de la livraison sont tracés par les transporteurs dans une institution, et par la pharmacie dans l'autre.

4.8.3. Discussion

L'utilisation de caisses de transport réservées aux médicaments cytotoxiques entre la pharmacie et l'unité de soins assure la protection de la préparation médicamenteuse et évite la propagation de la contamination en cas de fuite. Elle permet également une identification aisée de la nature de la livraison.
Sauf s'il n'y a qu'une seule unité de soins destinataire et que le personnel du service expéditeur ou destinataire effectue le transport, le destinataire et l'expéditeur de la livraison doivent être

indiqués sur la caisse de transport. Des instructions courtes pour la prise en charge d'une fuite sur toutes les caisses de transport peuvent s'avérer utiles.
Bien entendu, l'idéal en matière de livraison des médicaments cytotoxiques est de disposer d'un transporteur professionnel entièrement dédié à cette tâche, ce qui n'est le cas d'aucun des hôpitaux visités. Le système optimal dépend de la taille de l'hôpital. Dans les petites structures, un transport assuré par une aide de soins du service destinataire paraît confortable pour la pharmacie. Dans les plus grandes structures, le système dans lequel le transporteur effectue une livraison sur appel paraît avantageux par sa souplesse : en cas d'urgence, le parcours de livraison peut être adapté pour limiter le temps d'attente d'une unité de soins, ce qui n'est pas possible dans le système à heures de départ fixes avec un parcours prédéfini.

Le port d'un EPI n'est pas recommandé par l'ISOPP pour le transport des médicaments cytotoxiques. Dans un site, un employé porte des gants pour cette activité. Toutefois, la fréquence de changement de cet EPI (une fois par jour) n'est pas adaptée au but visé, à savoir limiter les risques de contamination du personnel et des surfaces, ces gants étant mis, ôtés et rangés dans la poche de l'employé plusieurs fois par jour.

La traçabilité des livraisons de médicaments cytotoxiques est clairement insuffisante dans les quatre hôpitaux. Si un certain nombre de paramètres sont tracés dans deux hôpitaux, le contenu exact des livraisons n'est jamais tracé. Un système d'information accessible au personnel de la pharmacie, des transports et des unités de soins devrait assurer en continu la traçabilité des médications.

4.9. Réception – Entreposage

4.9.1. Recommandations

Il est recommandé d'entreposer les médicaments cytotoxiques sur des tablettes réservées et identifiées "cytotoxique" dans les unités de rangement et dans les réfrigérateurs. Les systèmes de rangements par patients devraient être entretenus périodiquement.

4.9.2. Résultats

Les résultats relatifs aux infrastructures, équipements et activités de réception et d'entreposage sont présentés dans les tableaux 107 à 110.

4.9.2.1. Infrastructures et équipements

4.9.2.1.1. Salle/zone de réception

Tableau 107 : Infrastructures pour les activités de réception

	Site 1	Site 2	Site 3		Site 4		Site 5
			A	B	A	B	
Salle/zone de réception							
Plan de travail dédié							

4.9.2.1.2. Salle/zone d'entreposage

Tableau 108 : Infrastructures pour les activités d'entreposage

	Site 1	Site 2	Site 3		Site 4		Site 5
			A	B	A	B	
Salle/zone d'entreposage	*	*					*
Etagère/armoire dédiée							
Réfrigérateur dédié			**	**	**	**	
Entreposage dans l'équipement de transport							
Entreposage sur un champ absorbant							
Entreposage dans un autre contenant							
Entreposage par			P	P	ND	P	

***ND** : Non défini ; **P** : Patient*
** Entreposage de courte durée : service ambulatoire, seuls les traitements du jour sont préparés*
*** Equipement non dédié*

Comme mentionné dans le chapitre 4.8. "Transport", l'US est avertie oralement par le transporteur de l'arrivée d'une préparation médicamenteuse cytotoxique. Ce dernier la dépose sur un plan de travail plus ou moins dédié dans la pharmacie d'US ou sur le "desk" de l'unité. Lorsqu'il n'y a pas de zone de réception à proprement parler, la livraison est déposée sur le plan de travail le plus proche du fauteuil du patient concerné, ou alors "là où le transporteur trouve de la place".

Dans cinq des sept US visitées sont accueillis exclusivement des patients pour l'administration de traitements en ambulatoire. Trois de ces cinq US n'entreposent pas de préparations médicamenteuses puisqu'elles sont commandées au secteur de fabrication seulement à l'arrivée du patient, pour une administration immédiate.

Dans quatre US, dont deux qui administrent des traitements aux patients hospitalisés, l'entreposage des préparations médicamenteuses pendant plusieurs jours, en fonction de leur stabilité, est fréquente et nécessite une infrastructure appropriée. Deux unités les entreposent dans une étagère de "mangeoires", un étage étant réservé à un patient, une dans les caisses ayant servi au transport, également rangées par patient, et la dernière les entrepose toutes dans une grande caisse de transport. Les préparations nécessitant d'être conservées au frigo sont entreposées, sans caisse, dans un réfrigérateur qui n'est pas réservé à cet usage.

4.9.2.2. Activités

4.9.2.2.1. Personnes autorisées à réceptionner/entreposer

Tableau 109 : Personnes autorisées à réceptionner/entreposer les livraisons

	Site 1	Site 2	Site 3		Site 4		Site 5
			A	B	A	B	
Infirmier/ère	■	■	■	■	■	■	■
Aide-soignante						■	
Secrétaire de desk						■	

4.9.2.2.2. Double-contrôle du contenu de la livraison

Tableau 110 : Double-contrôle du contenu de la livraison

	Site 1	Site 2	Site 3		Site 4		Site 5
			A	B	A	B	
Check-list		■	■	■			
Identité du patient (en 3 points)	■	■	■	■	■	*	■
Conditions de stockage			■	■	■	*	
Principe actif/spécialité	■	■	■	■	■		■
Dosage	■	■	■	■	■		■
Soluté de perfusion (identité et volume)		■			■		■
Péremption vs. administration			■	■	■		■
Temps d'administration					■		
Voie d'administration		■	■	■			
Concordance préparation – plan de ttt	■	■	■	■	■		■
Contrôle documenté	■	■	■	■	■		■

***ttt** : Traitement*
** Pas de double-contrôle*

Le personnel infirmier est habilité à réceptionner et entreposer les préparations médicamenteuses dans toutes les US visitées. Dans l'une, une aide-soignante ou la secrétaire de desk sont également autorisées à effectuer ces tâches.

En fonction de l'organisation du travail dans l'US, un certain nombre de paramètres sont contrôlés au moment de la réception de la médication. Pour certaines unités l'essentiel du contrôle s'effectue à ce moment-là, alors que pour d'autres, c'est au moment de l'administration que la majorité des contrôles sont réalisés.
Pour permettre une comparaison globale des contrôles effectués sur une préparation médicamenteuse avant son administration, ce point est abordé au paragraphe 4.10.2.2.2.
Un seul paramètre est validé à ce stade par toutes les US : il s'agit de l'identité en trois points du patient, à savoir le nom, le prénom et la date de naissance.

4.9.3. Discussion

Tous les types d'entreposage des préparations médicamenteuses cytotoxiques adoptés par les unités de soins présentent des avantages et des inconvénients.
L'avantage du rangement dans les caisses de transport réside dans le fait qu'elles sont identifiées par la mention "cytotoxique". Elles offrent cependant une faible vision d'ensemble des médications en attente et occupent un espace important. L'entreposage de toutes les médications

dans une seule grande caisse de transport est peu volumineux, mais implique un risque accru d'erreur de sélection et un risque de propagation de la contamination aux médications des autres patients en cas de fuite.

Le rangement dans des étagères de mangeoires permet une bonne vision d'ensemble des traitements en attente dans un espace raisonnable, tout en limitant le risque de propagation de la contamination en cas de fuite. Cette dernière option paraît optimale pour autant que les étagères soient identifiées par un sigle "cytotoxique", avec une mangeoire dédiée à un patient.

La problématique de l'entreposage des préparations dans le frigo de l'US est plus complexe, dans la mesure où le réfrigérateur est destiné au stockage de tous les médicaments, cytotoxiques ou non, et qu'il est en général de petite taille. Dans l'idéal, un tiroir ou une étagère du frigo devrait être réservé à l'entreposage des préparations.

4.10. Administration – Surveillance

4.10.1. Recommandations

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

Les infirmières peuvent être exposées au médicament cytotoxique commercial ou à une dilution de ce produit. Si les poches ou les seringues préparées dans la pharmacie sont contaminées sur leur surface extérieure, les infirmières peuvent entrer en contact avec le médicament cytotoxique pur. Au cours de la connexion/déconnexion de la poche ou de la seringue au dispositif d'administration, les infirmières peuvent entrer en contact avec les produits dilués, préparés dans la pharmacie. La procédure de déconnexion exposant les infirmières à un risque, un dispositif de confinement devra de préférence être utilisé pour l'administration. Les tubulures ne doivent jamais être retirées d'une poche de perfusion intraveineuse contenant un médicament cytotoxique. De même, les tubulures ne doivent pas être déconnectées au niveau des autres points de jonction du système jusqu'à ce qu'elles aient été soigneusement rincées avec une solution non toxique. Dans la mesure du possible, la poche et les tubulures doivent être retirées sans être endommagées.

Lorsque cela est possible, des systèmes clos pour administration injectable doivent être utilisés. L'emploi de poches munies d'un scellement de sécurité, de tubulures de perfusion prérincées intégrées et des dispositifs spéciaux pour les injections en bolus, doit également être envisagé. Si les systèmes clos ne peuvent pas être utilisés, les infirmières doivent se protéger à l'aide d'EPI, notamment des blouses en matériaux imperméables, des gants et en cas d'incident, des masques (P2) et des lunettes.

La définition du NIOSH d'un dispositif de transfert de médicament en système clos peut également être appliquée à l'administration des médicaments dangereux :

> *Dispositif d'administration clos : dispositif d'administration de médicaments qui empêche mécaniquement le transfert de contaminants environnementaux dans le système et la fuite de médicaments dangereux ou de vapeurs hors du système.*

Le fabricant de dispositifs d'administration spéciaux doit clairement indiquer à quelles voies d'administration le dispositif est destiné et à quelles étapes du processus d'administration le terme "clos" s'applique.

