

UNIVERSITE DE NANTES  

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

Année 2009

N° 51

**THESE**

Pour le

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

**Amélie FILLON**

---

Présentée et soutenue publiquement le : 19 octobre 2009

**APPROCHE MÉTHODOLOGIQUE POUR  
L'ÉVALUATION DE LA  
CHIMIO-CONTAMINATION AU SEIN D'UNE UNITÉ  
DE PRÉPARATION CENTRALISÉE DE  
MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX**

- Président du jury :** Monsieur Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie & Toxicocinétique et Doyen de la faculté de Pharmacie de l'UFR de Nantes
- Directeur de Thèse :** Monsieur Patrick THOMARE, Docteur en Pharmacie, Praticien hospitalier chef de service, UPCO CHU de Nantes
- Membres du jury :** Monsieur Vincent LAGENTE, Professeur de Pharmacodynamie et Pharmacologie moléculaire, Faculté de Pharmacie, UFR de Rennes
- Monsieur Alain CAUBET, Maître de Conférences en Médecine et Santé au travail, Faculté de Médecine, UFR de Rennes
- Monsieur Dominique TRIPODI, Docteur en Médecine, Praticien hospitalier, CHU de Nantes
- Madame Sylvie JACCARD, Docteur en Pharmacie, Praticien hospitalier, CHU de Nantes

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>6</b>
<b>I. ASPECTS REGLEMENTAIRES .....</b>	<b>9</b>
A. LES MEDICAMENTS DITS « DANGEREUX » .....	9
B. LA PREVENTION DES RISQUES LIES AUX CYTOSTATIQUES AU NIVEAU INTERNATIONAL..	10
C. LEGISLATION ET REGLEMENTATION FRANÇAISES .....	11
1) <i>Historique</i> .....	11
2) <i>Réglementation et législation en vigueur (2009)</i> .....	12
a. Circulaire du 22 février 2005.....	12
b. Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) décembre 2007 .....	13
c. Le Contrat de Bon Usage.....	13
3) <i>Les lignes directrices</i> .....	14
<b>II. EFFETS TOXIQUES DES ANTICANCEREUX CHEZ LE PERSONNEL</b>	
<b>EXPOSE .....</b>	<b>15</b>
A. RISQUES D'EXPOSITION AUX CYTOSTATIQUES .....	15
1) <i>Modes de contact</i> .....	15
2) <i>Les différentes voies d'absorption</i> .....	16
B. LA TOXICITE IMMEDIATE.....	16
1) <i>Effets toxiques généraux rapportés en milieu hospitalier</i> .....	17
2) <i>Effets toxiques locaux rapportés en milieu hospitalier</i> .....	19
C. TOXICITE RETARDEE EN MILIEU HOSPITALIER.....	20
1) <i>Effets mutagènes</i> .....	20
2) <i>Effets cancérogènes</i> .....	21
3) <i>Effets sur la reproduction</i> .....	22
a. Risque d'avortement spontané précoce.....	22
b. Risque de malformations fœtales.....	23
c. Risque de grossesses extra-utérines (GEU).....	23
d. Poids de naissance et âge gestationnel .....	23
e. Effets sur la spermatogénèse et les fonctions testiculaires .....	23

4) <i>Conclusion</i> .....	24
D. TOXICITE DES NOUVELLES THERAPEUTIQUES .....	24
E. CONCLUSION .....	24
<b>III. MANIPULATION DES ANTICANCEREUX EN MILIEU HOSPITALIER .....</b>	<b>26</b>
A. ASSURANCE QUALITE ET PREPARATION DE MEDICAMENTS ANTICANCEREUX.....	26
1) <i>Mesures de protection individuelle</i> .....	27
a. Formation et information du personnel .....	27
b. Organisation du travail .....	28
c. Hygiène et considérations sanitaires .....	28
d. Surveillance médicale du personnel.....	28
e. EPI : équipements de protection individuelle .....	29
2) <i>Mesures de prévention collective</i> .....	30
a. Le système documentaire .....	30
b. Les locaux.....	31
c. Les équipements.....	32
d. Autour de la reconstitution : matériel, conditions de travail .....	35
e. Le transport des anticancéreux : matières premières et reconstituées.....	38
f. Manipulation des déchets.....	39
g. Le nettoyage et l'entretien .....	39
h. Et en cas d'accident.....	40
B. SURVEILLANCE DE LA CHIMIO-CONTAMINATION PAR LES ANTICANCEREUX.....	40
1) <i>L'exposition professionnelle : méthodes de détection</i> .....	41
a. Recherche du pouvoir mutagène des urines .....	41
b. Recherche d'autres effets cytogénétiques .....	42
c. Test KRL ou de consommation des défenses antiradicalaires.....	42
d. Dosage urinaire des cytostatiques et/ou de leurs métabolites.....	42
2) <i>Surveillance environnementale</i> .....	43
a. Méthodes de recueil des échantillons .....	44
b. Test au marqueur fluorescent.....	45
c. Test de radioactivité .....	46
<b>IV. PREPARATION DES ANTICANCEREUX AU SEIN DE L'UPCO DU CHU DE NANTES .....</b>	<b>47</b>
A. DESCRIPTION DE L'UNITE DE RECONSTITUTION .....	47

1) <i>Le sas d'habillage</i> .....	48
2) <i>La salle de préparation</i> .....	48
3) <i>Les postes de travail</i> .....	49
a. L'isolateur .....	49
b. La hotte à flux laminaire .....	49
4) <i>Le poste de délivrance des anticancéreux</i> .....	50
<b>B. LE PERSONNEL DE L'UNITE</b> .....	<b>50</b>
1) <i>Les pharmaciens</i> .....	50
a. Les pharmaciens.....	50
b. Les internes en pharmacie .....	51
c. Les externes en pharmacie.....	51
2) <i>Les préparateurs</i> .....	51
<b>C. CIRCUIT DES CYTOTOXIQUES AU SEIN DE L'UNITE</b> .....	<b>52</b>
1) <i>Commande des cytotoxiques</i> .....	52
a. Commande hebdomadaire et dépannages.....	53
b. Réception de la commande.....	53
2) <i>Stockage des anticancéreux</i> .....	54
3) <i>La préparation en isolateur rigide</i> .....	54
4) <i>Délivrance des poches</i> .....	55
<b>V. EXPERIMENTATION</b> .....	<b>56</b>
A. OBJECTIFS .....	56
B. MATERIEL ET METHODE .....	57
1) <i>Choix des molécules traceuses</i> .....	57
2) <i>Choix du système clos</i> .....	58
3) <i>Plan d'échantillonnage</i> .....	58
4) <i>Méthode de recueil et de conservation des échantillons</i> .....	60
a. Kits de prélèvement utilisés .....	61
b. Techniques de prélèvement .....	62
5) <i>Méthode d'évaluation de la contamination chimique</i> .....	66
6) <i>Méthode de dosage</i> .....	66
C. RESULTATS PRELIMINAIRES.....	69
1) <i>Dosages</i> .....	69
2) <i>Evaluation du dispositif</i> .....	75

D. DISCUSSION.....	76
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>80</b>
<b>GLOSSAIRE .....</b>	<b>82</b>
<b>LISTE DES ACRONYMES.....</b>	<b>85</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>88</b>

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1 : Effets toxiques généraux rapportés chez les manipulateurs (liste non exhaustive).....	20
Tableau 2 : Exemples d'effets toxiques locaux rapportés dans la littérature.....	21
<i>Figure 1 : Isolateur en surpression muni de gants.....</i>	35
<i>Figure 2 : Hotte à flux d'air laminaire.....</i>	36
Tableau 3 : Niveaux de risques établis par l'ICC.....	38
Tableau 4 : Niveaux de risque d'exposition lors de la manipulation de médicaments dangereux.....	38
<i>Figure 3 : Flux de matières au sein de l'UPCO.....</i>	54
<i>Figure 4 : Plan d'échantillonnage.....</i>	62
Tableau 5 : Surfaces prélevées en cm <sup>2</sup> .....	63
<i>Figure 5 : Kit de prélèvement.....</i>	63
<i>Figure 6 : Délimitation des surfaces à prélever.....</i>	65
<i>Figure 7 : Imprégnation de la lingette.....</i>	65
<i>Figure 8 : Prélèvement.....</i>	65
<i>Figure 9 : Gants et manchettes de l'isolateur.....</i>	66
<i>Figure 10 : Bacs de l'isolateur.....</i>	67
<i>Figure 11 : Bacs de rangement.....</i>	67
<i>Figure 12 : Préparation.....</i>	67
Tableau 6 : Gammes étalons.....	69
<i>Figure 13 : Chromatogramme du 5-FU.....</i>	70
<i>Figure 14 : Chromatogramme de la doxorubicine.....</i>	70
<i>Figure 15 : Chromatogramme du cyclophosphamide.....</i>	70
<i>Figure 16 : Consommation moyenne en grammes de produit par jour.....</i>	71
<i>Figure 17 : Chimio-contamination moyenne au niveau du plan de travail du poste 2.....</i>	72
<i>Figure 18 : Chimio-contamination moyenne au niveau du gant droit du poste 2.....</i>	72
<i>Figure 19 : Chimio-contamination moyenne au niveau de la manchette du poste 2.....</i>	72
<i>Figure 20 : Chimio-contamination moyenne au niveau du plan de travail du poste 4.....</i>	73
<i>Figure 21 : Chimio-contamination moyenne au niveau du gant droit du poste 4.....</i>	73
<i>Figure 22 : Chimio-contamination moyenne au niveau de la manchette du poste 4.....</i>	73
Tableau 7 : Variation de la chimio-contamination moyenne en pourcentage.....	74
<i>Figure 23 : Evolution de la chimio-contamination en 5-FU au sein de l'isolateur.....</i>	75
<i>Figure 24 : Evolution de la chimio-contamination en cyclophosphamide au sein de l'isolateur.....</i>	75
Tableau 8 : Chimio-contamination moyenne sur les suremballages.....	76
<i>Figure 25 : Chimio-contamination moyenne au niveau des bacs de l'isolateur.....</i>	76
<i>Figure 26 : Chimio-contamination moyenne des matières premières.....</i>	76

# Introduction

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale et anémique au sein d'un tissu normal de l'organisme. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment. Au cours de l'évolution de la maladie, certaines cellules peuvent migrer de leur lieu de production via les vaisseaux sanguins ou lymphatiques et former des métastases, tumeurs éloignées de la tumeur primaire.

En 25 ans (1980-2005), l'incidence du cancer a quasiment doublé chez l'homme (+93%) et fortement augmenté chez la femme (+84%) [1]. Il est devenu, en 2004, la première cause de mortalité responsable de plus de 150 000 décès. Cette augmentation serait liée à des raisons environnementales ou de modes de vie, ainsi que - pour une partie des cas seulement - au vieillissement de la population. Les localisations les plus fréquentes sont actuellement la prostate chez l'homme, et chez la femme le cancer du sein reste prépondérant. Les taux de cancers détectés augmentent dans chaque tranche d'âge, cela dit la détection de cette pathologie étant meilleure qu'autrefois, grâce notamment aux campagnes de dépistage, elle joue un rôle également dans cette augmentation.

Le 24 mars 2003, le Président de la République lance le « plan de mobilisation nationale » contre le cancer qui couvrira la période 2003-2007 [2]. Ce plan est repris par la loi de santé publique du 9 août 2004 qui en fait un des cinq plans stratégiques nationaux. L'une de ses spécificités est de définir une stratégie globale de lutte contre le cancer, intégrant les différents domaines d'intervention : l'observance de la santé, la prévention primaire, le dépistage, l'organisation des soins, l'accompagnement social et la recherche. Il intègre par ailleurs la constitution d'une agence dédiée, l'INCa (Institut National du Cancer), et les conditions de préparation des chimiothérapies anticancéreuses.