Chaque établissement doit développer une politique destinée à définir la procédure à suivre en cas d'extravasation de cytotoxiques vésicants. Cette politique nécessitera la contribution du personnel de la pharmacie, médical et infirmier. La littérature médicale et pharmaceutique doit être consultée et une décision de consensus doit être prise sur les substances utilisées pour traiter les cas d'extravasation. Une liste des cytotoxiques doit être tenue à jour par la pharmacie, et ces informations doivent figurer sur tous les mélanges préparés par la pharmacie. Il peut être envisagé de mettre à la disposition du personnel des kits d'extravasation et des kits d'anaphylaxie dans les zones où une chimiothérapie peut être administrée afin d'accélérer l'instauration du traitement. Tout kit de ce type doit contenir des instructions écrites pour le traitement de la zone touchée et l'utilisation de tout antidote spécifique contenu dans le kit.

Les fluides corporels provenant des patients recevant une chimiothérapie peuvent contenir des traces de médicaments cytotoxiques et de leurs métabolites actifs. Des précautions doivent être prises pendant une durée de sept jours après le traitement, dans la mesure où il a été établi que la majorité des médicaments cytotoxiques étaient excrétés pendant cette durée. Tout le personnel soignant, y compris la famille, doit être informé des risques liés à la manipulation des excréta contaminés. Des gants, un masque et une combinaison non perméable doivent être portés pendant une durée maximale de sept jours lors de la manipulation des excréta des patients ayant subi une chimiothérapie. Les EPI doivent également être portés lors du nettoyage des sanitaires. Un masque facial doit être porté en cas de risque d'éclaboussures. L'EPI doit être traité et éliminé de la même manière qu'un déchet contaminé.

Des éléments jetables, notamment des bassins hygiéniques et les cantines urinaires, doivent être préférés aux produits réutilisables. Les produits réutilisables doivent être rincés deux fois après utilisation.

Lorsque cela est possible, des toilettes doivent être réservées à l'usage des patients traités par chimiothérapie. Afin de réduire ou d'éliminer le risque d'éclaboussure, il doit être indiqué aux hommes de s'asseoir pour uriner.

4.10.2. Résultats

Les résultats relatifs aux infrastructures, équipements et activités d'administration et de surveillance sont présentés dans les tableaux 111 à 128.

4.10.2.1. Infrastructures et équipements

4.10.2.1.1. Infrastructures

<u>Tableau 111</u> : Infrastructures pour les activités d'administration et de surveillance

	Site 1	Site 2	Site 3		Site 4		Site 5
			A	B	A	B	
Salle d'administration des traitements							
- Gradient de pression							
- Taux de renouvellement d'air							
- Matériaux et surface faciles d'entretien							
Chambres							
- Gradient de pression							
- Taux de renouvellement d'air						**10/h**	
- Matériaux et surface faciles d'entretien							
Toilettes réservées	**Pers Pat**	**Pers Pat**	**Pers Pat**		**Pers Pat Vis**	**Pers Pat Vis**	**Pers Pat**
- Dispositif anti-éclaboussures							
- Revêtement des sols	**Car.**	**Lino.**	**Car.**		**Lino.**	**Car.**	**Lino.**

Pers *: Personnel ;* ***Pat*** *: Patients ;* ***Vis*** *: Visiteurs*
Lino*. : Linoléum ;* ***Car.*** *: Carrelage*

Les infrastructures dédiées à l'administration des traitements chimiothérapeutiques dépendent essentiellement du mode d'hospitalisation des patients.

Les US dispensant des soins au sein d'unités oncologiques ambulatoires disposent de salles d'administration de traitements, équipées de fauteuils et parfois de lits. Ce type d'infrastructure se retrouve dans tous les hôpitaux visités.

Les hôpitaux dispensant des soins oncologiques dans une unité d'hospitalisation disposent de chambres pour les patients. De telles chambres existent dans deux des hôpitaux visités.

L'un des services dispose de chambres dont le taux de renouvellement d'air, de 10 fois par heure, est supérieur au reste de l'hôpital.

Les salles d'administration et les chambres sont aménagées avec des matériaux et des surfaces faciles d'entretien, permettant ainsi un nettoyage optimal.

Les cinq structures disposent de toilettes réservées pour le personnel et d'autres réservées à l'usage des patients. Le revêtement du sol des toilettes réservées aux patients est en carrelage dans quatre US, et en linoléum dans trois US.

Deux US seulement, disposent de toilettes réservées aux visiteurs au sein de l'unité.

4.10.2.1.2. Equipements

Equipement de protection individuelle

<u>Tableau 112</u> : Equipement de protection individuelle pour les activités d'administration et de surveillance

		Site 1			Site 2			Site 3						Site 4						Site 5		
								A			B			A			B					
		Admin. usuelle	Admin. particulière	Manip excréta	Admin. usuelle	Admin. particulière	Manip excréta	Admin. usuelle	Admin. particulière	Manip excréta	Admin. usuelle	Admin. particulière	Manip excréta	Admin. usuelle	Admin. particulière	Manip excréta	Admin. usuelle	Admin. particulière	Manip excréta	Admin. usuelle	Admin. particulière	Manip excréta
Tête	Charlotte																					
	Cagoule																					
	Capuchon																					
	Masque chirurgical				*																	
	Masque P2/P3																					
	Lunettes																					
	Ecran facial																					
Corps	Blouse/Pantalon MF																					
	- Matériau																					
	- Usage unique																					
	- Stérilisable																					
	Combinaison																					
	- Matériau																					
	- Usage unique																					
	- Stérilisable																					
	Vêtement journalier																					
	- Matériau	C		C	C		C	C		C	C		C	C	C	C	C	C	C	C		
Bras/mains	Manchons																					
	Gants																					
	- 1 paire				N			L												V		
	- 2 paires	V												V	V	V	V*	V	V			
	Gants de nettoyage																					
Pieds	Surchaussures																					
	Surbottes - guêtres																					
	Sabots																					
	Chaussettes																					

Admin. *: Administration*
MF *: Microfibre ;* ***C*** *: Coton ;* ***L*** *: Latex ;* ***N*** *: Nitrile ;* ***V*** *: Vinyle ;*
V* *: Deux paires de gants en vinyle seulement lors du retrait de la perfusion*
*** *Masque chirurgical avec visière pour l'administration des seringues*

Dans les unités de soins ambulatoires sont essentiellement réalisées des administrations usuelles, c'est à dire des perfusions ou des injections intraveineuses directes. Pour ce type d'administration, le personnel de soins se munit, en plus de la tenue journalière en coton classique, d'une ou de deux paires de gants. Le port d'un masque chirurgical est recommandé dans une US, mais dans la pratique il est n'est jamais porté. Dans une US ambulatoire, les infirmières portent un masque avec visière lors de l'administration de médicaments présentés sous forme de seringue, ce qui est rare, l'essentiel des préparations leur étant livrées en poches de perfusion.

Dans les US d'hospitalisation, voire très exceptionnellement dans les ambulatoires, des administrations plus particulières telles que des injections intravésicales ou intrapleurales sont réalisées. Elles nécessitent un équipement de protection individuelle plus conséquent. Il est constitué, en plus des gants, d'une blouse en microfibre à usage unique dans un site ou d'un masque chirurgical dans un autre.

La manipulation des excréta nécessite également le port d'un EPI. Ce type de manipulation est rare dans les unités de traitement ambulatoire. Le cas échéant, le personnel se munit d'une ou de deux paires de gants, et dans un service cet EPI est complété par le port d'un masque chirurgical et d'une blouse en microfibre à usage unique. Dans les US d'hospitalisation, où la manipulation des excréta est courante, le personnel porte deux paires de gants.

Planification des administrations

Tableau 113 : Planification des administrations

	Site 1	Site 2	Site 3		Site 4		Site 5
			A	B	A	B	
Logiciel							-
Planning manuel	**Agenda**	**Agenda électronique**	**Agenda électronique**		**E**		-

***E** : Microsoft Excel® ; - : Information non communiquée*

La planification des administrations est gérée par le personnel de soins. Dans la plupart des US, un planning manuel, sous forme d'agenda (papier), d'agenda électronique ou de tableau Microsoft Excel®, est tenu à jour à partir du logiciel de prescription informatisée ou de l'agenda des consultations médicales.

Dispositifs d'administration

Administration

Tableau 114 : Modalités d'administration

	Site 1	Site 2	Site 3		Site 4		Site 5
			A	B	A	B	
Procédures/Instructions/Protocoles	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]
Dispositifs d'administration particuliers aux cytotoxiques		[redacted]					
Dispositifs d'administration dits clos							

Surveillance

Tableau 115 : Modalités de surveillance

	Site 1	Site 2	Site 3		Site 4		Site 5
			A	B	A	B	
Procédures/Instructions/Protocoles	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]

L'administration des médicaments à proprement parler est réglée par des procédures et des instructions de travail dans tous les établissements. Les procédures de travail visent à limiter l'exposition des manipulateurs, des patients et de l'environnement aux agents chimiothérapeutiques. En plus des procédures de travail, l'une des US utilise un dispositif d'administration particulier aux médicaments cytotoxiques (Figure 9). Il permet d'administrer successivement jusqu'à quatre préparations médicamenteuses, sans perte de dose liée au résidu de solution médicamenteuse dans la tubulure, grâce à un système de rinçage intégré, rendant la déconnexion des tubulures superflue.

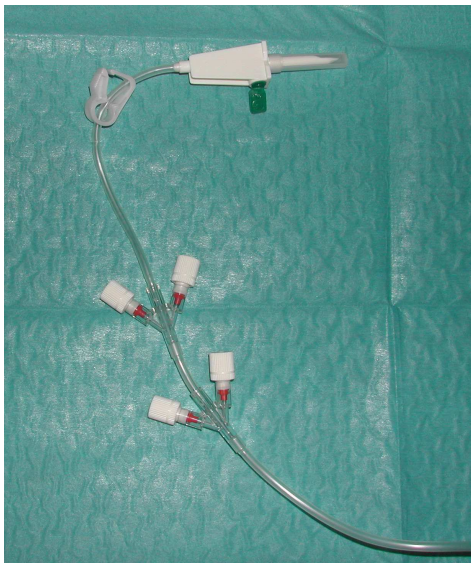


Figure 9 : Set d'administration du site 2

Aucune unité de soins ne travaille avec un dispositif d'administration dit clos, ou de confinement, comme recommandé par l'ISOPP.

Les surveillances à effectuer avant, pendant et après l'administration sont également fixées dans des procédures et des instructions de travail.

Equipement pour la gestion des déchets

Tableau 116 : Inventaire et caractéristiques des équipements pour la gestion des déchets

	Site 1	Site 2	Site 3		Site 4		Site 5
			A	B	A	B	
Poubelle conventionnelle							
Poubelle cytotoxique	(C)	C	C		C	C	CP
Poubelle pour déchets tranchants						*	
Poubelle papier/carton							

***C** : Couvercle ; **P** : Ouverture à pédale*
** : Pas utilisé pour les médicaments cytotoxiques*

Pour la gestion des déchets occasionnés par l'administration des médicaments cytotoxiques, les US disposent de poubelles conventionnelles, de poubelles pour déchets cytotoxiques avec couvercle, et de poubelles pour déchets tranchants. Avec les poubelles "cytotoxiques" dont les couvercles nécessitent une ouverture manuelle, le risque de contamination du couvercle et de l'extérieur du conteneur est important lors de leur ouverture avec des gants potentiellement contaminés. D'autre part, le couvercle étant posé à côté de la poubelle dans plusieurs unités, les déchets contaminés restent au contact de l'air. Le couvercle de la poubelle du site 2 est muni d'une petite ouverture en son centre, afin de limiter la dispersion des aérosols contaminés provoqués par l'appel d'air au moment de l'ouverture du couvercle entier. Le couvercle de la poubelle du site 5 est ouvert au moyen d'une pédale.

4.10.2.2. Activités

4.10.2.2.1. Equipement de protection individuelle

<u>Tableau 117</u> : Equipement de protection individuelle lors d'une administration usuelle

Administration usuelle		S 1			S 2			S 3						S 4						S 5		
Port et fréquence de changement de l'EPI								A			B			A			B					
		P	D	F	P	D	F	P	D	F	P	D	F	P	D	F	P	D	F	P	D	F
Tête	Charlotte																					
	Cagoule																					
	Capuchon																					
	Masque chirurgical				*T	*T	Cq															
	Masque P2/P3																					
	Lunettes																					
	Ecran facial																					
Corps	Blouse microfibre																					
	Combinaison																					
	Vêtement journalier																					
Bras/mains	Manchons																					
	Gants																					
	- 1 paire	Ph	T	Cq	T	T	Cq	T	T	Cq	T	T	Cq	L	L	Cq	L	L	Cq	T	T	Cq
	- 2 paires	Ph	T	Cq										L	L	Cq						
	Gants nettoyage																					
Pieds	Surchaussures																					
	Surbottes																					
	Sabots																					
	Chaussettes																					

***EPI** : Equipement de protection individuelle ; **S** : Site ; **P** : pose ; **D** : Dépose ; **F** : Fréquence de changement*
Cq** : Lors de chaque administration/manipulation ; **Ph** : Pharmacie d'étage d'US ; **L** : Au lit du patient **;
***T** : Salle d'administration du traitement ;*
** Masque chirurgical avec visière pour l'administration des seringues*

<u>Tableau 118</u> : Equipement de protection individuelle lors d'une administration particulière

Admin. particulière		S 1			S 2			S 3						S 4						S 5		
Port et fréquence de changement de l'EPI								A			B			A			B					
		P	D	F	P	D	F	P	D	F	P	D	F	P	D	F	P	D	F	P	D	F
Tête	Charlotte																					
	Cagoule																					
	Capuchon																					
	Masque chirurgical																L	L	Cq			
	Masque P2/P3																					
	Lunettes																					
	Ecran facial																					
Corps	Blouse microfibre																					
	Combinaison																					
	Vêtement journalier																					
Bras/mains	Manchons																					
	Gants																					
	- 1 paire																L	L	Cq			
	- 2 paires																					
	Gants nettoyage																					
Pieds	Surchaussures																					
	Surbottes																					
	Sabots																					
	Chaussettes																					

EPI : *Equipement de protection individuelle ;* ***S*** *: Site ;* ***P*** *: Pose ;* ***D*** *: Dépose ;* ***F*** *: Fréquence de changement*
L *: Au lit du patient ;* ***Cq*** *: Lors de chaque administration/manipulation*

<u>Tableau 119</u> : Equipement de protection individuelle lors de la manipulation des excréta

Manipulation des excréta		S 1		S 2		S 3				S 4				S 5	
Port et fréquence de changement de l'EPI						A		B		A		B			
		Pt	F	Pt	F	Pt	F	Pt	F	Pt	F	Pt	F	Pt	F
Tête	Charlotte														
	Cagoule														
	Capuchon														
	Masque chirurgical			*	Cq										
	Masque P2/P3														
	Lunettes														
	Ecran facial														
Corps	Blouse microfibre				Cq										
	Combinaison														
	Vêtement journalier														
Bras/mains	Manchons														
	Gants														
	- 1 paire												Cq		
	- 2 paires				Cq						Cq				
	Gants nettoyage														
Pieds	Surchaussures														
	Surbottes														
	Sabots														
	Chaussettes														

EPI : *Equipement de protection individuelle ;* ***S*** *: Site ;* ***Pt*** *: Port ;* ***F*** *: Fréquence de changement*
Cq *: Lors de chaque administration/manipulation*
** Masque chirurgical avec visière pour l'administration des seringues*

Au moment même de l'administration, le personnel doit se protéger du contact avec la préparation médicamenteuse. Pour ce faire, il utilise une paire de gants comme EPI principal. Ils sont mis avant l'entrée dans la salle d'administration dans une US et au lit, ou au fauteuil du patient dans six US. Ils sont en revanche toujours ôtés au lit/fauteuil du patient. De nouveaux gants sont utilisés pour chaque administration. Dans le site préconisant l'utilisation d'un masque pour l'administration des médications en seringues, celui-ci est mis et ôté au fauteuil du patient. Il est jeté après chaque utilisation.

Pour la manipulation des excréta qui, comme cela a déjà été mentionné, est une activité rare dans les US ambulatoires, les gants, le masque ou la blouse de protection le cas échéant, sont changés lors de chaque manipulation.

4.10.2.2.2. Contrôle de la préparation médicamenteuse

<u>Tableau 120</u> : Contrôle de la préparation médicamenteuse

				Check-list	Identité du patient (en 3 points)	Intégrité de la préparation	Conditions de stockage	Principe actif/spécialité	Dosage	Soluté de perfusion	Péremption vs. administration	Durée d'administration	Débit	Voie d'administration	Concordance préparation – plan ttt
Site 1		Réc.	C												
			D		T			T	T						T
		Adm.	C												
			D					T	T						
Site 2		Réc.	C												
			D	✓	T			T	T	T				T	T
		Adm.	C		T	T		T	T	T	T			T	
			D												
Site 3	A	Réc.	C												
			D	✓	T		T	T	T		T			T	T
		Adm.	C		T		T	T	T		T	T	T	T	
			D												
	B	Réc.	C												
			D	✓	T		T	T	T		T			T	T
		Adm.	C		T		T	T	T		T	T	T	T	
			D												
Site 4	A	Réc.	C												
			D		T		T	T	T	T	T	T		T	T
		Adm.	C												
			D												
	B	Réc.	C												
			D												
		Adm.	C												
			D												
Site 5		Réc.	C		T			T	T	T	T				T
			D												
		Adm.	C		T			T	T	T				T	
			D		T			T	T	T				T	

Adm. : *Administration* ***; Réc. :*** *Réception*
C *: Contrôle ;* ***D*** *: Double-contrôle ;* ***T*** *: Contrôle tracé*

Le contrôle des préparations médicamenteuses est effectué à l'aide d'une check-list dans deux institutions regroupant trois des US visitées.

En fonction de l'organisation du travail dans les différentes unités de soins, des contrôles peuvent être effectués au moment de la réception des préparations et/ou juste avant l'administration, l'essentiel étant que le contrôle soit réalisé. A noter cependant que dans les unités ambulatoires recevant le traitement d'un patient juste avant l'administration, ces deux contrôles tendent à se fondre en un seul.

Un contrôle global de la concordance entre la préparation et le plan de traitement est effectué dans tous les sites.

L'identité du patient pour lequel un traitement a été préparé fait l'objet d'un double-contrôle dans six US. Une seule réalise un contrôle unique.

Trois unités mentionnent contrôler formellement l'intégrité de la préparation. Cependant, une éventuelle fuite étant aisément identifiable, ce critère est probablement implicitement contrôlé dans toutes les US.

Le respect des conditions de stockage des préparations n'est contrôlé que dans les quatre unités des deux établissements qui reçoivent les traitements des patients à l'avance et qui sont amenés, de ce fait, à les entreposer.

Le principe actif et la dose font l'objet d'un double-contrôle dans les sept US.

Le soluté de perfusion est contrôlé dans quatre unités.

La date ou l'heure de péremption par rapport à la date ou l'heure d'administration est vérifiée dans quatre US.

Seuls trois US précisent contrôler formellement la durée d'administration et le débit de la préparation, mais ces contrôles sont probablement effectués par toutes les unités car ces informations sont nécessaires à une administration correcte.

La voie d'administration, en revanche, est contrôlée dans toutes les US.

4.10.2.2.3. Conditions d'administration

<u>Tableau 121</u> : Conditions d'administration

	Site 1	Site 2	Site 3		Site 4		Site 5
			A	B	A	B	
Champ absorbant sous le site d'injection							-
Matériel pour collecter les déchets							-
- Poubelle conventionnelle							-
- Poubelle "cytotoxiques"		*			**		-
- Poubelle déchets tranchants							-
- Poubelle papier							-

- : Information non communiquée
** Poubelle "cytotoxiques" sur roulettes, mais elle n'est pas toujours approchée vers le patient*
*** Sachet pour déchets cytotoxiques, jeté dans une poubelle pour déchets cytotoxiques à l'extérieur des chambres*

Pour limiter les risques de contamination au moment de l'administration des médicaments cytotoxiques injectables, les US peuvent placer un dispositif absorbant au niveau du site d'injection et prévoir du matériel pour la récolte des déchets.