La pathologie cancéreuse peut actuellement être traitée selon plusieurs stratégies, associées ou non les unes aux autres, qui peuvent être la chirurgie, la radiothérapie et le traitement médicamenteux. Le traitement proposé au patient résulte d'une Réunion de

Concertation Pluridisciplinaire (RCP) associant un (des) praticien(s) de chaque discipline, qui prennent en compte les recommandations des bonnes pratiques cliniques. Selon les cas, le patient peut se voir proposer une intervention chirurgicale, une radiothérapie, une chimiothérapie antinéoplasique, une hormonothérapie ou une immunothérapie, seule ou en association.

Le mécanisme d'action de ces traitements anticancéreux consiste à déranger ou empêcher une ou plusieurs des étapes de la division cellulaire. Si la chimiothérapie est efficace, l'accumulation de nouvelles cellules est interrompue, et la tumeur régresse, voire disparaît dans le meilleur des cas, les cellules cancéreuses finissant par mourir. Par ailleurs, les cytostatiques se retrouvant dans la circulation sanguine et manquant de spécificité, ils s'attaquent également aux cellules saines de l'organisme et y troublent le processus de division cellulaire.

Les médicaments anticancéreux injectables, présentés essentiellement sous une forme non prête à l'emploi, nécessitent une dilution et/ou une reconstitution dans un solvant approprié avant leur administration aux patients. En effet, en raison de leur faible marge thérapeutique et l'importante variation inter- et intra-individuelle des caractères pharmacocinétiques de ces médicaments, les doses de chimiothérapies doivent être « individualisées ». Celles-ci se calculent généralement en utilisant la surface corporelle du patient, quelquefois son seul poids, ou encore en fonction de paramètres pharmacocinétiques comme sa clairance à la créatinine lors du calcul de la dose de carboplatine par exemple.

Pendant une longue période, la préparation de ces chimiothérapies a été réalisée sans précaution particulière, ce qui a pu entraîner chez les manipulateurs et personnels exposés des réactions toxiques. Celles-ci ont été relatées pendant plusieurs années dans de multiples publications, et des recherches de cancérogénicité et de mutagénicité ont été menées. Ceci a entraîné une prise de conscience des risques professionnels encourus et le déploiement d'un cadre législatif et de recommandations quant à la manipulation des ces thérapeutiques anticancéreuses et leur fabrication.

Au cours des années 1990, les premières Unités de Reconstitution de Chimiothérapies (URC) sont créées, ainsi que des équipements de travail adaptés, permettant une meilleure maîtrise des risques. Cependant, le regroupement des préparations d'anticancéreux dans un même lieu, associé au nombre croissant de protocoles prescrits, entraîne une concentration

des risques, malgré des mesures de protection en augmentation et mieux adaptées. De plus il n'existe pas de suivi spécifique « standardisé » des personnels potentiellement exposés d'où l'intérêt d'évaluer en amont la chimio-contamination au sein de ces URC.

Ce travail a été réalisé afin de tester une nouvelle approche méthodologique dans le but de quantifier cette contamination chimique résiduelle. Secondairement il pourra servir à la construction d'un référentiel de suivi clinico-biologique des personnels concernés.

# I. Aspects réglementaires

## A. Les médicaments dits « dangereux »

La première définition de cette catégorie de médicaments date de 1991, et a été donnée par l'ASHP (American Society of Health System Pharmacist). Elle a ensuite été révisée en 2004 par le NIOSH (National Institution for Occupational Safety and Health). Un médicament dangereux, du point de vue professionnel, est donc défini comme suit : substance qui présente un danger pour le personnel soignant en raison de sa toxicité propre. Sont donc considérés comme dangereux chez l'homme ou l'animal les médicaments exprimant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

1. Carcinogénicité
2. Tératogénicité
3. Toxicité pour la reproduction
4. Toxicité organique à faible dose
5. Génotoxicité
6. Nouvelles médications dont la structure et le profil de toxicité sont similaires à d'autres médicaments existant déjà et considérés comme « dangereux » selon les critères ci-dessus [3, 4]

Les médicaments dangereux comprennent donc certains agents hormonaux, les immunosuppresseurs, les antirétroviraux, l'ensemble des cytostatiques ainsi que certains anticorps monoclonaux tels que l'alemtuzumab (Mabcampath®).

## ***B. La prévention des risques liés aux cytostatiques au niveau international***

C'est en 1970, aux Etats-Unis, que l'exposition des professionnels aux médicaments dangereux et les risques potentiels pour la santé du personnel soignant ont été considérés pour la première fois comme un problème de sécurité. En 1986, l'OSHA (Occupational Safety and Health Administration), suite à la publication de données sur les risques d'exposition professionnelle, a publié des directives concernant la manipulation des cytostatiques et autres produits dangereux pour le personnel soignant [5]. Par la suite, des rapports concernant la sécurité de manipulation des médicaments dangereux ont été également publiés par d'autres organisations américaines, notamment le NIOSH et le NIH (National Institut of Health).

D'autres pays développés, comme la Norvège en 1980 (via la direction de l'inspection du travail), le Canada (Canadian society of hospital pharmacist en 1981), la Suède (en 1987, National social welfare board departement of drugs), l'Angleterre, l'Italie ou encore l'Espagne, ont établis des règles de manipulation pour les pharmaciens et le personnel soignant. Celles-ci sont mêmes devenues obligatoires dans certains cas afin de minimiser encore les risques.

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

- Groupe 1 : cancérogène pour l'homme (c'est-à dire soit démontré chez l'homme, soit démontré chez l'animal et exportable à l'homme).
- Groupe 2A: cancérogène probable pour l'homme.
- Groupe 2B: cancérogène possible pour l'homme.
- Groupe 3: ne peut être classé du point de vue de son pouvoir cancérogène éventuel chez l'homme.
- Groupe 4: probablement non cancérogène pour l'homme.

Le cyclophosphamide, l'étoposide (au sein de protocoles l'associant avec la bléomycine et le cisplatine), le melphalan par exemple appartiennent au groupe 1. La

doxorubicine, l'étoposide, le cisplatine sont dans le groupe 2A, tandis que l'amsacrine, la dacarbazine ou encore la bléomycine sont dans le groupe 2B. Quant au 5 fluoro-uracile (5-FU), au méthotrexate ou encore à la vincristine ou la vinblastine, on les retrouve dans le groupe 3.

Les nouvelles thérapeutiques « ciblées » ne sont par contre pas classées dans cette liste.

Un grand nombre d'organisations professionnelles de pharmaciens hospitaliers et d'associations d'infirmières ont également publié des directives sur la sécurité de manipulation des produits dangereux, dans plusieurs parties du monde. [3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11] Certaines publications ont d'ailleurs obtenu le statut de lois nationales, d'autres ont été promues directives européennes, qui seront ensuite transposées dans les différentes législations nationales via EU-OSHA (European Agency for Safety and Health at Work) [12]. Une partie d'entre elles restent à l'état de recommandations (non opposables), mais préconisées comme la meilleure pratique et constituent des lignes directives (ou « Guidelines ») dans les pharmacies hospitalières.

## **C. Législation et réglementation françaises**

### **1) Historique**

C'est en 1987 que la première circulaire relative à la manipulation des anticancéreux est apparue en France, rédigée par le ministère des affaires sociales et de l'emploi [13] :

*« ... il apparaît que la manipulation de produits toxiques, et notamment des médicaments anticancéreux dans les services hospitaliers ne sont pas toujours exécutés dans des conditions offrant le maximum de sécurité pour le personnel. Des arguments existent pour penser que ces opérations font encourir des risques aux utilisateurs... »*

Ensuite, dans les années 1990 – 2000, une série de textes issus des instances gouvernementales va être publiée, relative à la manipulation des médicaments dangereux en milieu hospitalier [14, 15, 16, 17, 18]. Parmi ceux-ci, le premier texte relate la nécessité de créer des unités de préparation centralisées des chimiothérapies sous la responsabilité des pharmaciens, et définit notamment la notion de sites de référence en cancérologie [16].

## **2) Réglementation et législation en vigueur (2009)**

Le code de la santé publique (CSP) définit les activités de toutes pharmacies à usage intérieur (PUI). Il stipule notamment que la préparation des médicaments est de la compétence exclusive des pharmaciens [19, 20]. Certaines de ces préparations, comme les préparations magistrales de cytostatiques sont dorénavant soumises à autorisation.

La qualité des différentes préparations réalisées au sein de la PUI sont également soumises aux indications de la pharmacopée européenne pour la plupart. La monographie spécifique aux méthodes de préparation des médicaments stériles qui y est décrite est opposable. Ce texte impose notamment les conditions générales de préparations non stérilisées dans un récipient final, non toujours transposables à la préparation des médicaments anticancéreux dans le milieu hospitalier.

### *a. Circulaire du 22 février 2005*

La circulaire du 22 février 2005 précise les modalités de l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements de santé [21]. Parmi celles-ci, il est stipulé que les préparations des chimiothérapies anticancéreuses ne peuvent pas être effectuées sur une simple paillasse, en raison de leur nature et de leur toxicité démontrée, mais réalisées dans des conditions particulières, c'est-à-dire dans des unités spécifiques (URC, URCC, UPCO etc.) avec isolateur ou hotte à flux laminaire et sous la responsabilité d'un pharmacien.

Ces conditions de fabrication sont également reprises dans les contrats de bon usage (CBU) des établissements de santé signés avec les agences régionales d'hospitalisation (ARH) dans le cadre de la réforme de la tarification à l'activité (T2A).

#### *b. Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) décembre 2007*

Ce document est un texte de référence opposable, destiné aux pharmaciens, qu'ils travaillent en officine ou dans les PUI des établissements de santé, et publié par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Ces bonnes pratiques définissent les modalités de réalisation des préparations pharmaceutiques, dans le but de garantir la qualité de celles-ci.

La préparation des substances dangereuses, ainsi que l'exposition du personnel et de l'environnement à ces dernières, font l'objet d'un chapitre entier dans ce guide. La préparation et la manipulation de substances dangereuses doivent donc suivre les règles générales de ce guide dans tous les établissements de santé français. Ils doivent également se référer aux bonnes pratiques de préparations hospitalières (BPPH) dont la première édition date de 2001 (ce guide a été rédigé à l'initiative de la DHOS (Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins)).

#### *c. Le Contrat de Bon Usage*

Le CBU détermine les objectifs en vue d'améliorer et de sécuriser le circuit du médicament et des produits, dont les anticancéreux, au sein d'un établissement de santé, ainsi que de garantir leur bon usage. Il a également pour objet de préciser les actions à mettre en œuvre pour atteindre ces objectifs et d'organiser le cadre de l'évaluation des engagements souscrits, dont le respect est pris en compte chaque année pour fixer le taux de remboursement de la part prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie. Dans le cas du non respect des critères et objectifs fixés par le CBU, l'établissement de santé signataire peut avoir en retour des répercussions financières quant au taux de remboursement des produits concernés.

Le CBUM (2006-2008) rédigé par l'Agence Régionale de l'hospitalisation des Pays de la Loire a été reconduit pour un an. Il a notamment pour obligation de fixer le taux de remboursement des produits de la liste en sus (médicaments hors T2A dits « onéreux ») pour l'année 2009 grâce au rapport d'étape 2008 des établissements signataires. Cette version met l'accent, entre autres, sur l'informatisation du circuit du médicament, la qualité de la préparation centralisée des chimiothérapies, ou encore la formation du personnel manipulant. Le CBUM 2009 décrit, en ce qui concerne la centralisation de la préparation et de la reconstitution des traitements anticancéreux (Etablissements concernés uniquement), qui est sous la responsabilité d'un pharmacien, que « tout établissement qui traite par chimiothérapie des patients cancéreux doit être doté des équipements nécessaires à la sécurité de ses personnels et des patients ». (CBUM 2006-2009)

### **3) Les lignes directrices**

Pendant ces dix dernières années, différentes sociétés savantes françaises ont édité des recommandations consultables dans diverses publications. On peut par exemple citer le CNIHM (Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier) [22], la SFPC (Société Française de Pharmacie Clinique), la SFPO (Société Française de Pharmacie Oncologique), l'ARH (Agence Régionale d'Hospitalisation) [23], le CCLIN (Centre de Coordination de Lutte Contre les Infections Nosocomiales) [24].

D'autres recommandations, publiées dans la plupart des pays développés dont le Canada, les Etats-Unis, y constituent également de grandes lignes directrices et peuvent être également consultées. Les institutions les plus connues et reconnues sont l'ISOPP (Société Internationale des Praticiens en Pharmacie Oncologique) [25], l'ASHP [3], le NIOSH [4].

Ces différents textes sont le fruit d'un long travail, et d'un consensus international sur les « principes de précaution » ainsi que les mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux dans les établissements de santé. La direction de chaque établissement susceptible d'être concerné est donc responsable de mettre les moyens techniques, administratifs, logistiques et financiers nécessaires afin de respecter ces recommandations.

## **II. Effets toxiques des anticancéreux chez le personnel exposé**

Depuis de nombreuses années, la manipulation et l'administration des cytotoxiques injectables préoccupent le milieu hospitalier. Le pouvoir mutagène, la survenue de tumeurs secondaires chez des patients traités par chimiothérapie anticancéreuse, les nombreux effets secondaires parfois très graves survenant au cours des traitements, ont conduit les praticiens hospitaliers suivis des autorités compétentes à s'interroger sur l'éventuelle toxicité de ces molécules lors de leur manipulation.

Dans la littérature, un grand nombre d'observations ont été rapportées, relatant les troubles survenus à court ou moyen terme après préparation ou administration de chimiothérapie anticancéreuse chez le personnel hospitalier. Ces effets toxiques peuvent être de nature immédiate ou retardée, et concernent presque uniquement les cytostatiques.

### ***A. Risques d'exposition aux cytostatiques***

#### **1) Modes de contact**

L'exposition aux produits à risque peut se faire :

- par contact direct (en particulier en cas de piqûre accidentelle) ;
- par ingestion ;
- par émission de vapeurs ;
- par aérosolisation ;
- par émission de poussières ;
- par émission d'éléments biologiques (bactéries, virus, médicaments contenant tout ou partie des Organismes Génétiquement Modifiés).

Les risques de contact diffèrent selon que la manipulation des produits concerne des liquides ou des poudres [26].

## **2) Les différentes voies d'absorption**

C'est lors de la préparation ou l'administration des ces médicaments que le risque d'absorption accidentelle semble le plus grand. Il ne faut pas pour autant négliger ce risque lors des autres étapes de manipulation de ces produits (transport, élimination etc.). La voie d'absorption peut-être :

- Percutanée : piqûre accidentelle, absence de gant lors de la manipulation, contamination des surfaces et de l'environnement de travail, bris de flacon etc.
- Par ingestion : contact main-bouche essentiellement.
- Oculaire : aérosols, projections etc.
- Respiratoire : inhalation d'aérosols (problème de surpression dans le flacon lors de la reconstitution d'un cytostatique par exemple).

La résorption percutanée et l'aérosolisation semblent constituer les principales voies d'entrée [27,28].

### ***B. La toxicité immédiate***

La toxicité immédiate est due à un ou des contacts avec des quantités non négligeables d'anticancéreux, suite à des accidents de manipulation, ou à l'absence de mesures de protection suffisamment efficaces. Ce type de toxicité est de moins en moins relatée, du fait de l'amélioration des connaissances générales des risques et moyens de protection du personnel mis en œuvre.

Le recensement de ce type d'accident du travail (piqûres, projection etc.) fait d'ailleurs l'objet d'un indicateur qualité lié à la gestion des ressources humaines à l'UPCO (Unité de Pharmacie Clinique Oncologique) du CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Nantes (cf annexe 5).

## **1) Effets toxiques généraux rapportés en milieu hospitalier**

La nature des effets toxiques généraux rapportés dans la littérature est répertoriée dans le tableau 1. La plupart date des années 1980-1990, les plus récents des années 2000.

En 1980, Ladik et coll. [29] décrivent des troubles à type de sensations ébrieuses, vertiges, rougeurs notamment au niveau du visage, chez des pharmaciens manipulant du cisplatine et de la dacarbazine. L'amélioration des conditions de travail, en ce qui concerne les mesures de prévention, a permis une disparition de ces troubles.

Des manifestations semblables à celles observées chez des patients traités, tels que des rashes urticariens, nausées, vomissements, douleurs épigastriques, céphalées ou encore malaises ont été décrites par Reynolds et coll. [30] chez des pharmaciens et infirmières préparant des solutions d'amsacrine. L'ensemble des symptômes a disparu après l'installation d'une hotte à flux laminaire vertical.

Une autre étude, menée en 1988 par McDiamid et Egan [31], a permis de mettre en évidence des nausées, vomissements et diarrhées chez les manipulateurs après exposition cutanée à la carmustine.

L'étude de Sotaniemi, en 1983, rapporte quant à elle des altérations hépatiques, ainsi que des céphalées et une perte des cheveux chez des infirmières manipulant quotidiennement, et ce depuis plusieurs années, des médicaments cytostatiques dont la bléomycine, le cyclophosphamide et la vincristine. Une amélioration a été observée suite à l'arrêt de l'exposition [32].

Il a également été décrit par Kustnetz and Condon [33] le cas d'une aide-soignante exposée aux urines d'un patient traité par doxorubicine et vincristine qui a présentée un rash

cutané. Ceci appui le risque d'une possible exposition lors de l'évacuation du matériel ayant contenu des produits ou ayant servi à leur administration, ou encore lors de la manipulation des récipients ayant reçu l'urine ou les vomissements des malades traités.

**Tableau 1 : Effets toxiques généraux rapportés chez les manipulateurs (liste non exhaustive)**

<b>Effets observés</b>	<b>Conditions de travail</b>	<b>Références</b>
Sensations ébrieuses, vertiges, rougeurs du visage	Pharmacien manipulant du cisplatine et de la dacarbazine sans précaution	Ladik et coll. 1980
Nausées, céphalées, vertiges, perte de cheveux, irritation nasale	Préparation et administration de cytostatiques divers dans des locaux inadéquats	Crudi et coll. 1980
Rashs urticariens, nausées, vomissements, céphalées, malaises	Infirmières manipulant de l'amsacrine sans précaution	Reynolds et coll. 1982
Altérations hépatiques, céphalées, perte de cheveux	Manipulation des cytostatiques divers (bléomycine, cyclophosphamide...)	Sotaniemi et coll. 1983
Nausées, vomissements, diarrhées	Exposition cutanée à de la carmustine	McDiamid et coll. 1988
Allergie respiratoire	Préparation de sels de platine	Rossenberget coll. 1989
Rashs cutanés	Aide-soignante exposée aux urines d'un patient traité par doxorubicine et vincristine	Kustnetz and Condon. 2003

## 2) Effets toxiques locaux rapportés en milieu hospitalier

Le risque de piqûres accidentelles, de projections cutanées, oculaires ou nasales mettant en contact le revêtement cutané-muqueux avec les principes actifs lors de mauvaises manipulations, est toujours présent pour le personnel soignant. Ces effets, au niveau cutané, peuvent aller de la simple rougeur à l'ulcère, en passant par la nécrose en fonction du produit mis en cause, du temps de contact et de sa concentration. Ils sont à rapprocher de ceux provoqués par le phénomène d'extravasation parfois observé lors d'administration de thérapeutiques anticancéreuses [34].

De plus, un certain nombre de cytostatiques, notamment les alkylants, sont susceptibles d'être responsable de manifestations allergiques respiratoires et/ou cutanées chez les malades traités et également, à un moindre degré, chez le personnel manipulant. Par exemple, l'allergie aux sels de platine est bien connue chez les patients recevant ce produit dans le cadre d'une chimiothérapie anticancéreuse. Il existe dans la littérature un certain nombre d'observations démontrant ces allergies aux sels de platine chez les manipulateurs de diverses professions [35, 36].

Le tableau 2 [37] renferme une liste non exhaustive des médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse, ainsi que les effets néfastes rapportés dans la littérature qu'ils peuvent provoquer lors de manipulation sans précaution.

**Tableau 2 : Exemples d'effets toxiques locaux rapportés dans la littérature**

DCI/Classe	Atteinte cutanée	Autres contacts toxiques
Amsacrine	Irritant	
Anthracyclines	Irritantes	
Bléomycine	Allergisant, causticité	Muqueuse nasale
Chlormétine	Irritant, vésicant	
Cisplatine	Allergisant	
Cyclophosphamide	Allergisant	
Dacarbazine	Irritant	Muqueuse nasale
Daunorubicine	Irritant	Muqueuse nasale
Fuorouracile	Irritant, allergisant, inflammation de la peau lésée	
Lomustine	Vésicant, irritant	Muqueuse nasale
Mitomycine	Irritant	
Mitoxantrone	Irritant	Muqueuse oculaire
Vinblastine	Irritant	
Vindésine	Irritant	Muqueuse oculaire

DCI : Dénomination Commune Internationale

## **C. Toxicité retardée en milieu hospitalier**

La toxicité retardée est le résultat d'une exposition prolongée aux cytostatiques. Elle est liée au grand nombre de produits commercialisés et dont la toxicité reste relativement variable et mal connue.

Par le passé, le danger était réparti sur les infirmières des services de cancérologie qui reconstituaient elles-mêmes les cytostatiques. Actuellement, les risques sont mieux maîtrisés mais concentrés sur un petit nombre de personnes, par ailleurs mieux formées. Cette organisation est conforme au principe de précaution, mais contrairement au secteur de médecine nucléaire où chaque personnel est doté d'un dosimètre afin de déterminer son exposition journalière aux radiations, il n'existe pour le moment aucune méthode applicable en routine destinée à surveiller l'exposition aux cytostatiques des manipulateurs d'anticancéreux. De plus, la majorité du personnel médical est composé de femmes, dont la plupart sont en âge de procréer.

### **1) Effets mutagènes**

Dès les années 1970, certains auteurs se sont intéressés aux risques d'une exposition à long terme aux cytostatiques. Flack et al. [38] ont ainsi mis en évidence que des infirmières non protégées travaillant dans des lieux où des médicaments dangereux étaient préparés et administrés, présentaient des concentrations plus élevées de substances mutagènes dans leurs urines, comparé au reste du personnel, non exposé. Cette étude a mis en évidence que le personnel manipulant subissait une exposition professionnelle probablement liée aux cytostatiques dont la plupart présentait un pouvoir mutagène.

Durant la décennie suivante, de nombreux travaux ont été menés concernant la mutagénicité urinaire chez le personnel manipulant les cytostatiques. Dans la plupart de ces études, il a été établi une relation entre l'augmentation de la mutagénicité dans les urines et le

degré de protection des manipulateurs, même si les résultats sont assez divergents, à cause de différents problèmes méthodologiques notamment [39, 40].

D'autres études portant sur les aberrations chromosomiques et les échanges de chromatides sœurs ont confirmé l'hypothèse d'un risque mutagène plus important chez le manipulateur exposé aux cytostatiques [41, 42].

## **2) Effets cancérigènes**

Le risque d'un effet cancérigène à long terme des anticancéreux chez les malades traités étant avéré, un effet du même type a été recherché chez le personnel fabriquant, préparant ou administrant ces médicaments.

En 1992, Skov et coll. [43] ont pu mettre en évidence un risque plus élevé de développer une leucémie chez 794 infirmières exposées à la manipulation des cytostatiques (étude cas-témoins), sans par ailleurs pouvoir déterminer une majoration du nombre des autres types de cancers par rapport à la population non exposée.

L'étude de Hansen et coll. en 1994 [44] compare la fréquence et la répartition des cancers pour 8500 infirmières par rapport aux résultats de la population générale. Aucune augmentation de la fréquence des pathologies cancéreuses chez les infirmières exposées n'a été démontrée.

D'autres travaux ont été réalisés sur le sujet, mais n'ont pas pu apporter de réelles preuves d'une relation entre la manipulation des cytostatiques et le risque de développement d'un cancer [45, 46, 47]. Il est vrai que beaucoup d'études présentent des biais méthodologiques et manquent souvent de puissance statistique.