Dans l'une des unités, le personnel infirmier place à cet effet un champ absorbant étanche sous le site d'injection, sauf s'il s'agit d'une administration par une chambre implantable de type PAC.

Toutes les US disposent de matériel pour éliminer les déchets.

Certains sites utilisent un chariot, sur lequel ils déposent la préparation à administrer et le matériel nécessaire à l'administration (compresses, désinfectant, pinces…). Ce chariot peut servir simultanément de support pour un conteneur à déchets tranchants, un sac à déchets conventionnels, voire un sac à déchets cytotoxiques.

Le conteneur pour déchets cytotoxiques, en revanche, ne se trouve en général pas à proximité immédiate du lieu d'administration. Une US peut approcher la poubelle pour déchets cytotoxiques montée sur roulettes, et deux unités disposent de sachets jaunes, réservés à cet usage, qui sont ensuite jetés dans une poubelle pour déchets cytotoxiques située dans la pharmacie d'US ou dans l'antichambre pour les patients hospitalisés pour une longue durée. Dans les autres US, le personnel se déplace avec les déchets contaminés à la main, "à l'air libre" ou emballés dans un gant de protection.

Toutes les US ont également un conteneur pour déchets tranchants à proximité du lieu d'administration, mais dans une US il n'est pas utilisé lors de l'administration de médicaments cytotoxiques, l'entier du matériel d'administration utilisé étant jeté dans le sachet jaune, puis dans la poubelle cytotoxique.

Manipulations préalables à l'administration

<u>Tableau 122</u> : Manipulations préalables à l'administration

		Site 1	Site 2	Site 3		Site 4		Site 5
				A	B	A	B	
Perfusion	Pose d'une tubulure							-
	- Purgée avec soluté de perfusion			*				-
	- Purgée avec médicament							-
	Purge d'une tubulure posée							-
	- Soluté de perfusion (rétrograde)							-
	- Médicament							-
Seringue	Pose d'une aiguille : im, sc, it, iv							-
	Retrait d'un bouchon	**L**	**L**	**L**		**L**	**L**	-
	Retrait d'une aiguille					**L**	**L**	-
	Retrait de la garde de l'aiguille							-

L *: Administration par une connexion luer-lock ; - : Information non communiquée*
im : *Intra musculaire ;* ***sc*** *: Sous cutané ;* ***it*** *: Intrathécale ;* ***iv :*** *Intraveineux*
** Tubulure qui a servi à l'administration de la prémédication (purgée)*

Avant l'administration, un certain nombre de manipulations sur la préparation à administrer peuvent être nécessaires. Ces manipulations dépendent de la façon dont les médications sont préparées par le secteur de fabrication.

Si la médication se présente sous forme de poche de perfusion, une tubulure est nécessaire pour l'administration. Si celle-ci n'est pas incluse dans la préparation délivrée par le secteur de fabrication, le personnel de l'US doit se charger de sa pose et de sa purge. Dans deux unités, la tubulure ayant servi à l'administration de la prémédication et du rinçage est trocardée dans la poche de perfusion contenant la chimiothérapie, en dirigeant celle-ci vers le bas pour éviter les projections. Cette manipulation n'est pas nécessaire dans les autres unités étant donné que deux pharmacies livrent les poches de perfusion avec une tubulure purgée au moyen d'un soluté compatible et que dans le site 2, la pharmacie délivre les poches de perfusion avec un système de connexion (Figure 10) purgé et compatible avec la tubulure d'administration spécifique (Cf. Figure 9 p. 147).

Lorsque la médication se présente en seringue, cinq services sont amenés à retirer un bouchon ou une aiguille et à connecter la seringue sur un embout luer-lock.

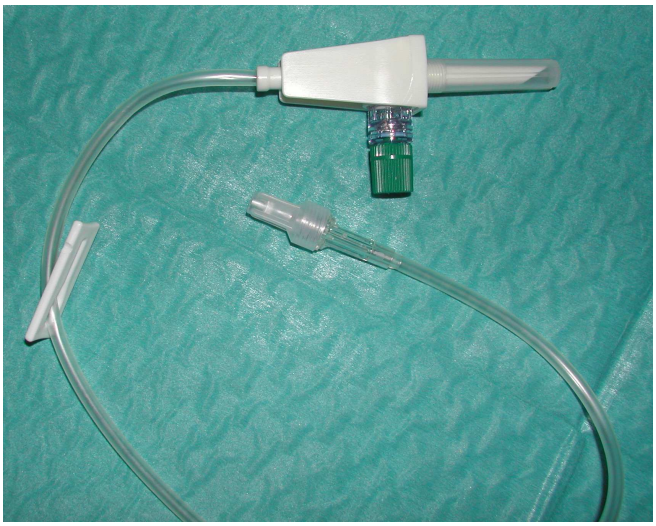


Figure 10 : Système de connexion du site 2

Administration

<u>Tableau 123</u> : Administration

	Site 1	Site 2	Site 3		Site 4		Site 5
			A	B	A	B	
Connexions luer-slip							-
Connexions luer-lock	■	■	■		■	■	-
Connexions avec des systèmes dits clos		■					-
Système "maison"	*	*	*		*		-
Protection des sites de connexion avec des tampons/compresses	■				■	■	-
Présence du personnel pendant toute la durée de l'administration							-
Vérification du reflux en début de perfusion	■	■	■		■	■	-
Vérification du reflux en cours de perfusion	■	■			■		-
Vérification du reflux en fin de perfusion	■	■	■		■	■	-
Surveillance d'autres sites de ponction							-
Double-contrôle de l'administration							-

- : Information non communiquée
** Robinet à 3 voies avec prolongateur sur la voie du patient*

Pour sécuriser l'administration, toutes les US travaillent avec des systèmes de connexion luer-lock, ce qui diminue le risque de contamination par déconnexion accidentelle. Elles utilisent également d'autres dispositifs, presque identiques dans toutes les unités, constitués de robinets à trois voies. Ces systèmes permettent de rincer le site d'injection à la fin de l'administration ou entre deux perfusions successives, ou de tester le reflux à l'aide d'une seringue, sans déconnecter la tubulure de la médication. Le site 2 utilise une tubulure spécifique (cf Figure 9 p. 147) qui

permet d'administrer jusqu'à quatre médications successivement, ainsi que la solution de rinçage, sans aucune manipulation de déconnexion. L'unité 4A utilise un système de rampe de robinets (Figure 11), qui permet également d'administrer successivement autant de médications qu'il y a de robinets, tout en rinçant la rampe avec la solution de rinçage ou d'hydratation entre les différentes administrations.

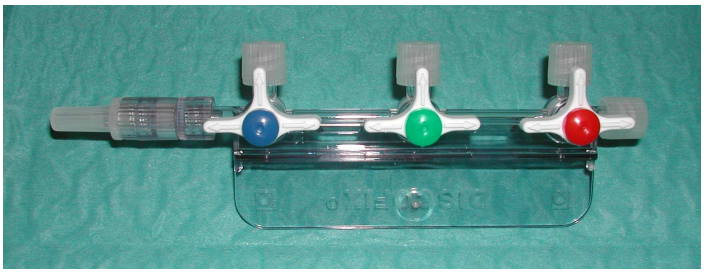


Figure 11 : Rampe de trois robinets utilisée dans l'US 4a

Ces montages sont éliminés en une fois en fin d'administration.

Trois US protègent la peau du patient au niveau du site d'injection avec des tampons ou des compresses.

Hormis pour l'administration d'une injection en IVD ou d'une IVDL, le personnel de soins ne peut rester au lit/fauteuil du patient tout au long de l'administration. Il est cependant toujours présent dans l'unité et peut intervenir en cas de nécessité.

Le reflux de la voie veineuse est systématiquement contrôlé en début de perfusion, par certaines US en cours de perfusion, et en fin de perfusion. Le contrôle du reflux permet de s'assurer que l'administration de la médication se fait bien par voie intraveineuse et non paraveineuse.

Surveillance

Tableau 124 : Surveillance

	Site 1	Site 2	Site 3		Site 4		Site 5
			A	B	A	B	
Extravasation	**P**	**PS**	**P**		**P**		-
Débit maximal	*	**			*		-
Déconnexions							-
Effets secondaires immédiats							-

P *: Protocole de prise en charge d'une extravasation ;* ***S*** *: Set pour le traitement des extravasations*
- : Information non communiquée
** : Pas de pousse-seringue/pompe pour les produits nécrosants*
*** : Ecoulement par gravité*

Il existe dans six US un protocole de prise en charge des extravasations. Il est primordial que le personnel de soins soit formé à la prise en charge de ce type d'incidents.

Dans une unité, un set d'urgence pour le traitement des extravasations est disponible.

En cours d'administration, les patients sont également surveillés quant à l'apparition d'effets indésirables immédiats.

Post-administration

Tableau 125 : Manipulations post-administration sur les dispositifs médicaux

	Site 1	Site 2	Site 3		Site 4		Site 5
			A	B	A	B	
Si une aiguille est utilisée							-
- *Recapuchonnage de l'aiguille*	**N/A**	**N/A**	**N/A**				-
- *Désolidarisation aiguille-seringue*	**N/A**	**N/A**	**N/A**				-
Si une connexion luer-slip/ luer-lock est utilisée							-
- *Bouchonnage*	**S**						-
Si une tubulure est utilisée							-
- *Désolidarisation tubulure-réservoir*	**R**		**R**				-

R *: En vue du rinçage de la tubulure ;* ***S*** *: Seulement s'il s'agit d'une seringue ;* ***N/A*** *: Non applicable*
- : Information non communiquée

Après l'administration, un certain nombre de manipulations sont nécessaires en fonction des dispositifs d'administration utilisés. Lorsqu'une aiguille est utilisée, l'aiguille et la seringue sont jetées d'un bloc, sans remettre la garde sur l'aiguille, dans le sachet qui est ensuite éliminé dans une poubelle pour déchets cytotoxiques.