Actuellement, aucun cas de cancer formellement relié à la manipulation des anticancéreux n'a été observé. Très peu de travaux dans la littérature mettent de façon statistiquement valable un risque avéré dans ce domaine. Le manque de publication sur ce sujet peut s'expliquer par le fait que ce type d'étude demande une population de

manipulateurs importante et nécessite de préciser exactement l'exposition de cette population ainsi que le niveau de risque pour obtenir des résultats interprétables. De plus, d'autres facteurs (environnementaux, tabagisme, génétique etc.) peuvent avoir un effet cancérigène, seuls ou associés à l'effet toxique des cytostatiques.

### **3) Effets sur la reproduction**

La recherche d'effets sur la reproduction chez les manipulateurs potentiellement exposés aux cytostatiques a été effectuée dans quelques études danoises, finlandaises et françaises. Dernièrement, une méta-analyse a montré l'existence d'un lien entre l'exposition à ces molécules et des effets indésirables sur la reproduction [48]. Au cours de ces différentes études, les effets les plus fréquemment observés ont été le risque d'avortement spontané précoce, les malformations fœtales et les grossesses extra utérines.

#### *a. Risque d'avortement spontané précoce*

Une enquête de type cas-témoin, menée par Selevan et coll. [49], sur une cohorte d'infirmières de moins de 40 ans ayant travaillé dans des services utilisateurs de cytostatiques, a montré que les infirmières ayant eu un avortement spontané avaient significativement plus fréquemment manipulé des cytostatiques pendant le premier trimestre de leur grossesse. Cette étude a fait l'objet de nombreuses critiques, portant notamment sur les imprécisions concernant les quantités réelles de produits manipulés.

Stucker et coll. [50] ont obtenu des résultats comparables sur une étude multicentrique portant sur 466 infirmières françaises et 534 grossesses.

Par la suite, une étude de 1999 portant sur 2676 personnes exposées et un total de 7094 grossesses a révélé à nouveau un risque statistiquement significatif d'avortement spontané précoce [51].

### *b. Risque de malformations fœtales*

Il existe peu d'études relatant une augmentation du risque de malformations congénitales. Cependant, deux d'entre elles ont montré, chez des infirmières manipulant des cytostatiques sans moyen de protection, des cas de malformations congénitales [52,53]. Dans les autres études, aucun type particulier de malformation n'a été détecté [43, 54].

### *c. Risque de grossesses extra-utérines (GEU)*

L'étude de Saurel-Cubizolles et coll. [55] s'est intéressée aux facteurs de risque de GEU en secteur hospitalier, et seule l'exposition aux cytostatiques a montré un risque. Le nombre limité de personnes et le manque de puissance dans la cohorte initiale ne peuvent pas permettre d'avoir un œil objectif sur ses résultats.

### *d. Poids de naissance et âge gestationnel*

Une seule étude, dirigée par le ministère de la santé hollandaise, a fait état d'une augmentation du risque d'enfant de faible poids chez les infirmières exposées [56]. A *contrario*, les observations de Skov et coll [43] n'ont pas démontré de différence significative entre les enfants des infirmières du groupe exposé et ceux du groupe contrôle.

### *e. Effets sur la spermatogénèse et les fonctions testiculaires*

Aucune étude particulière ne semble avoir été menée concernant les effets de la manipulation des cytotoxiques sur la spermatogénèse ou les fonctions testiculaires. Cela dit, compte-tenu des effets secondaires observés chez les patients traités, on peut supposer un danger éventuel.

## **4) Conclusion**

Dans la littérature, on retrouve peu d'études observant spécifiquement les effets obstétricaux et des effets cancérogènes liés à la manipulation des cytotoxiques. Ceci est probablement dû à la nécessité d'avoir un grand nombre de personnes à suivre, et ce sur une longue période afin d'avoir des résultats statistiquement significatifs. De plus, ces études sont toutes rétrospectives et donc avec une marge d'erreur dans l'appréciation de l'exposition et du risque réel. On pourrait envisager de mettre en place des études prospectives, mais l'augmentation des mesures de protection du personnel entraînerait une diminution de la mise en évidence d'éventuels problèmes de santé liés à l'exposition [56].

### ***D. Toxicité des nouvelles thérapeutiques***

Aucune étude validée n'a encore été publiée à ce jour démontrant une éventuelle toxicité immédiate ou retardée liée à la manipulation de ces nouvelles thérapeutiques.

### ***E. Conclusion***

Des manifestations locales et générales ont été observées en milieu hospitalier, chez le personnel soignant amené à manipuler les médicaments anticancéreux, notamment au cours de la fabrication de préparations injectables. Celles-ci, bien que pouvant être controversées, doivent être signalées et interprétées selon les circonstances dans lesquelles elles ont été observées. Par ailleurs, toutes les études disponibles à ce jour montrent que l'absorption des produits, que ce soit par l'intermédiaire d'une production d'aérosols et/ou par passage transcutané, est possible au cours de la préparation des cytotoxiques en milieu de soin. Cela dit, la plupart des effets rapportés semble être lié à de mauvaises conditions de travail (c'est-à

dire sans précautions particulières) et/ou à de fortes expositions (dus à la fabrication de nombreuses préparations) [57].

Il est donc devenu indispensable, à la vue de toutes ces circonstances décrites dans la littérature, d'inciter à la mise en œuvre de mesures de précautions associées à la manipulation et à la préparation des cytotoxiques dans les milieux professionnels concernés. Une surveillance spécifique du personnel professionnel et de la population exposés, étant donné les risques cancérogènes et sur la reproduction, permettrait d'évaluer l'impact et l'efficacité de ces mesures.

Cette prévention est d'autant plus nécessaire que ces médicaments sont de plus en plus utilisés, et ce dans un grand nombre de protocoles de traitement des cancers. De plus le nombre de préparations de cytotoxiques risque d'augmenter, ainsi que l'association à de nouvelles thérapeutiques dont on ne connaît pas encore les effets (en effet il existe déjà de nombreux protocoles de poly-chimiothérapie) et qui pourraient éventuellement provoquer et/ou majorer ces effets toxiques observés.

*Travailler avec ou à proximité des médicaments dangereux peut causer des éruptions cutanées, de l'infertilité, des fausses couches, malformations congénitales et possiblement la leucémie et d'autres cancers.*

*Alerte NIOSH 2004*

### **III. Manipulation des anticancéreux en milieu hospitalier**

Les services de pharmacie hospitalière, dans tous les établissements de santé disposant d'unités de soin qualifiées en onco-hématologie, se doivent de proposer une prestation assurant la reconstitution des médicaments anticancéreux injectables et leur présentation « prête à l'emploi ». La prise en charge de cet acte doit être accompagnée par la mise en place d'un système d'assurance qualité pharmaceutique notamment pour ce qui concerne la sécurité des manipulateurs de la préparation à l'administration du médicament.

Le risque pour le manipulateur est lié à la toxicité du médicament auquel il est potentiellement exposé, ainsi qu'à son niveau d'exposition à celui-ci. L'exposition est associée à différents facteurs : la tâche exécutée (reconstitution, transport etc.), sa fréquence et sa durée, la quantité de produit manipulé ainsi que le respect des bonnes pratiques.

Les recommandations générales pour la sécurité de manipulation des anticancéreux en milieu hospitalier sont donc destinées à l'ensemble du personnel de la pharmacie susceptible d'être en contact avec les cytotoxiques, et pas seulement aux préparateurs et pharmaciens réalisant la préparation proprement dite. Elles sont utiles tout au long du circuit du médicament anticancéreux dans la PUI, de la réception des produits à l'élimination des déchets.

#### ***A. Assurance qualité et préparation de médicaments anticancéreux***

Chaque pharmacien hospitalier se doit de mettre en place un système d'assurance qualité au sein de son unité afin de garantir le respect des prescriptions légales de sécurité au travail. En effet, les cytostatiques peuvent être à l'origine d'effets irritants, sensibilisants, carcinogènes, mutagènes voire toxiques pour la reproduction, et les travailleurs exposés

doivent être préservés au mieux grâce à des mesures de protection individuelle et collective appropriées, qu'elles soient d'ordre technique ou organisationnel.

## **1) Mesures de protection individuelle**

### *a. Formation et information du personnel*

Tout personnel étant amené à travailler dans une unité de préparation des anticancéreux doit préalablement être formé et entraîné à la manipulation aseptique des cytostatiques. Il doit également connaître parfaitement les capacités, le mode d'utilisation correct de tous les équipements tout comme leurs limites. Une validation des compétences doit être réalisée suite à cette formation à la fois théorique et pratique, afin d'en valider l'efficacité. Des notions de règles d'hygiène doivent également être abordées au cours de celle-ci. Une réévaluation périodique de la formation, notamment en cas de changement de pratique quotidienne, s'avère nécessaire.

Par ailleurs tout personnel doit également être formé sur les procédures à appliquer concernant toutes les autres tâches susceptibles d'être exécutées au sein de l'unité, comme le nettoyage, les procédures à suivre en cas de bris, l'élimination des déchets.

Il est aussi impératif d'informer l'ensemble du personnel en contact avec les agents cytostatiques du risque de contamination. Ceci s'applique à toute manipulation de cytostatique, que ce soit lors de la phase de transport, réception, stockage, reconstitution ou encore d'élimination des déchets. Le personnel affecté à la préparation des médicaments anticancéreux doit en outre recevoir toute information complémentaire sur la sécurité de manipulation de ces produits, dès lors qu'une mise à jour est effectuée, tout comme les dangers associés à leur exposition.

### *b. Organisation du travail*

Dans des unités de pharmacotechnie où un grand nombre de chimiothérapies sont réalisées, le personnel ne doit pas être affecté à cette tâche de façon continue. Les différents travaux à réaliser doivent être attribués à tout le personnel qui doit avoir une formation polyvalente. Un planning indiquant l'activité à réaliser et sa durée doit être tenu, facilement consultable, et respecté dans la mesure du possible.

### *c. Hygiène et considérations sanitaires*

Des règles générales d'hygiène doivent être respectées dans toute unité de reconstitution de chimiothérapie. Il est indispensable en premier lieu d'effectuer un lavage hygiénique ou chirurgical des mains avant toute manipulation, notamment si l'on travaille sous hotte à flux laminaire. Le port de bracelet, montre, bague ou tout autre bijou est à proscrire, surtout pour le personnel travaillant dans des ZAC (zones à atmosphère contrôlée).

Lors des opérations de reconstitution, il est formellement interdit de boire, manger, fumer, se maquiller ou encore téléphoner.

Si un membre du personnel est atteint d'infection respiratoire ou cutanée, il doit éviter de participer aux opérations de reconstitution des cytostatiques. Les personnes recevant des traitements immunosuppresseurs également. Quant aux femmes enceintes et allaitantes, elles ne peuvent en aucun cas être affectées ou maintenues à des postes de travail exposant à des anticancéreux [58].

### *d. Surveillance médicale du personnel*

Il est important qu'une surveillance médicale adaptée et régulière soit instaurée. Suite à une contamination accidentelle ou lorsque des troubles inhabituels sont constatés, et pouvant être en lien avec une exposition aux cytostatiques, une consultation en médecine du travail est obligatoire.

Une fiche individuelle d'exposition devrait également être mise en place pour tous les opérateurs. Cette fiche est au minimum un reflet des activités quotidiennes de l'opérateur. Dans le cas d'une exposition accidentelle, des détails y seront ajoutés (médicament impliqué, localisation, manière et durée de l'exposition etc.).

#### *e. EPI : équipements de protection individuelle*

Grâce à un choix judicieux d'équipements et à leur utilisation appropriée, les manipulateurs peuvent être efficacement protégés. Ceux-ci doivent être portés lors de toute activité pouvant mettre le personnel en contact avec les produits dangereux.

Ces équipements sont différents selon la zone dans laquelle sont effectuées les manipulations, le niveau le plus élevé de protection étant les zones où les préparations aseptiques sont réalisées.

Les EPI comprennent :

- les couvre-chaussures et casques, portés dans toute l'unité,
- les charlottes et les masques, utilisés lors de la préparation des cytotoxiques sous hotte ou lors du nettoyage de l'isolateur,
- les gants : ils doivent assurer une protection optimale, étant le seul rempart pour éviter le contact direct entre le manipulateur et le produit.

Une première paire de gants non stériles est utilisée pour toute manipulation au sein de l'unité de reconstitution. Ceux-ci sont la plupart du temps en latex, non poudrés, sauf pour le personnel allergique (dans ce cas des gants en nitrile ou néoprène peuvent être utilisés). Les gants en vinyle se révélant plus fragiles et perméables à certains cytotoxiques, ils ne peuvent être utilisés. Dans l'isolateur ou sous hotte, lors des préparations d'anticancéreux, une deuxième paire de gants, stériles, en latex, est utilisée. Elle est d'autant plus recommandée du fait de la perméabilité effective des gants [59, 60], et d'une contamination interne de ceux-ci [61]. La paire externe doit recouvrir la manche de la surblouse du manipulateur.

Les gants doivent être changés régulièrement, dans l'idéal toutes les 30 minutes. En effet, certaines études démontrent une contamination quasi constante des gants lors des

manipulations [62, 63]. Ils doivent évidemment être immédiatement changés lors de déchirure accidentelle ou contamination directe.

Par ailleurs, le port de gants ne soustrait pas le personnel du lavage de mains avant et après gantage.

Après utilisation, l'ensemble du matériel à usage unique utilisé doit être éliminé via des conteneurs dédiés, afin de minimiser toute contamination de l'environnement conformément à la réglementation en vigueur.

## **2) Mesures de prévention collective**

### *a. Le système documentaire*

Dans chaque unité centralisée de préparation des anticancéreux doit se trouver un Manuel Qualité (MAQ), qui présente la politique et l'organisation générale du travail au sein de l'unité, ainsi qu'un système de renvoi aux différentes procédures, instructions et formulaires utiles à la manipulation des agents cytostatiques. On retrouve entre autres les procédures opérationnelles pour la reconstitution des anticancéreux, une description des EPI, les procédures de nettoyage (hotte, isolateur etc.), les conduites à tenir en cas d'accident, les procédures de dispensation des chimiothérapies aux services de soins, les procédures d'élimination des déchets.

Le MAQ et le système qualité dans son ensemble constituent un élément essentiel de la prévention et gestion des risques, permettant à tout le personnel d'avoir accès aux procédures écrites et les relire dès que le besoin se présente. La gestion concomitante d'un tableau de bord d'indicateurs qualité permet d'évaluer les processus critiques afin de conduire des démarches d'amélioration et d'éviter toute dérive du système.

## *b. Les locaux*

Les médicaments anticancéreux injectables sont préparés dans des unités de reconstitutions centralisées dont les locaux et équipements sont adaptés à leur manipulation. Les préparations doivent être réalisées dans des ZAC, soit dans une zone dédiée au sein de la PUI, soit d'une antenne délocalisée au sein des services cliniques prescripteurs, toujours placées sous la responsabilité d'un pharmacien.

Les conditions de préparation au sein d'une unité centralisée de reconstitution des anticancéreux ont pour avantage de protéger non seulement les produits finis d'une contamination tant microbienne que particulaire, mais amènent également une protection des manipulateurs et de l'environnement de travail. Ceci a été démontré dans de nombreuses publications expliquant les avantages d'une préparation centralisée [64, 65, 66]. La préparation centralisée de ce type de médicaments permet, au delà de la sécurité apportée pour le manipulateur, un gain de temps infirmier, la suppression des stocks de produits dangereux dans les unités de soins, une économie substantielle due à la diminution des déchets et flacons entamés jetés, et contribue à la maîtrise du risque iatrogène médicamenteux pour les patients.

### ➤ Caractéristiques

Les locaux servant à la préparation des anticancéreux doivent être propres : les murs, sols, éléments de rangement et surfaces de préparations doivent être conçus avec des matériaux adaptés afin d'en faciliter le nettoyage et la désinfection, et éviter le risque d'une persistance de contamination avant et après manipulation. Dans le local, tout le matériel et les produits nécessaires à la reconstitution doivent être présents et installés de façon la plus ergonomique possible. Le nécessaire en cas d'exposition accidentelle doit également être facilement accessible.

L'accès aux locaux est limité au personnel habilité. Il doit être facile d'accès pour tout le personnel concerné et les équipements nécessaires. De plus, ces locaux sont identifiés par une signalisation informative appropriée.

## ➤ Les ZAC

Les BPP permettent de classer les différentes ZAC en fonction de leur niveau maximum de contamination particulaire. Cette classification est issue de la norme ISO 14644-1 [67], qui se fonde sur la concentration de particules en suspension. En effet, chaque opération de préparation requiert un niveau approprié de propreté de l'environnement de façon à réduire le risque de contamination particulaire ou microbienne des matières premières et des préparations terminées. La préparation des médicaments anticancéreux stériles doit donc s'effectuer dans une ZAC de type ISO 5.

La ZAC peut être de nature différente :

- ✓ Soit une/des hotte(s) à flux laminaire ou PSM de type II (ISO 5) situé(s) dans une salle à atmosphère contrôlée,
- ✓ Soit un isolateur (ISO 5) en surpression ou dépression.

Les deux types de structures se révèlent assurer une sécurité optimale pour les manipulateurs et l'environnement. La principale différence entre ces deux approches réside dans l'environnement immédiat de l'équipement utilisé et en conséquence dans les exigences associées.

Le choix des installations et équipements fait l'objet d'une analyse de risques préalable et documentée, prenant en compte la nature des produits manipulés, la protection des personnes et de l'environnement [26].

### *c. Les équipements*

#### ➤ L'isolateur

L'isolateur est un équipement clos qui n'échange pas d'air non filtré ou de contaminants avec l'environnement adjacent et dont la stérilité est à assurer à l'intérieur. Il réalise une barrière physique étanche entre la préparation, le manipulateur et l'environnement [26]. Il s'agit donc d'un concept d'isotechnie qui associe le confinement (étanchéité), le

transfert (double porte à transfert étanche), et la stérilisation de surface (par nébulisation ou vaporisation d'acide peracétique, ou par le peroxyde d'hydrogène).

Les isolateurs sont constitués d'une paroi souple en PVC ou rigide constituant une barrière physique étanche entre la préparation et le manipulateur ainsi que l'environnement. Il est important que le maintien de l'intégrité et l'étanchéité de cette barrière soit régulièrement vérifié. Un système de ventilation autonome équipe l'isolateur, portant en amont et en aval des filtres HEPA (filtration de haute efficacité). Ce système de traitement de l'air est conçu pour que l'air soit rejeté à l'extérieur de la pièce à distance de toute présence humaine, protégeant ainsi le personnel.

La plupart des isolateurs sont en surpression par rapport à l'environnement extérieur, mais le travail en dépression est également possible. De plus, pour que le manipulateur puisse avoir accès à l'isolateur, celui-ci est équipé d'un port muni de gants et/ou de scaphandres, qui permettent un maintien de l'environnement aseptique et du confinement au sein de l'isolateur.



*Figure 1 : Isolateur en surpression muni de gants*

➤ Les hottes à flux d'air laminaire

Les postes de sécurité microbiologiques (PSM) de type II, communément appelés hottes à flux d'air laminaire, sont utilisés depuis le début des années 1980 pour la manipulation des médicaments anticancéreux [68].

Ce sont des enceintes constituées d'une chambre de manipulation, en surpression, partiellement ouverte sur le devant. Une aspiration est créée sur le bord avant du plan de

travail (via une veine de garde), et fait barrière entre le manipulateur et le produit manipulé. Ces PSM protègent ainsi le produit et le préparateur d'une contamination grâce au flux d'air laminaire (uniforme et unidirectionnel) dirigé vers le bas, via un système de filtration haute efficacité (filtres HEPA) qui permettent de répondre aux exigences des classes d'empoussièrement définies par les BPP.



Figure 2 : Hotte à flux d'air laminaire

Contrairement à l'isotechnie, la barrière entre la préparation et le manipulateur n'est pas physique et absolue. Ceci exige par ailleurs le respect strict des procédés de manipulation. En revanche, le nettoyage des PSM est plus facile à réaliser.

#### ➤ Qualification des équipements et maintenance

Tous les équipements et installations de la zone d'atmosphère contrôlée sont qualifiés selon les textes, normes et référentiels en vigueur. A l'issue de cette qualification, les fréquences de contrôle d'air et de surface sont alors à prédéfinir en fonction de leur utilisation et des anomalies éventuellement rencontrées (BPP).

Une maintenance préventive régulière est réalisée selon des procédures et un plan préétabli. Des opérations de maintenance sont régulièrement effectuées, afin de s'assurer du bon fonctionnement des installations et du respect de la sécurité pour le personnel. Il est nécessaire de vérifier l'intégrité de l'enveloppe de l'isolateur, d'effectuer des tests de fuite et de recyclage de l'air, de vérifier l'efficacité des filtres HEPA et les changer le cas échéant. Ces opérations sont effectuées par le fournisseur.

Le pharmacien est responsable de la surveillance en routine de la contamination particulaire, microbienne, des pressions et des paramètres (humidité, température etc.) associés à l'ambiance de travail [69].

*d. Autour de la reconstitution : matériel, conditions de travail*

Les étapes de dissolution d'une poudre, l'ouverture d'une ampoule, l'ajustement d'un volume ou encore le transfert de médicament constituent un risque très important de dispersion des produits (sous forme d'aérosols, particules etc.) dans l'environnement. Il s'agit d'un « point critique de maîtrise ». Il est donc important de choisir un matériel adapté et des procédés de travail validés afin de réduire au minimum la contamination éventuelle.

➤ Exposition aux cytostatiques

Afin de savoir quelles mesures de protection prendre pour protéger au mieux le personnel aux cours des différentes manipulations de produits cytotoxiques, il est indispensable de connaître le niveau d'exposition aux cytostatiques auquel il est exposé.

Pour cela, on peut utiliser l'ICC (indice de contact cytotoxique), pendant longtemps seul outil disponible pour évaluer ce risque. Il représente le nombre de reconstitutions (ou préparations) et d'administrations de cytostatiques effectué sur une période de travail déterminée par une même personne, rapporté au nombre d'heures de travail comprises dans cette même période.

$$\text{ICC} = (\text{nR} + \text{nA}) / \text{nH}$$

Avec nR: nombre de reconstitutions et de préparations, nA: nombre d'administrations, nH nombre d'heures de travail

Il s'agit d'une formule de calcul simple, qui permet de classer les expositions en 3 catégories :

**Tableau 3 : Niveaux de risques établis par l'ICC**

<b>ICC</b>	<b>Niveaux de risque</b>	<b>Définitions</b>	<b>Recommandations</b>
<1	I	Préparations et administrations <i>occasionnelles</i>	Dispositions précédentes souhaitables ; à défaut mesures de protection minimale
1<ICC<3	II	Préparations et administrations en <i>quantité modérée</i>	URCC souhaitable ; à défaut, haute à flux laminaire verticale
<3	III	Préparations et administrations de façon <i>intensive</i>	URCC équipée soit d'un isolateur, soit d'une ou plusieurs hotte (s) à flux laminaire vertical

Cet indice est assez grossier et inadapté car il ne tient pas compte de la nature de la substance chimique utilisée, de la toxicité cumulative, du type de présentation de la spécialité pharmaceutique, ainsi que du mode d'administration.

Par ailleurs, les bonnes pratiques de préparation recommandent que les méthodes de préparation et les mesures de protection des contaminations chimiques et microbiologiques soient adaptées en fonction des niveaux ci-dessous. Les méthodes de préparation comportant le risque le plus faible sont à privilégier.

**Tableau 4: Niveaux de risque d'exposition lors de la manipulation de médicaments dangereux**

<b>Risque faible (forme liquide)</b>	<b>Risque modéré (forme liquide)</b>	<b>Risque élevé (forme pulvérulente)</b>
Injection dans un contenant clos Dissolution dans un contenant clos Transfert clos de solutions entre plusieurs contenants Filtration en ligne dans un récipient clos	Opération utilisant des poudres en système ouvert par exemple : pesée, pulvérisation, répartition	Ouverture des ampoules Injection dans un contenant ouvert Dissolution dans un contenant ouvert Filtration dans un contenant ouvert

Cette classification est effectuée en tenant compte de la forme galénique ainsi que du système ou dispositif médical utilisé lors de la préparation.