Lorsqu'une connexion luer-lock est utilisée, par exemple celles d'une seringue ou d'une tubulure sur un robinet, deux unités bouchonnent l'embout de la seringue. Les tubulures ne sont en général pas déconnectées au niveau du robinet et le montage est éliminé en bloc.

Dans trois US, lorsqu'une tubulure est utilisée, celle-ci est déconnectée de la poche de perfusion à la fin de l'administration pour être trocardée dans un soluté de rinçage. Dans les autres unités, les systèmes de connexion complets sont éliminés après rinçage, sans nécessiter de déconnexion à aucun moment.

4.10.2.2.4. Elimination des déchets

Tableau 126 : Elimination des déchets occasionnés par l'administration

	Site 1	Site 2	Site 3		Site 4		Site 5
			A	B	A	B	
Emballage des préparations	**Conv.**	**Cyto***	**Conv/ cyto**	**Cyto**	**Cyto**	**Cyto**	**Cyto**
EPI	**Conv/Cyto**	**Cyto**	**Conv/ cyto**	**Cyto**	**Cyto**		**Cyto**
Champ absorbant	**Cyto**	**N/A**	**N/A**	**N/A**	**N/A**		
Dispositifs d'administration	**Cyto**	**Cyto**	**Cyto**		**Cyto**		**Cyto**
Préparation vides	**Cyto**	**Cyto**	**Cyto**		**Cyto**		**Cyto**
Préparations interrompues	**Cyto**	**Cyto**	**Cyto**		**Cyto**		**Cyto**

EPI : *Equipement de protection individuelle*
Conv. *: Poubelle conventionnelle ;* ***Cyto*** *: Poubelle pour déchets cytotoxiques* ***; N/A*** *: Non applicable*
** L'emballage reste sur la perfusion lors de l'administration, le tout est éliminé ensemble*

Les dispositifs d'administration (tubulures, robinets, rampes…) et les préparations médicamenteuses administrées sont éliminés dans des poubelles pour déchets cytotoxiques dans toutes les US, soit par l'intermédiaire d'un sachet dédié, soit "emballés" dans un gant de protection, soit transportés sans protection à l'air libre.

La situation est plus floue avec le matériel d'emballage des préparations qui est éliminé soit dans une poubelle conventionnelle, soit dans une poubelle cytotoxique. Si l'extérieur de l'emballage est parfois considéré comme non contaminé, l'intérieur de l'emballage l'est certainement, rendant souhaitable son élimination dans la poubelle pour déchets cytotoxiques. L'une des US jette systématiquement cet emballage dans la poubelle cytotoxique car il reste sur la poche de perfusion durant toute la durée d'administration, ceci pour signaler clairement qu'il s'agit d'une chimiothérapie. L'ensemble est jeté dans la poubelle pour déchets cytotoxiques une fois la perfusion terminée.

L'équipement de protection individuelle subit le même sort que les emballages des préparations. Dans deux US, hormis lorsqu'un gant sert à emballer l'embout d'une tubulure, l'EPI est jeté dans un poubelle conventionnelle, principalement par souci de diminuer le volume des déchets cytotoxiques.

4.10.2.2.5. Manipulation des excréta et des vomissures

Personnel manipulant les excréta, les vomissures et le linge contaminé

Tableau 127 : Personnel manipulant les excréta, les vomissures et le linge contaminé

	Site 1	Site 2	Site 3		Site 4		Site 5
			A	B	A	B	
Personnel infirmier							
Aides							
Famille							
Patients							

Procédure de gestion des excréta

Tableau 128 : Procédure de gestion des excréta

	Site 1	Site 2	Site 3		Site 4		Site 5
			A	B	A	B	
Procédure molécule dépendante							

La manipulation des excréta, des vomissures ou du linge contaminé est confiée au personnel infirmier et aux aides. Cette activité est essentiellement effectuée dans les deux US d'hospitalisation visitées. Dans une unité de soins, les patients, voire éventuellement sa famille, peuvent également être amenés à manipuler des excréta lors de la récolte des urines du patient en hyperhydratation.

La durée d'application des mesures de protection individuelle du personnel n'est pas fonction de la nature des molécules administrées : les voies métaboliques d'élimination et le temps de demi-vie des molécules ne guident pas les pratiques. Dans une US, les urines des patients sont considérées contaminées durant 48 heures après l'administration d'un traitement chimiothérapeutique, les selles durant sept jours. Dans une autre, pour simplifier et harmoniser les pratiques, les excréta sont considérés contaminés pendant toute la durée d'hospitalisation.

4.10.3. Discussion

Les unités de soins oncologiques visitées sont hébergées au sein d'infrastructures hospitalières classiques. Bien que certaines ne soient pas très récentes, elles remplissent un certain nombre de critères recommandés par l'ISOPP, comme la facilité d'entretien des locaux et la disponibilité de toilettes réservées au personnel et aux patients. Les sols de ces toilettes sont fréquemment

recouverts de carrelage. L'inconvénient du carrelage réside dans le fait que la porosité des joints du carrelage rend le nettoyage difficile en cas de contamination par des projections au sol d'excréta de patients sous traitement cytotoxique, ce qui ne peut aucunement être exclu. Le sol en carrelage devient alors une source de contamination secondaire, ce qui pourrait être évité avec des sols synthétiques sans rainures. Des efforts de rénovation des sols des toilettes réservées aux patients dans les services oncologiques doivent être consentis.
La problématique de l'absence de toilettes réservées aux visiteurs peut paraître marginale dans les unités de traitement ambulatoires, où les visites sont rares, mais elle est réelle dans les unités d'hospitalisation.

L'équipement de protection individuelle porté par le personnel lors d'administrations usuelles de médicaments cytotoxiques est conforme aux recommandations. Il pourrait cependant être optimisé par le port d'une visière et d'une blouse de protection jetables pour les administrations impliquant un risque accru de projection et la manipulation des excréta.

Aucune US ne travaille avec un système d'administration dit clos ou de confinement. Toutefois, l'utilisation de tels systèmes nécessite un accord préalable entre le secteur de fabrication et les US. Les surcoûts importants engendrés par l'emploi de tels systèmes doivent être évalués et confrontés au bénéfice qu'on peut en attendre avant leur mise en place.

L'équipement pour la gestion des déchets est peu satisfaisant dans les services de soins. Les poubelles pour déchets cytotoxiques sont souvent volumineuses, éloignées des lieux d'administration et leur ouverture manuelle est une source de contamination de l'extérieur des conteneurs. Dans la mesure du possible et en fonction du volume de déchets, des poubelle plus petites, mobiles et dont l'ouverture serait contrôlée au pied devraient être disponibles dans toutes les US. Une alternative réside dans l'utilisation de sachets dédiés aux déchets cytotoxiques, pour autant que des aiguilles décapuchonnées n'y soient pas éliminées. Ces mesures permettraient certainement de diminuer la contamination de l'environnement dans les unités de soins et lors du transport des déchets.

Pour le contrôle des préparations médicamenteuses, l'utilisation d'une check-list, manuscrite ou éventuellement électronique, permet de garantir que tous les contrôles requis sont réalisés et en assure simultanément la traçabilité. Certains paramètres, comme le principe actif et la dose, devraient être vérifiés au moment de la réception de la médication, la détection précoce d'une

erreur permettant de limiter les retards d'administration liés au délai de repréparation d'une médication erronée. Pour d'autres paramètres, tels que la date de péremption par rapport à la date d'administration, un contrôle préalable à l'administration semble plus pertinent, tout du moins pour les US amenées à entreposer les médications.

Les manipulations à effectuer par le personnel soignant sur les préparations médicamenteuses délivrées par la pharmacie devraient être réduites au strict minimum afin de limiter les risques d'exposition du personnel. La présentation sous forme de poche de perfusion est préférable aux seringues et les poches de perfusion ne devraient pas quitter le site de fabrication de la pharmacie sans tubulure purgée avec un soluté compatible. En l'absence d'étude coût/bénéfice, l'utilisation de systèmes de confinement reste à envisager au cas par cas.
Que le système d'administration retenu soit commercial ou confectionné dans l'unité de soins, il doit permettre l'administration de l'entier de la dose de médicament, limiter le nombre de manipulations de connexion/déconnexion et doit garantir simultanément l'élimination des déchets à moindre risque de contamination. Les trois US déconnectant la tubulure de la poche de perfusion en fin d'administration pour la trocarder dans le soluté de rinçage accroîtraient grandement leur sécurité en évitant cette manœuvre contraire aux recommandations et particulièrement risquée en terme de contamination.

L'application de procédures standards, quel que soit le traitement administré, lors de la manipulation des excréta, des vomissures et du linge contaminé des patients recevant une chimiothérapie cytotoxique est un bon moyen de s'assurer de la protection du personnel, pour autant qu'elles soient calquées sur les molécules "worst case", c'est-à-dire celles dont la demi-vie d'élimination est la plus longue, comme le cisplatine, la daunorubicine, la doxorubicine ou encore la mitoxantrone[37].

5. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Bien que de nombreuses recommandations pour la manipulation sécuritaire des médicaments cytotoxiques ont été publiées depuis plusieurs années déjà, d'importantes inégalités existent d'une part au sein d'une même institution en fonction des activités, et d'autre part pour une même activité entre les différentes institutions. Comme l'ont montré les observations de cet état des lieux, aucun des hôpitaux visités ne satisfait entièrement aux exigences en vigueur.
Dans une certaine mesure, la non-conformité de certaines étapes du processus cytotoxique trouve son explication dans le fait que les infrastructures hospitalières que nous connaissons n'ont initialement pas été conçues pour accueillir spécifiquement les activités touchant au processus cytotoxique.

Les perspectives d'optimisation du processus cytotoxique sont nombreuses et vastes. Plusieurs interlocuteurs rencontrés dans les quatre hôpitaux participants nous ont fait part de leurs projets, ou de leurs ambitions, pour l'optimisation et la sécurisation du processus.