Le recours à un dispositif médical clos au cours de la reconstitution ou tout système présentant les mêmes garanties est dicté par la coexistence ou non d'un risque chimique et/ou microbiologique. Un système clos est un "procédé de répartition aseptique permettant le prélèvement et le transfert d'un produit stérile vers un autre contenant stérile dans lequel les systèmes de fermeture des contenants et le matériel de transfert restent en place pendant toute

la durée du processus de transfert, uniquement assuré par une aiguille stérile, une tubulure stérile ou tout autre dispositif de transfert stérile. Le transfert du produit stérile est réalisé de telle manière qu'il ne soit jamais en contact avec l'environnement."

Il est admis que le prélèvement d'une solution stérile à partir d'une ampoule dans un environnement de classe ISO 5 peut être considéré comme un transfert en système clos dans la mesure où celui-ci est effectué immédiatement et qu'il n'y a pas de risque toxique (préparation de substances dangereuses). Dans le cas de préparations de médicaments anticancéreux injectables, il est donc recommandé d'utiliser ces dispositifs dits « clos », et cela même si la reconstitution est effectuée au sein d'un isolateur ou d'un PSM II, afin que le risque d'exposition soit le plus faible possible.

➤ Conditions de reconstitution

✓ Environnement de travail

Avant et après la manipulation, le préparateur doit effectuer un nettoyage du plan de travail à l'aide des produits appropriés. L'environnement de travail doit être calme, et tous les produits et matériels nécessaires à une seule préparation doivent être disposés sur le plan de travail. Des collecteurs rigides pour récupération d'objets piquants et tranchants de dimension adaptée sont à portée de main. De plus, tous les déchets émis doivent être recueillis dans des sacs réservés à cet effet.

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

✓ Conditionnement

Dans la mesure du possible, les préparations contenant des substances dangereuses sont présentées prêtes à l'emploi, c'est à dire avec le perfuseur ou le dispositif d'administration connecté et purgé avec le solvant de dilution afin que le personnel infirmier puisse effectuer l'administration sans risque.

L'emballage secondaire sert à assurer l'intégrité de la préparation durant son stockage et son transport notamment en cas de bris ou de fuite.

La préparation est étiquetée en suivant les règles générales des bonnes pratiques et la réglementation en vigueur.

#### *e. Le transport des anticancéreux : matières premières et reconstituées*

Tout médicament anticancéreux doit être conditionné, conservé et transporté de façon à prévenir toute contamination du personnel ou de l'environnement. Les conditions de transport doivent donc garantir une protection physique et chimique adéquate, tant pour les médicaments acheminés que pour la personne qui les manipule.

##### ➤ Réception des cytostatiques

Les industriels se doivent de fournir les spécialités dans des récipients adaptés, étiquetés, faciles à identifier et exempts de contamination des surfaces externes (livrés de préférence avec un certificat d'un laboratoire indépendant garantissant cette décontamination). Or plusieurs études ont démontré la persistance d'une contamination de la surface externe des flacons commercialisés ainsi que du conditionnement secondaire [70, 71, 72]. C'est pourquoi dans certaines unités de reconstitution les flacons sont décontaminés avant utilisation par un personnel préalablement formé.

Les personnes en charge de la réception des spécialités doivent être informées et porter des gants lors du stockage de celles-ci. Il est important qu'elles se lavent systématiquement les mains après toute manipulation des flacons de cytostatiques. Lors de la réception, si un conditionnement semble être endommagé, il doit être immédiatement mis en quarantaine puis être éliminé selon les procédures appropriées.

Les cytotoxiques sont stockés à part des autres produits de la pharmacie, dans une zone à accès contrôlé.

### ➤ Transport de la préparation

Les préparations doivent être transportées dans des conditions ne présentant aucun risque pour les personnes et l'environnement et permettant le maintien de la qualité de la préparation (température, délai, protection contre la lumière si nécessaire etc.). Elles sont délivrées directement aux services de soins via des conteneurs spécifiques uniquement réservés à cet usage.

### *f. Manipulation des déchets*

Les déchets cytostatiques sont constitués par tous les matériaux ayant été en contact avec des cytotoxiques, notamment au cours de la reconstitution et de la préparation des anticancéreux. Il s'agit donc des aiguilles, seringues, flacons vides, masques, filtres à air, charlottes, médicaments périmés ou endommagés. Tous ces déchets sont disposés dans des récipients spéciaux réservés à cet effet et étiquetés avant d'être éliminés [73]. Tous les piquants-tranchants sont placés dans des conteneurs rigides anti-perforation afin d'éviter tout risque de piqûre accidentelle.

Les déchets sont ensuite isolés et éliminés de façon à empêcher une contamination du personnel et de l'environnement. Leur destruction se fera ensuite par incinération par une société agréée par une autorité de protection de l'environnement : les déchets souillés par les anticancéreux sont assimilés aux DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux), tandis que les médicaments concentrés et les filtres sont éliminés via une filière spécifique qui garantit une incinération à 1200°C.

### *g. Le nettoyage et l'entretien*

Un programme de nettoyage adapté doit être mis en place pour toutes les surfaces de travail mises en contact avec l'agent anticancéreux, leur contamination étant l'une des formes d'exposition du personnel. La fréquence et les modalités de nettoyage et de désinfection sont adaptées en fonction de la zone de travail et de la situation. Il s'agit d'une règle d'hygiène qui doit éviter de transférer la contamination d'une zone à l'autre.

Il est important que le nettoyage aille toujours des zones les moins souillées vers les zones les plus sales. En absence de méthode universelle de dégradation des anticancéreux, le choix des produits désinfectants et du matériel de nettoyage se fera dans l'objectif de prévenir les contaminations microbiennes et particulières [25].

Les agents affectés à ces tâches doivent avoir une formation préalable et respecter ces règles d'hygiène ainsi que le port des EPI. De plus, ils doivent avoir connaissance des procédures écrites et les avoir à disposition si besoin.

#### *h. Et en cas d'accident...*

Des kits ou coffrets à utiliser en cas d'accident ou bris de flacons doivent être facilement accessibles au personnel manipulant les médicaments anticancéreux. Tout personnel susceptible de s'en servir doit avoir préalablement reçu une formation appropriée concernant les procédures à suivre en cas d'accident et les risques potentiels encourus.

### **B. Surveillance de la chimio-contamination par les anticancéreux**

Les bonnes pratiques de préparations stipulent que « la méthode de préparation est maîtrisée, validée pour limiter les risques de contamination des locaux de préparation. Cette validation *peut s'appuyer notamment sur des contrôles d'environnement adaptés.* » Il est également précisé qu'« après le transport, *chaque fois que cela est possible*, l'absence de contamination chimique du conditionnement par les produits à risque est vérifiée. » Mais aucune précision concernant la méthodologie à suivre ainsi que la périodicité de ces contrôles n'est abordée. De plus, il n'existe à ce jour aucun consensus autour de la méthode permettant de mettre en évidence en routine de la chimio-contamination par les anticancéreux.

Toutefois, plusieurs équipes pharmaceutiques ont rapporté dans la littérature l'existence d'une contamination résiduelle, tant au niveau du personnel que de l'environnement de travail, les incitant à suggérer des méthodes de surveillance et de contrôle.

## 1) L'exposition professionnelle : méthodes de détection

Différentes méthodes peuvent être envisagées pour effectuer la recherche d'une preuve d'exposition des professionnels aux cytotoxiques : la détermination de l'augmentation du pouvoir mutagène des urines, la mise en évidence d'effets cytogénétiques ou encore le dosage de cytotoxiques ou de leur métabolites dans les liquides biologiques.

### *a. Recherche du pouvoir mutagène des urines*

Le test d'Ames [39] urinaire permet d'évaluer la mutagénicité des urines, c'est à dire la capacité des urines à entraîner des mutations sur des cultures de bactéries (une souche de *Salmonella typhimurium*), et ainsi évaluer l'imprégnation du personnel en cytostatiques, surtout dans les trois jours précédents le test. Il a une bonne sensibilité, mais par contre une spécificité limitée.

De nombreuses études utilisant ce type de test ont été effectuées dans le passé chez des travailleurs exposés aux anticancéreux. Les résultats ont démontré que sans mesure de protection, une augmentation significative de la mutagénicité des urines est observée chez le personnel exposé en comparaison aux témoins non exposés. Ceci n'est pas observé chez des personnes travaillant sous PSM ou prenant des mesures de protection personnelles [39, 40]. D'autres études ont permis de montrer que l'introduction de mesures de protection lors des manipulations entraînait une disparition de la mutagénicité initialement observée [40].

Le test d'Ames, qui apprécie la charge interne en produits génotoxiques par le pouvoir mutagène des urines, permet cependant de mettre en évidence une baisse de la mutagénicité des urines lors de la mise en place des mesures de protection appropriées.

### *b. Recherche d'autres effets cytogénétiques*

A coté du test d'Ames [74], d'autres recherches d'effets cytogénétiques peuvent être effectués notamment la recherche d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains, d'échange de chromatides sœurs sur lymphocytes humains, d'aberrations chromosomiques, ainsi que la numération des micronoyaux, la recherche de formation d'adduits ainsi que des ruptures d'ADN. De tels tests ont montré des effets délétères uniquement chez le personnel ne prenant aucune mesure de précaution lors des préparations ou manipulations d'anticancéreux.

De plus, ces tests entraînent des résultats discutables, et peuvent être faussés par la qualité de vie du personnel examiné : le tabac, l'alimentation, l'environnement peuvent influencer sur le résultat des tests. Ces méthodes ne sont donc plus utilisées actuellement.

### *c. Test KRL ou de consommation des défenses antiradicalaires*

Le test de consommation des défenses antiradicalaires (test KRL, brevet Spiral/Kirial International) est un test biologique simple qui permet de mesurer la résistance globale chez l'homme vis-à-vis de l'agression des radicaux libres. La détoxification des cytostatiques consomme les défenses antiradicalaires existantes au niveau des érythrocytes, ce qui permettrait d'appréhender un état pré-pathologique. C'est une méthode simple, rapide et facilement adaptable au laboratoire hospitalier [75].

Ce test a une bonne valeur prédictive négative et pourrait être utile pour la surveillance annuelle des personnes exposées aux cytostatiques, sous réserve d'une étude à plus grande échelle que celle publiée en 2006 dans la revue DMT/ «Documents pour le Médecin du Travail» [75].

### *d. Dosage urinaire des cytostatiques et/ou de leurs métabolites*

Il est possible de doser certains cytostatiques ou leur métabolites dans l'urine (éventuellement le sang). Cette approche de surveillance est actuellement largement recommandée compte tenu d'une grande spécificité couplée à une sensibilité pouvant s'avérer forte également en fonction du médicament et de la procédure analytique employée.

Des échantillons d'urines sont recueillis chez le personnel potentiellement exposé aux cytostatiques et sont ensuite extraits ou concentrés par différentes procédures [76, 77, 78]. Les procédures analytiques employées sont en général la CPG (Chromatographie en phase gazeuse) couplée à la SM (Spectrométrie de Masse), ou la méthode CL (Chromatographie Liquide). Les molécules les plus étudiées sont le cyclophosphamide et le 5-FU, deux molécules fortement utilisées dans les protocoles de chimiothérapies et dont les limites de détection sont très basses, de l'ordre du ng/mL. Une contamination, très faible, a été retrouvée par cette méthode de détection chez du personnel effectuant les préparations et reconstitutions, et cela malgré des mesures de protection appropriées [79, 80].

Ces méthodes ne sont pour le moment utilisées que sur un plan expérimental, mais on peut envisager dans l'avenir de les utiliser en cas de contamination accidentelle, ou encore dans l'optique d'effectuer des contrôles de routine. En effet, les résultats publiés actuellement doivent inciter les responsables d'URCC à mettre en place des évaluations et surveillances régulières, afin de pouvoir assurer un suivi à long terme des agents exposés.

## **2) Surveillance environnementale**

Une étude publiée en 1999 par Connor et coll. [81] a mis en évidence une contamination de 76% des surfaces testées dans des unités de reconstitution dans six centres hospitaliers américains. Ces unités étaient équipées de PSM II au moment des études. Suite à ces travaux, d'autres études ont été menées dans différentes PUI et ont également mis en évidence une chimio-contamination de l'environnement de travail [82, 83].