D'une manière générale, en ce qui concerne la sécurité et l'hygiène, le manque d'information aux services de maison et technique est regretté.
Plusieurs institutions souhaitent optimiser le transport des préparations, et plus encore des déchets, grâce à l'utilisation de matériel de transport dédié sur un "chemin potentiellement contaminé", c'est-à-dire au cours duquel on n'utilise ni l'ascenseur pour les patients, ni la camionnette de livraison des repas, et durant lequel on ne croise pas le chariot des tenues professionnelles propres, etc.
La sécurisation de l'entreposage des déchets dans les zones d'activité pourrait être optimisée par l'utilisation de conteneurs spécifiques qui confinent les déchets contaminés dans une gaine étanche en plastique dès leur élimination dans la poubelle.
L'entretien des locaux potentiellement contaminés avec du matériel de nettoyage jetable est envisagé dans plusieurs institutions.

Des attentes importantes reposent sur l'industrie pharmaceutique afin d'améliorer la sécurité du transport et de l'emploi des médicaments cytotoxiques. D'une part, l'identification des colis ainsi que la mise à disposition de fioles décontaminées ou suremballées sont des critères de plus en plus souvent déterminants au moment de la sélection d'un fournisseur.

D'autre part, la mise à disposition de contenants individuels de médicaments équipés d'un support d'information tel que code-barres ou datamatrix est attendue avec impatience. Cette évolution permettra de sécuriser l'étape de reconnaissance de la spécialité au sein des infrastructures disposant d'un système de production assistée par ordinateur.
Conformément aux attentes des acheteurs hospitaliers, la différenciation des emballages d'un même médicament dans plusieurs dosages et la désignation standardisée de la concentration du principe actif en mg/ml doivent primer sur l'aspect "marketing".
Pour sécuriser le stockage, plusieurs projets visent tous à isoler les médicaments cytotoxiques dans des zones, des armoires ou des locaux réservés. Un établissement souhaite supprimer une étape de stockage intermédiaire pour réduire les manipulations à risque.

Au niveau de la prescription, son informatisation est souhaitée, souvent plus ardemment par la pharmacie et les unités de soins que par le corps médical, dans les institutions où elle n'existe pas encore ou partiellement seulement.
Les optimisations envisagées pour l'étape de fabrication concernent la mise aux normes des infrastructures et l'implémentation d'un système informatisé de gestion de production et d'assistance de la préparation. Un effort important pour rendre la traçabilité globale des fabrications plus performante est également prévu. Une pharmacie souhaite aussi pouvoir automatiser les tâches sans valeur ajoutée.
Au niveau du transport, les attentes dépendent des interlocuteurs. Si les transporteurs désirent regrouper les livraisons, les pharmacies et les US souhaitent bénéficier de transporteurs souples et dédiés à cette activité.
Quant à l'administration, les perspectives de sécurisation résident principalement dans un respect plus strict des recommandations, comme le port des EPI, et l'optimisation de la formation initiale et continue du personnel.
La traçabilité de la préparation médicamenteuse jusqu'au lit du malade est en phase de projet pilote aux HUG.

Pour la plupart de ces projets d'amélioration, les efforts doivent porter sur des démarches multidisciplinaires, plutôt que sur des entreprises individuelles ne tenant pas compte de leur impact sur l'activité d'autres acteurs impliqués.

En ce qui concerne plus généralement les perspectives de ce travail, une des étapes suivantes pourrait consister à évaluer la propagation et l'étendue de la contamination en fonction de sa

source. A savoir, jusqu'où s'étend la contamination qui trouve son origine sur les emballages commerciaux de médicaments cytotoxiques? Si l'on parvient à diminuer cette contamination, quel sera l'impact sur la contamination des différents environnements de travail et des préparations médicamenteuses?
Si des systèmes de confinement comme les dispositifs clos sont utilisés lors de la fabrication, quel en sera l'impact réel sur la propagation de la contamination liée à l'activité de préparation? Et comment évaluer objectivement le rapport coût/bénéfice de l'utilisation de tels systèmes?
Par ailleurs, d'autres types d'infrastructures de fabrication, tels qu'isolateur et automate, n'ont pas été observées dans le cadre de cet état des lieux et pourraient être considérées à l'avenir.

L'ouverture d'esprit des participants à cet état des lieux montre que le processus cytotoxique représente une préoccupation réelle pour tous ses acteurs et justifie *a posteriori* l'utilité de ce type d'étude. La mise en perspective des résultats observés dans chaque hôpital avec d'autres institutions, au niveau régional, national ou même international, permet de se situer par rapport aux pratiques instaurées ailleurs, et pourquoi pas, de profiter à plus large échelle de l'expérience d'autrui pour optimiser ses propres méthodes de travail.
Un exemple de "benchmarking" inter établissements existe en Allemagne[38]. Sur le même principe que la participation des laboratoires cliniques à un programme de contrôle de qualité externe, il propose une méthode de prélèvement environnemental standardisé dont le dosage permet de suivre et comparer la contamination dans les pharmacies participantes. Au-delà de l'attrait de la comparaison inter pharmacies, ce programme permet de mettre en évidence la contamination environnementale, et surtout permet d'évaluer formellement l'impact de mesures d'amélioration.
Un programme de benchmarking similaire, basé sur les résultats de ce travail ou sur d'autres critères, destiné à tous les acteurs du processus cytotoxique pourrait servir de catalyseur à la sécurisation du processus cytotoxique dans nos institutions hospitalières.

6. ANNEXE

Annexe 1 : Grille d'observation Fabrication

CHUV	Grille d'observation du processus "cytotoxiques"	CHUV SERVICE DE PHARMACIE

FABRICATION

Site :	Service :	Date :
Interlocuteur :	Fonction :	

1. Infrastructures et équipements

Locaux:

- ❑ Salle/zone de stockage (1)
- ❑ Salle/zone de gestion (2)
- ❑ Salle/zone de préparation des kits de fabrication (3)
- ❑ Salle/zone de fabrication (4)
- ❑ Salle/zone de conditionnement (5)
- ❑ Sas personnel (6)
- ❑ Sas matériel (7)
- ❑ Sas déchets (8)
- ❑ Vestiaire (9)

Classe B : …
Classe C : …
Classe D : …
Non-classé : …

Plan des infrastructures

Commentaires :

Monitoring des locaux

	Salle/zone					Sas			
	Stockage	**Gestion**	**Préparation kit**	**Fabrication**	**Conditionnement**	**Personnel**	**Matériel**	**Déchets**	**Réalisé par / Evalué par**
Monitoring de la pression Fréquence :									
Monitoring particulaire Fréquence* :									
Monitoring microbiologique Fréquence* :									
Monitoring de contamination Type : Principe(s) actif(s) : Fréquence :									
Test de contamination Type : Principe(s) actif(s) : Fréquence :									

❑ Définition de seuils d'alarme/alerte ; en cas de dépassement : …
*❑ Fréquence définie en fonction du volume de production

Equipements:
Salle/zone de stockage
❑ Médicaments
❑ Etagères ❑ Armoires ❑ Armoires ventilées ❑ Compactus ❑ Autre : …
❑ Réfrigérateur ❑ Congélateur ❑ Monitoré; fréquence:…
❑ A même l'étagère ❑ Dans des bacs ❑ Dans des boîtes ❑ Autre : …
❑ Transparent ❑ Opaque étiqueté ❑ Code couleurs ❑ Autre : …
❑ Solvants de dilution/reconstitution
❑ Etagères ❑ Armoires ❑ Armoires ventilées ❑ Compactus ❑ Autre : …
❑ A même l'étagère ❑ Dans des bacs ❑ Dans des boîtes ❑ Autre : …
❑ Transparent ❑ Opaque étiqueté ❑ Code couleurs ❑ Autre : …

Commentaires :

❑ Dispositifs médicaux
❑ Etagères ❑ Armoires ❑ Armoires ventilées ❑ Compactus ❑ Autre : …
❑ A même l'étagère ❑ Dans des bacs ❑ Dans des boîtes ❑ Autre : …
❑ Transparent ❑ Opaque étiqueté ❑ Code couleurs ❑ Autre : …
❑ Reliquats
❑ Avec les médicaments non entamés ❑ A part
❑ Etagères ❑ Armoires ❑ Armoires ventilées ❑ Compactus ❑ Autre
❑ Réfrigérateur
❑ A même l'étagère ❑ Dans des bacs ❑ Dans des boîtes ❑ Autre : …
Si pas conservés dans la salle/zone de stockage, dans quelle salle/zone ? …

Salle/zone de gestion

❑ Poste(s) informatique(s) ; nombre : …
❑ Imprimante(s) ; nombre : …

Salle/zone de préparation des kits de fabrication

❑ Plan de travail dédié : …
❑ Poste(s) informatique(s) ; nombre : …
❑ Imprimante(s) ; nombre : …
Contenant du kit
❑ Bac ❑ Boîte ❑ Sac ❑ Autre : …
❑ Etanche ❑ Lisse (sans recoins) ❑ Poignées
❑ Contenants de différentes dimensions : …

Salle/zone de fabrication

Poste(s) de sécurité cytotoxique (PSC)

	Flux laminaire vertical	**Boîte à gants**	**Isolateur**
Nombre			
Validé pour la fabrication de cytotoxiques			
Pression positive/négative			

❑ Fonctionne(nt) en continu ❑ Mis en marche …… minutes avant utilisation
Installé(s) par : …
Contrat d'entretien : …

❑ Plan de travail : …
❑ Etagères/armoires : …
❑ Réfrigérateur
❑ Chariot : …
❑ Ordinateur/logiciel de préparation assistée
❑ Balance ; calibrage : …
❑ Ecran ; position : … ❑ Ecran tactile
❑ Clavier ; position : … ❑ Télécommande ; position : …
❑ Imprimante : … ❑ Papier ❑ Etiqueteuse ; …/…PSC

Commentaires :

Matériel présent sous flux/en isolateur en permanence :

	Dans chaque flux/isolateur	Dans certains flux/isolateurs
Récipient à déchets		
Récipient à déchets tranchants		
Distributeur de désinfectant		
Récipient pour petit matériel		
Agitateur		
Pompe à vide		
Ciseaux		
Clamp		
Pince		
Crochets		
…		
…		