L'objectif principal de ces différentes études était la détermination d'une éventuelle source de contamination grâce aux différentes méthodes décrites, suivie le cas échéant de mesures correctives.

Ce type de détermination peut aussi être utilisé comme indicateur en ce qui concerne :

- ✓ le respect des procédures internes en termes de nettoyage, de reconstitution voire de transport,
- ✓ l'évaluation de la formation du personnel,
- ✓ la sécurité des dispositifs médicaux utilisés lors de la préparation des anticancéreux.

#### *a. Méthodes de recueil des échantillons*

L'échantillonnage par essuyage humide s'avère être la principale méthode de recueil d'échantillons afin de surveiller la contamination chimique environnementale. On peut également récupérer un certain nombre de marqueurs à partir d'un échantillonnage d'air. Les molécules les plus fréquemment dosées sont le 5-FU et le cyclophosphamide, plus rarement le méthotrexate, l'ifosfamide ou encore le cisplatine.

Les méthodes de dosage utilisées sont similaires à celles décrites pour les fluides biologiques.

##### ➤ Echantillonnage de l'air ambiant

D'anciennes études ont utilisé l'échantillonnage d'air pour déterminer les concentrations d'anticancéreux aéroportés dans certains établissements de santé [76, 84]. Les résultats n'ont pu montrer qu'un faible pourcentage d'échantillons contenant des concentrations de cytostatiques aéroporté mesurables dans la plupart des cas. De plus, les concentrations réelles d'anticancéreux retrouvées se sont révélées assez faibles. Ces faibles résultats peuvent être attribués à une relative inefficacité de ce type d'échantillonnage, et aux limites des techniques utilisées alors.

Deux études récentes [85, 86] ont mis en évidence du cyclophosphamide dans l'environnement du local de reconstitution par cette technique.

La principale voie d'absorption des cytostatiques restant la voie percutanée, et la reconstitution des anticancéreux se déroulant dans des ZAC où le renouvellement de l'air est assuré de façon régulière, la voie aérienne a peu de risque d'être responsable de contamination chez le personnel. Néanmoins, ces méthodes peuvent être utilisées ponctuellement en cas de dysfonctionnement de l'équipement au sein de l'unité de reconstitution, voire d'incident de manipulation (bris de flacon).

➤ Echantillonnage de surfaces

Plusieurs études ont été menées afin d'évaluer la chimio-contamination au sein d'unités de reconstitution et préparation de médicaments anticancéreux [82, 83, 87, 88]. Les mesures de concentrations de différents anticancéreux ont été effectuées dans plusieurs zones, notamment sur les surfaces des PSM, les gants de manipulation, les zones de stockage, les paillasses, et la plupart des endroits adjacents à ceux où les cytostatiques sont manipulés.

Cette méthode de surveillance semble la mieux refléter le niveau global de contamination des unités.

*b. Test au marqueur fluorescent*

Ce test a été utilisé dans le but de simuler la contamination lors de la manipulation d'anticancéreux. Il permet à la fois de mettre en évidence les points les plus à risque lors de la préparation d'anticancéreux ou de leur administration [89, 91], et d'évaluer les dispositifs médicaux employés, la formation et les compétences du personnel les manipulant [90, 92]. Ces évaluations, réalisées grâce aux propriétés fluorescentes de la fluorescéine (sous UV), peuvent permettre de contrôler le respect des procédures de fabrication, et de déterminer les projections générées lors des manipulations par les préparateurs.

### *c. Test de radioactivité*

Pour réaliser ce test, on utilise le technétium 99 (Tc99), un isotope radioactif, comme traceur, simulant une molécule anticancéreuse de poids moléculaire proche. Sa première utilisation a été effectuée afin d'évaluer la contamination par fuite, vaporisation ou déversement accidentel par le système dit « classique », c'est-à-dire aiguille et seringue, en comparaison avec un système dit « clos ». Le résultat a été en faveur du système clos, tout comme les études qui ont suivi, réalisées par la même équipe, et qui concluent par une diminution importante de la contamination des surfaces de travail grâce à ce type de système de reconstitution [93, 94, 95].

Cette méthode pourrait être envisagée en cas de changement de dispositif médical ou encore dans le cadre d'une formation ou d'évaluation des préparateurs, sous réserve que l'établissement dispose de locaux adaptés et d'un personnel qualifié pour la manipulation des éléments radioactifs.

## **IV. Préparation des anticancéreux au sein de l'UPCO du CHU de Nantes**

La PUI du CHU de Nantes prépare des chimiothérapies pour plusieurs services de soins d'oncologie qualifiés, notamment le service d'hématologie, d'oncologie pédiatrique, d'oncologie médicale etc. Elle centralise également, depuis janvier 2007, la préparation d'anticancéreux dans le cadre du réseau régional Onco Pays de la Loire (OncoPL), qui permet entre autre la réalisation de chimiothérapie à domicile. Des protocoles de chimiothérapies sont donc prescrits quotidiennement dans ces différents cadres, et génèrent actuellement environ 25000 préparations par an.

Une unité de reconstitution des anticancéreux a donc été créée en 1997 sous l'impulsion conjointe des équipes médicales et pharmaceutiques afin de répondre aux exigences de sécurité et de qualité, et conformément aux recommandations des circulaires DPHM/DH n° 678 du 3 mars 1987 [13], et DGS/DH/AFS n°98-213 [16]. Cette unité comporte un système d'assurance qualité initialement certifiée selon le référentiel ISO 9002 :1994 [60], puis depuis novembre 2003 selon les nouvelles normes ISO 9001 :2000, certification renouvelée en 2006 (certificat AFAQ n°2003/21243) [61].

### ***A. Description de l'unité de reconstitution***

Cette unité répond aux normes des BPP en ce qui concerne ses équipements collectifs et individuels, et les exigences liées au CBUM de l'établissement sont respectées.

## 1) Le sas d'habillage

Le personnel travaillant à l'UPCO pénètre dans les locaux via un sas d'habillage fermé par un digicode afin de sécuriser la zone. Ce sas a à la fois une fonction d'habillage-déshabillage et permet une mise en conformité avec l'hygiène exigée au niveau de la salle propre. Cela passe par un lavage hygiénique des mains, le port d'une blouse et de surchaussures, afin de minimiser l'entrée de poussières et de vecteurs potentiellement pathogènes.

## 2) La salle de préparation

La salle de préparation (cf annexe 2), d'une surface d'environ 80 m<sup>2</sup>, a été initialement qualifiée en classe ISO 8 (salle propre) selon un cahier des charges précis. Seul le personnel habilité est autorisé à y pénétrer. Elle peut être divisée en trois zones :

- ✓ une zone de stockage des matières premières qui comprend des étagères de rangement et une chambre froide,
- ✓ une zone de préparation des produits et matériels nécessaires à la fabrication des anticancéreux d'environ 60 m<sup>2</sup>,
- ✓ une zone de préparation proprement dite, comprenant l'isolateur rigide et la hotte à flux laminaire,
- ✓ une zone de stockage dédiée aux produits finis dont une chambre froide pour les préparations à conserver entre 2 et 8 °C.

Il s'agit d'une salle climatisée (15-25°C) afin de respecter les conditions de stockage des cytostatiques ; celle-ci ainsi que les chambres froides sont équipées d'un système d'enregistrement des températures relié au service de sécurité de l'hôpital afin de garantir la qualité de conservation des anticancéreux, des matières premières aux produits finis.

### **3) Les postes de travail**

Comme l'exigent les BPP, ils sont de classe ISO 5. Ils sont au nombre de cinq, quatre au niveau de l'isolateur et un de type PSM II.

#### *a. L'isolateur*

Il s'agit d'un isolateur rigide à quatre postes de marque Sieve France® ; il comporte deux sas d'entrée-sortie indépendants, et un système de transfert DPTE (Dispositif Porte de Transfert Etanche) qui permet une sortie rapide des préparations en cas de demande urgente.

Le cycle de stérilisation d'entrée est de 24 minutes : 12 minutes de stérilisation par l'acide péracétique nébulisé puis pulsé, suivi de 12 minutes de rinçage par de l'air médical. Le cycle de sortie dure quant à lui 3 minutes ; il s'agit d'un cycle de rinçage à l'air médical qui permet l'élimination des vapeurs.

La délivrance des préparations est effectuée en moyenne en 37 minutes (moyenne calculée sur l'année 2008), et assurée auprès des services en moins de 90 minutes.

#### *b. La hotte à flux laminaire*

Elle est utilisée essentiellement en mode dégradée (en cas de panne ou maintenance préventive de l'isolateur), en cas de demande urgente, ou en astreinte lors d'urgences vraies.

#### **4) Le poste de délivrance des anticancéreux**

Les chimiothérapies sont délivrées aux ASH ou infirmières des différents services via un guichet par le personnel de l'UPCO, généralement les externes le matin et les préparateurs ou l'interne l'après-midi. Le personnel du service transporte les préparations à l'aide d'une valise dédiée uniquement au transport des anticancéreux, et fournie par l'UPCO.

#### ***B. Le personnel de l'unité***

L'ensemble du personnel peut se référer à une fiche de poste précisant les fonctions qu'il doit remplir au sein de l'unité.

L'équipe pharmaceutique de l'UPCO est constituée d'un praticien hospitalier en temps partiel, une assistante en pharmacie, deux internes, deux externes, cinq préparateurs.

#### **1) Les pharmaciens**

##### *a. Les pharmaciens*

La gestion du système d'assurance qualité est leur principale mission, à travers la rédaction de protocoles, modes opératoires qui sont présentés via un MAQ et la mise à jour régulière de celui-ci dans le respect des BPP et du CBU des médicaments. Toutes les mesures de prévention et de sécurisation au sein de l'unité de préparation des chimiothérapies sont de leur responsabilité.

Ils sont également garants de la formation des internes, préparateurs, agents d'entretien au sein de l'unité, et de leurs évaluations périodiques.

### *b. Les internes en pharmacie*

Leur responsabilité principale est la validation des prescriptions de chimiothérapies de tous les services de soins nécessitant la préparation de médicament anticancéreux et l'édition des plans de préparation associés. Ils saisissent également les prescriptions conditionnelles de chimiothérapies pour les médecins des services ne disposant pas encore du logiciel de prescription.

Ils assurent également le suivi des médicaments sous ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) et en essais cliniques et en gèrent le stock. Tout cela se fait sous la responsabilité et la vigilance des pharmaciens du secteur.

### *c. Les externes en pharmacie*

Ils ont pour rôle principal la dispensation des chimiothérapies aux services de soins. Ils vérifient la concordance entre l'étiquette apposée sur le conditionnement secondaire et la préparation étiquetée (molécule anticancéreuse, solvant de dilution, contenant, numéro d'ordonnancier, dose etc.).

Ils effectuent également la saisie des prescriptions sous réserve pour certains services, et entretiennent un lien étroit entre les services de soins et l'unité de préparation des anticancéreux.

## **2) Les préparateurs**

Leur rôle est essentiel tout au long de la chaîne de fabrication des anticancéreux et de ce fait les plus exposés aux risques de contamination chimique :

- ✓ réception et rangement des commandes,
- ✓ cueillette des produits et matériels nécessaires aux préparations,
- ✓ préparation proprement dite (sous isolateur ou plus rarement sous hotte),

- ✓ récupération des préparations finies à la sortie de l'isolateur ou via la DPTE (tâche pouvant être déléguée aux externes le matin),
- ✓ gestion des déchets,
- ✓ nettoyage de la hotte et de l'isolateur.