Salle/zone de conditionnement

❑ Plan de travail dédié
❑ Thermoscelleuse
❑ Caisses de transport

Sas personnel

❑ Rangement pour les vêtements de protection (stock)
❑ Rangement pour les vêtements d'extérieur
  ❑ Crochets ❑ Casiers fermés
❑ Rangement pour les vêtements de protection réutilisés
  ❑ Crochets ❑ Casiers fermés
❑ Evier
  ❑ Contrôle manuel ❑ Contrôle au pied ❑ Détection automatique
❑ Distributeur de savon ❑ Distributeur de désinfectant ❑ Brumisateur
❑ Distributeur de papier essuie-main ❑ Séchoir à air
❑ Zone propre – zone contaminée

Sas matériel

❑ Entrée/sortie par un seul sas
❑ Entrée/sortie par des sas distincts
Type de sas : …
Durée de passage dans le sas : …

Sas déchets

Description (taille, type…) : …

Commentaires :

Monitoring des équipements

	Flux laminaire vertical	**Boîte à gants / Isolateur**	**Réalisé par / Evalué par**
Monitoring de la vitesse de l'air Fréquence :			
Monitoring de la pression Fréquence :			
Monitoring particulaire Fréquence :			
Monitoring microbiologique Fréquence :			
Monitoring de contamination Type : Principe(s) actif(s) : Fréquence :			
Test de contamination Type : Principe(s) actif(s) : Fréquence :			

Equipement pour la gestion des déchets

	Salle/zone					**Sas**		
	Stockage	Gestion	Préparation kit	Fabrication	Conditionnement	Personnel	Matériel	Déchets
Poubelle conventionnelle								
Couvercle								
A pédale								
Poubelle cytotoxiques								
Couvercle								
A pédale								
Scellage étanche immédiat								
Autre : …								
Poubelle déchets tranchants								
Poubelle papier								
Autre poubelle								

Commentaires :

Equipement de protection individuelle

❑ Identique pour toutes les activités

	Port et fréquence de changement	**En activité (flux/isolateur)**	**Logistique (salle de fab.)**	**Gestion (salle de gestion)**	**Nettoyage PSC**
Tête	Charlotte				
	Cagoule				
	Capuchon				
	Masque chirurgical				
	Masque P2/…				
	Lunettes				
	Ecran facial				
Corps	Blouse MF Surpantalon MF Matériau Usage unique Stérilisable				
	Combinaison Matériau Usage unique Stérilisable				
	Vêtement journalier Matériau				
Bras/mains	Manchons				
	Gants				
	1 paire				
	2 paires				
	Gants de nettoyage				
Pieds	Surchaussures				
	Surbottes – guêtres				
	Sabots				
	Chaussettes				

Commentaires :

Systèmes informatisés

❑ Logiciel de fabrication : …

Etapes de la fabrication gérées par le logiciel :

	Logiciel Fabrication	**Autre logiciel …**	**Gestion non informatisée**
Gestion du stock			
Médicaments			
Solvants de reconstitution			
Solvant de dilution			
Validation pharmaceutique des prescriptions			
Planification des fabrications			
Constitution des kits de fabrication			
Instructions de fabrication			
Etiquetage			
Instructions de conditionnement			
Gestion des reliquats			
Traçabilité			

❑ Système de secours : …

Commentaires :

2. Sécurité et hygiène

Sigle "cytotoxique"

Infrastructures et équipements

Mises en garde

- ❑ Accès limité aux personnes autorisées
- ❑ Interdiction de boire et manger
- ❑ Sigle/mention "Cytotoxiques" : …

Entretien des PSC

Nettoyage effectué par : …
Déroulement du nettoyage :

	Produit					**Consommable**			
	Isopropanol	**Ethanol**	**NaOH**	**NaClO**	**Autre : ….**	**Compresses**	**Eponge**	**……..**	**Traçabilité**
Après chaque préparation									
Après une série de préparations									
Séries : pa identique									
Séries : pa différents									
Pour un patient									
A la fin d'une journée									
Nettoyage intégral Fréquence									

Commentaires :

Contamination

Procédures en cas d'incident/accident

❑ Procédures affichées
- ❑ Institutionnelles
- ❑ Propres au service : …
- ❑ Association professionnelle : …
- ❑ Autre : …

Kit de décontamination

❑ Kit commercial ; type : …
❑ Kit "maison"
Composition du kit : …
Nombre de kits à disposition : …..
Localisation : …
❑ Panneau de signalisation

❑ Douche
Localisation : …
❑ Panneau de signalisation

❑ Douche oculaire
- ❑ Reliée au réseau de distribution d'eau ❑ Mobile

Nombre de douches oculaires à disposition : …
Localisation : …
❑ Panneau de signalisation

Commentaires :

3. Formation

❑ **Existence d'un plan de formation**

❑ **1. Formation initiale**

Théorique : ❑ Pharmaceutique ❑ Pharmacologique ❑ Pharmacotechnique

Pratique : ❑ A blanc ❑ Observation des pratiques en situation réelle

❑ **2. Evaluation/Qualification initiale**

❑ Mediafill : …
❑ Contamination chimique ; …
❑ Observation des pratiques : …
❑ Grille d'évaluation : …
❑ Entretiens : …
❑ Autre : …

❑ **3a. Formation continue périodique**

❑ Cours ; fréquence : …
❑ Congrès spécialisés; fréquence : …
❑ Autre : …

❑ **3b. Evaluation / requalification**

❑ Mediafill ; fréquence :
❑ Contamination chimique : …
Fréquence :
❑ Grille d'évaluation : …
Fréquence :
❑ Entretiens ; fréquence :
❑ Autre : …

❑ **4. Requalification**

(lors d'observation fortuite de pratiques non conformes)

Formation à la gestion des incidents/accidents

❑ Initiale/unique
- ❑ Théorique
- ❑ Ateliers/Mise en situation
- ❑ Obligatoire

❑ Périodique/continue
- ❑ Théorique ; fréquence : …
- ❑ Ateliers/Mise en situation ; fréquence : …
- ❑ Obligatoire

Commentaires :

4. Activité

Estimation de l'activité

Nombre de préparations par an : ……/an

EPT : …

❑ Activité en continu
Si non : horaire : …

❑ Dosages standards à l'avance : …
Principe(s) actif(s) : …
Doses : …

❑ Reconstitutions à l'avance : …
Principe(s) actif(s) : …

Réception de la prescription

❑ Automatisée par informatique

❑ Fax ❑ Poste pneumatique ❑ Courrier interne ❑ Autre : …

Transcription

❑ Interface informatique (automatisée)

❑ Saisie informatique

❑ Manuscrite (support papier)

❑ Absence de transcription (logiciel commun)

Commentaires :

Validation pharmaceutique de la prescription

	Prescription	Informatisée		Pré-guidée		Libre	
	Validation	Auto	Manu	Auto	Manu	Auto	Manu
Prescription	**Validité de la prescription**						
	Prescripteur autorisé						
	Prescription datée						
	Identité du patient						
	Nom – Prénom						
	Sexe						
	Date de naissance						
	Identifiant unique (IPP)						
	Paramètres biologiques						
	Surface corporelle						
	Poids (pédiatrie)						
	Age (pédiatrie)						
	Clearance créatinine (target AUC)						
	Allergies						
	Paramètres du traitement						
	Protocole						
	Cure/planning						
	Principe actif/spécialité						
	Présence d'une voie centrale						
	Dose						
	Dose cumulée						
	Dose max (ex VCR)						
	Solvant de dilution						
	Volume de dilution						
	Voie d'administration						
	Durée d'administration						
	Paramètres de stabilité						
	Compatibilité solvant-principe actif						

Commentaires :

Elaboration du protocole de fabrication

	Prescription	Informatisée		Pré-guidée		Libre	
	Elaboration	**Auto**	Manu	Auto	Manu	Auto	Manu
Protocole	**Paramètres pharmaceutiques**						
	Choix d'une spécialité						
	Solvant de reconstitution						
	Volume de reconstitution						
	Calcul de dose						
	Calcul du volume de soluté						
	Choix du conditionnement						
	Mode opératoire						
	Liste du matériel nécessaire						
	Paramètres de stabilité						
	Compatibilité matériau-principe actif						
	Conditions de dispensation - stockage						
	Péremption						

Préparation d'un kit de fabrication

Kit préparé pour

- ❑ Une préparation (un patient)
- ❑ Plusieurs préparations
  - ❑ Un patient
  - ❑ Un principe actif
  - ❑ Un type de préparations (P.ex. pompes de 5-FU, seringues de MTX, …)
  - ❑ Anarchique
- ❑ Préparation de kits de matériel préconditionné
  - ❑ Un type de préparation
    - ❑ Seringue, perfusion…
    - ❑ Principe actif
    - ❑ Autre : …

Constitution du kit basée sur :

❑ Protocole de fabrication ❑ Instructions de préparation d'un kit (chek-list)

❑ Habitude ❑ Autre : …

Commentaires :

Moment de préparation du kit de fabrication

❑ Extemporané ❑ A l'avance (stocks de kits)
Combien de temps à l'avance ? …
Mode d'identification ultérieur des kits ? …
Stockage des kits ? ...
❑ Kits "frigo" (pour produits "frigo")

Constitution du kit

	Salle/zone de préparation du kit	Salle/zone de fabrication	Sous flux/isolateur	Autre : …	Marque, remarques
Spécialité/principe actif					
Solvant de reconstitution					
Solvant de dilution					
Protocole de fabrication					
Etiquette(s)					
Résumé de fabrication					
Facture					
Champ stérile					
Tampons/compresses stériles					
Seringues					
Aiguilles					
Bouchon					
Système de transfert					
Tubulure					
Contenant vide					
Sac à déchets					
Matériel d'emballage					
…					
…					
…					

Commentaires :

Fabrication

Traitement du matériel avant l'introduction sous flux/en isolateur :

A. Ethanol B. Ethanol stérile C. Isopropanol D. Isopropanol stérile

E. Autre : …

	Sprayé	**Baigné / temps contact**	**Essuyé (lingettes)**	**Pelé**	**Aucun ttt**	**N'entre pas**	**Autre : …**
Fioles							
Flex*							
Protocole de fabrication Emballé : ……							
Etiquette(s)							
Champ stérile*							
Gants stériles*							
Tampons/compresses stériles*							
Seringues*							
Aiguilles*							
Bouchon*							
Système de transfert*							
Tubulure*							
Sac à déchets(*)							
Matériel d'emballage							
…							
…							
…							

* Matériel emballé : papier/plastique

Pratiques aseptiques sous flux/en isolateur :

❑ Désinfection/décontamination du septum avant prélèvement

❑ Ethanol ❑ Isopropanol ❑ Autre : …

❑ Stérile

Dispensation du désinfectant : …

Temps de contact : …

❑ Echange de volume pour les perfusions : …

Commentaires :

Dispositifs médicaux utilisés pour la reconstitution/le transfert des solutions :
❑ Aiguilles : …
❑ Aiguilles et prises d'air : …
❑ Système de transfert (sets de transfert) : …
❑ Système de transfert dit clos : …

Dispositifs médicaux, source de contamination :
Aiguilles :
❑ Recapuchonnées ❑ Désolidarisée du corps de la seringue
Prises d'air
❑ Désolidarisées du septum ❑ Recapuchonnées
Système de transfert (sets de transfert)
❑ Désolidarisés du septum ❑ Recapuchonnés
Système de transfert dit clos
❑ Désolidarisés du septum ❑ Recapuchonnés

Mesures de prévention de la contamination au moment de l'administration:
❑ Pose d'une tubulure ❑ Pose d'un bouchon étanche
❑ Purge des tubulures avec un solvant de dilution compatible
❑ Fermeture des seringues
❑ Aiguille capuchonnée ❑ Bouchon ❑ Bouchon inviolable ❑ Autre : …

Contrôles :
In process :

Double-contrôle	**Identité**			**Volume**		
	Principe actif	Solvant	Soluté	Principe actif	Solvant	Soluté
Informatique						
Humain						

G : Gravimétrique O : Optique

Contrôle du produit fini :
❑ Paramétrique
❑ Gravimétrique
❑ Analytique
❑ Méthode : … ❑ Qualitative ❑Quantitative
❑ Substances : …
❑ Délai : …
❑ Autre : …
❑ Aucun

Commentaires :

Conditionnement

Etiquetage :

❑ Sous flux/dans l'isolateur
❑ Hors flux/isolateur
❑ Par le préparateur en activité
❑ Par le préparateur logistique

Moment de l'impression de l'étiquette : …….

❑ Etiquetage combiné (Warnings)
❑ Modèle unique (P.Ex. IT)

Informations sur l'étiquette :

❑ Nom Prénom
❑ Identifiant unique
❑ Date de naissance
❑ Nom de l'établissement
❑ Service
❑ Prescripteur
❑ Principe actif/Spécialité
❑ Dose
❑ Solvant de dilution
❑ Volume de dilution
❑ Voie d'administration
❑ Durée d'administration
❑ Vitesse d'administration
❑ Date/heure d'administration
❑ Date/heure de péremption
❑ Conditions de stockage (Température, lumière)
❑ "Cytotoxique" : …
❑ Coordonnées de la pharmacie
❑ N° lot des composants (principe actif/solutés/dispositifs)
❑ N° de préparation/ordonnancier)
❑ Remarques ; …
❑ Autre : …

Emballage

❑ Protection de la lumière ; type : …
❑ Gaine scellée
❑ Emballage de protection ; type : …
❑ Emballage stérile ; type : …
❑ Boîte hermétique

Commentaires :

Transporteur

❑ Transporteur dédié :
- …
- …
- …

❑ Personnel infirmier
❑ Personnel pharmaceutique
❑ Autre
❑ Transport spécifique à certains types de préparation (ex IT) : …

Traçabilité – Résumé de fabrication

❑ Lot principe actif
❑ Lot solvant de reconstitution
❑ Lot solvant de dilution
❑ Lot contenant final
❑ Lot(s) dispositif(s) intermédiaire(s)
❑ Identité préparateur
❑ Identité contrôleur
❑ Date/heure de préparation
❑ Validation pharmaceutique
❑ Modifications post-validation

Elimination des déchets

	Poubelle				
	Conventionnelle	**Cytotoxiques**	**Déchets tranchants**	**Papier**	**Autre**
Matériel d'emballage					
Fioles vides					
Fioles entamées (pas conservées)					
Solvants de reconstitution/dilution					
Dispositifs médicaux					
Aiguilles					
Sac à déchets					
Protocole de fabrication					
Equipement de protection individuelle					

Commentaires :

5. Perspectives

- Projets en cours pour l'amélioration de la sécurisation du processus de fabrication ?

- Si vous pouviez apporter une (autre) amélioration à ce processus, quelle serait-elle? Pourquoi n'a-t-elle pas encore pu être mise en application ?

7. REFERENCES

[1] L. Visier, Médecine, Maladie, Société : Le Cancer, Sauramps Medical, 2007
[2] The history of cancer, American Cancer Society, site internet visité le 30.05.2008 ; www.cancer.org
[3] Cancer Chemotherapy : A chemical needle in a Haystack, site internet visité le 30.05.2008 ; www.chemheritage.org
[4] Who discovered chemotherapy ?, Cancer Research UK, site internet visité le 30.05.2008 ; www.cancerhelp.org.uk
[5] From the field of battle, an early strike at cancer, Yale Medicine, site internet visité le 30.05.2008 ; http://yalemedicine.yale.edu
[6] History of cancer chemotherapy, Wikipedia, site internet visité le 06.06.2008 ; http://en.wikipedia.org
[7] Jost et al, Sécurité dans l'emploi des cytostatiques, 3ème édition suvaPro, 2004
[8] Wall et al, Carcinoma of the urinary bladder in patients receiving cyclophosphamide, N Engl J Med, 1975
[9] Harris CC, The carcinogenicity of antitumor drugs : a hazard in man. Cancer 1976; 37:1014
[10] Reimer et al, Acute leukemia after alkylating agent therapy of ovarian cancer, N Engl J Med, 1977; 297:177-81
[11] Rosner, Acute leukemia as a delayed consequence of cancer chemotherapy, Cancer 1976; 37:1033-6
[12] LM Ng MB, Possible hazards of handling Antineoplastic drugs, Pediatrics, 1970 (46);4:648-9
[13] Crudi CPB, A compounding dilemma :I've kept the drug sterile but have I contaminated myself?, Nat Intra Therapy J, 1980; 3:77
[14] Falck et al, Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. Lancet 1979; 1: 1250
[15] Gundersen S, Precautionary measures during preparation and infusion of cytostatics Tidsskr Nor Laegeforen, 1976 Sep 20;96(26):1388. [Norwegian]
[16] Gutierrez-Cernosek R et al, Radioimmunoassays for monitoring exposure to potential carcinogens, Ann Clin Lab Sci, 1977 Jan-Feb;7(1):35-41
[17] Johansson H, How hazardous are cytostatic agents to personnel ?, Vardfacket 1979 Jan 11;3(1):10-6. [Swedish].
[18] The handling of antineoplastic drugs in a major cancer center. Hosp Pharm. 1980 Jun;15(6):302-4.
[19] Recommandations pour la manipulation des médicaments cytotoxiques dans les établissements de santé, CCLIN Sud-ouest, 2002
[20] Recommandations de la GSASA aux hôpitaux suisses pour la préparation de cytostatiques parentéraux prêts à l'emploi, GSASA, 2004
[21] Hemminki et al, Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs and other potential hazards in hospital, based on registered information of outcome, J Epidemiol Community Health, 1985
[22] Selevan et al, A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses, N Engl J Med, 1985
[23] McDonald et al, Congenital defects and work in pregnancy, Br J Ind Med, 1988
[24] Stücker et al, Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs, Scand J Work Environ Health, 1990
[25] Skov et al, Leukaemia and reproductive outcome in nurses handling antineoplastic drugs, Br J Ind Med, 1992
[26] Bouyer et al, Ectopic pregnancy and occupational exposure of hospital personnel, Scand J Work Environ Health, 1998
[27] Schaumburg et al, Birth weight and gestational age among children of danish pharmacy assistants, J Epidemiol Community Health, 1991
[28] ISOPP, La sécurité de manipulation des médicaments cytotoxiques, Standards de pratique, 2008 (Version originale, 2006)
[29] DGOP/ESOP, Quality Standard for the Pharmacy Oncology Service, Institute for Applied Healthcare Sciences, 2003
[30] Laidlaw JL et al, permeability of latex and Polyvinyl chloride gloves to twenty antineoplastic drugs, Am J Hosp Pharm, 1984; 41. 2618-2623
[31] Connor TH et al, Permeability testing of glove materials for use with cancer chemotherapy drugs, Oncology 1995;52:256-259
[32] Klein M et al, Protection offered by selected medical gloves made of either latex or a synthetic elastomer against exposure to nine cytotoxic agents, European Hospital Pharmacy, 1999, 5(4):152-158
[33] Gross ER et al, An evaluation of nitrile gloves as an alternative to natural rubber latex for Handling chemotherapeutic agents, J Oncol Pharm Practice 1998; Vol 4, No 3:165-168

[34] Shield K, Capacity Planning in Chemotherapy, Sunderland Royal Hospital, Sunderland, England, Présentation orale aux Journées du GERPAC 2008.
[35] Facchinetti N.J. et Al, Evaluation Dispensing Error Detection Rates in a Hospital Pharmacy, Med Care, 1999;37:39-43
[36] Flynn EA el al, Observational study of accuracy in compounding i.v. admixtures at five hospitals, Am J Health-syst Pharm, 1997;54:904-912
[37] Cass Y, Mustrgrave CF, Guidelines for the safe handling of excreta contaminated by cytotoxic agents, Am J Hosp Pharm 1992;49:1957-1958.
[38] Schierl L et al, Contamination by cytostatic drugs in pharmacies – Methods of evaluation, Institute and Outpatient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine, University Munich, Germany, Présentation orale aux Journées du GERPAC 2008