### C. Circuit des cytotoxiques au sein de l'unité

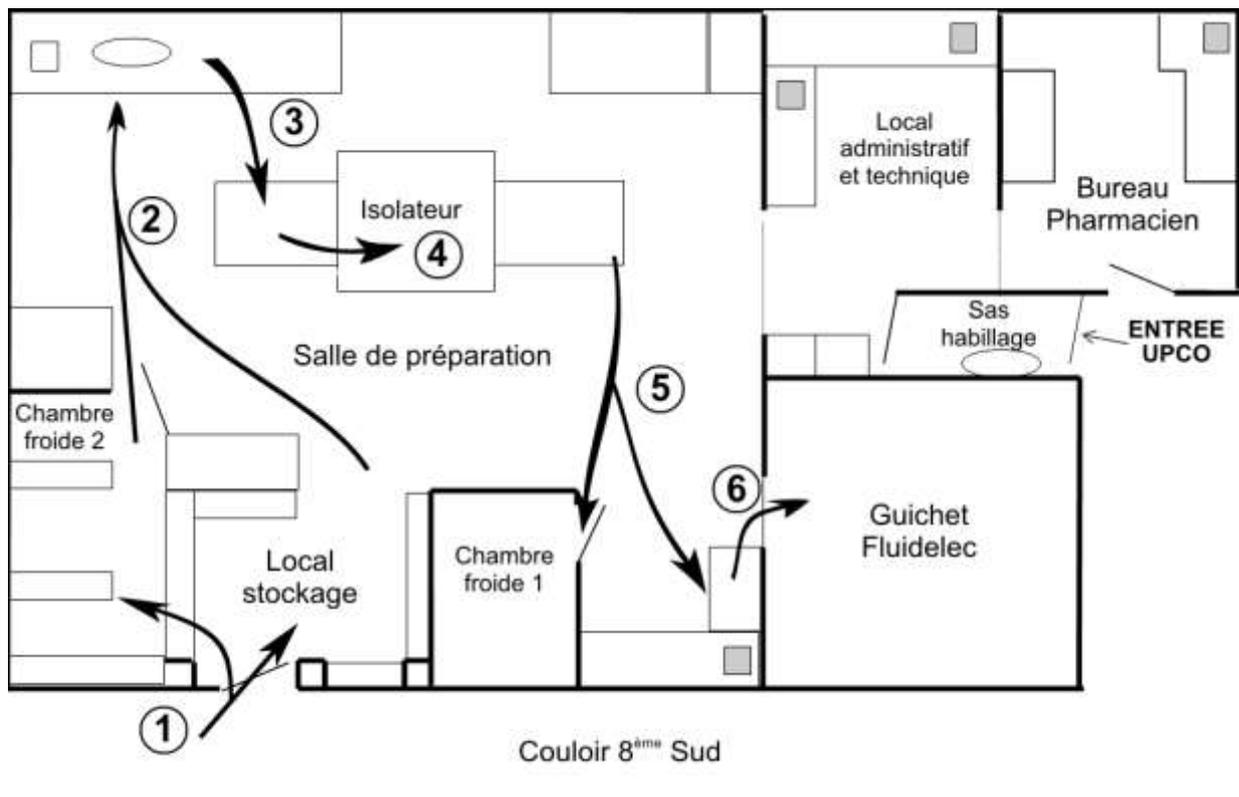


Figure 3: Flux de matières au sein de l'UPCO

#### 1) Commande des cytotoxiques

Les cytostatiques sont commandés aux différents laboratoires pharmaceutiques par la pharmacie centrale du CHU de Nantes, puis livrées en fonction des besoins sur le site de l'Hôtel Dieu, où se trouve l'UPCO.

La politique d'achats vise à privilégier les formes en solution, éviter de multiplier les dosages d'un même cytotoxique en choisissant la forme la plus adaptée aux posologies les plus fréquemment rencontrées, afin de diminuer le nombre de flacons au sein de l'unité et éviter les erreurs lors des préparations, et privilégier les laboratoires garantissant un produit exempt de particules d'anticancéreux sur le conditionnement secondaire, comme Ebewe® ou Ratiopharm®.

#### *a. Commande hebdomadaire et dépannages*

Chaque semaine, les quantités d'anticancéreux commandées sont déterminées en fonction des stocks restant en salle et des consommations hebdomadaires, de façon à ce qu'il y ait en permanence un stock correspondant à environ une semaine de consommation, sauf pour les médicaments d'utilisation rare ou de nature instable.

Cette étape reste cruciale dans la gestion des risques et la sécurité de manipulation car conditionne la quantité de produit stocké donc susceptible d'être manipulé.

Chaque jour, une commande exceptionnelle dite de « dépannage » peut être passée en cas de quantité insuffisante en stock, notamment avant le week-end afin d'anticiper les prescriptions potentielles.

#### *b. Réception de la commande*

La commande est réceptionnée par les préparateurs, qui sont informés sur la nature des produits qu'ils manipulent. Elle est vérifiée afin de contrôler son adéquation avec le bon de commande joint, puis les anticancéreux sont rangés dans des bacs par spécialité, à l'intérieur desquels chaque lot est identifié et séparé des autres.

## **2) Stockage des anticancéreux**

Tous les anticancéreux sont stockés au sein de l'unité de reconstitution, dans une zone réservée à cet effet, comprenant un chambre froide et des étagères. Le matériel nécessaire à la reconstitution est placé à côté des produits, afin de limiter le nombre de déplacements et par suite les risques d'accidents.

Tous les matins, une partie du stock d'anticancéreux, déterminée selon les programmations de patients dans les différents hôpitaux de jour des unités de soins, est placée dans l'isolateur afin d'être disponible pour les préparateurs dès qu'une prescription est validée. La stérilisation des produits au sein des sas de l'isolateur étant assez longue, cette méthode de travail permet d'optimiser le temps de préparation et de délivrance aux unités de soins. Les produits à rentrer sont déterminés par la prescription sous réserve des cures pour les patients pré-admis en hôpital de jour, et la cueillette nécessaire à chaque préparation est effectuée par les préparateurs et placée dans des bacs séparés et identifiés.

## **3) La préparation en isolateur rigide**

La production annuelle fait appel à plus de cinquante DCI (Dénomination Commune Internationale) médicamenteuses, compte-tenu d'une activité essentiellement dédiée à l'hématologie et l'oncologie pédiatrique.

Dès qu'une prescription est validée par le médecin, le pharmacien responsable de la validation édite un plan nécessaire à la reconstitution, ainsi que les étiquettes de traçabilité. S'il s'agit d'une préparation pour un patient d'hôpital de jour, le plan est placé sur l'un des quatre postes et le préparateur se saisit du bac contenant le matériel et les produits préalablement rentrés dans l'isolateur, et nécessaires uniquement à cette préparation, et reconstitue par la suite le cytostatique. S'il s'agit d'une prescription concernant un patient hospitalisé en secteur conventionnel, un préparateur se charge de la cueillette des produits qui seront par la suite introduits dans l'isolateur puis reconstitués selon le plan de fabrication.

Lors de la fabrication, les volumes prélevés sont double-contrôlés lorsqu'il s'agit de petits volumes ou de préparations pédiatriques.

La préparation se fait actuellement selon le système « aiguille-seringue-prise d'air », la prise d'air permettant déjà de diminuer le risque de formation d'aérosols dans l'environnement de travail, et sera effectuée grâce à l'utilisation du système clos testé pendant la période d'expérimentation citée ci-après. Les reliquats de solution mère sont conservés et utilisés lors de préparations ultérieures, sous réserve que la date limite d'utilisation ne soit pas dépassée.

La quasi-totalité des préparations est réalisée « prête à l'emploi », c'est-à-dire tubulée, les lignes étant purgées avec le solvant de dilution final.

Les préparations terminées sont ensuite étiquetées, emballées puis sorties de l'isolateur via la DPTE en cas d'urgence ou l'un des deux sas. Elles sont récupérées par les externes ou un autre préparateur, puis l'emballage secondaire, sachet stérile opaque aux UV, est étiqueté, ce qui permet de réaliser un double contrôle de la préparation.

#### **4) Délivrance des poches**

Le personnel qui vient chercher les préparations à destination des services de soins signe un ordonnancier sur lequel les doubles des étiquettes apposées sur l'emballage secondaire sont collés. Ceci permet un dernier contrôle avant l'acheminement vers le service de soins, et l'administration de l'anticancéreux au patient.

## V. Expérimentation

### A. Objectifs

L'objectif principal de ce travail doit répondre à deux questions :

- ✓ Les procédés de travail actuellement validés conduisent-ils à l'existence d'une contamination chimique dans l'enceinte stérile (isolateur, bacs de chargement des sas...) et de l'enceinte de travail direct du personnel (paillasse, objets manipulés, flacons de matières premières, produits finis etc.) ?
- ✓ Si oui, l'utilisation en routine d'un système clos de reconstitution, permet-il de réduire la contamination résiduelle d'au moins 75% au niveau de l'enceinte et des produits finis dispensés ?

L'objectif secondaire sera de mesurer l'impact médico-économique du recours à ce type de dispositif s'il devait être déployé sur toute la production qui pourrait s'y prêter.

A terme, il est envisagé, en lien avec la médecine du travail du CHU et le laboratoire de Toxicologie-Toxicocinétique de la faculté de pharmacie de Nantes, d'assurer un suivi du personnel potentiellement exposé, avec une recherche quantitative périodique du cyclophosphamide et de ses métabolites résiduels dans les liquides biologiques.

## **B. Matériel et méthode**

### **1) Choix des molécules traceuses**

Afin d'estimer la chimio-contamination au sein de l'unité et compte-tenu :

- des données de la littérature relatives au potentiel mutagène et cancérigène des médicaments reconstitués,
- des quantités importantes de certains médicaments préparés hebdomadairement,
- des possibilités de quantification de ces médicaments,
- des seuils de détection (LOD) très performants à atteindre ( $< 0.5 \text{ ng/cm}^2$ ) afin de rendre le travail pertinent sur le plan scientifique.

Il a été décidé de quantifier trois molécules traceuses : le 5 fluoro-uracile, le cyclophosphamide et la doxorubicine.

Le 5-FU est un anti-métabolite que l'on trouve commercialisé en solution. Sa recherche et son dosage sont relativement aisés, validés et publiés dans la littérature, mais son profil de toxicologie professionnel n'est pas clairement établi.

Le cyclophosphamide est un médicament hautement mutagène et cancérigène reconnu, dont la reconstitution nécessite une étape supplémentaire, la mise en solution du lyophilisat.

En ce qui concerne la doxorubicine, on la retrouve en lyophilisat ou en solution, selon la présentation commerciale. La solution est la forme actuellement retenue au CHU de Nantes.

## **2) Choix du système clos**

Selon le NIOSH, « le « système clos » ou « dispositif de confinement » est un système de transfert de médicaments qui empêche mécaniquement le transfert des contaminants environnementaux dans le système et la fuite d'aérosols ou de vapeurs de médicaments dangereux hors du système ». Ce dispositif médical spécifique a pour objectif non seulement le maintien de la stérilité du produit reconstitué, mais également la préservation du préparateur en évitant la dissémination de produit toxique via des aérosols ainsi que les risques de projection.

L'efficacité du système clos utilisé lors de l'expérimentation a été documentée dans plus de dix articles publiés et contrôlés [89, 94, 95, 96, 97...], c'est pourquoi les responsables de l'UPCO l'ont choisi. Ces études ont démontré l'efficacité supérieure de ce système clos par rapport aux systèmes ouverts et/ou aux systèmes dits à événements sur le marché. En effet, selon ces études, seul ce système répondrait parfaitement à la définition du système clos en termes de « contamination chimique ».

## **3) Plan d'échantillonnage**

Le plan d'échantillonnage proposé est adapté des travaux de BR. Harrison récemment publiés dans Am. J Health-Syst Pharm (2006) [98].

Au niveau de l'environnement de travail de l'isolateur :

- deux prélèvements sont réalisés sur trois lots différents de 5-FU, cyclophosphamide et doxorubicine à l'entrée en stock des médicaments dans l'unité, ce qui permet une évaluation de la contamination d'entrée, le « bruit de fond », soit dix-huit prélèvements ;
- sont effectués également un prélèvement sur la paillasse, un sur le combiné téléphonique au niveau du poste de dispensation des chimiothérapies aux

services de soins, un sur l'étagère de stockage des médicaments, une fois par semaine pendant trois semaines avant l'expérimentation avec le système clos choisi puis une fois par semaine pendant quinze jours soit quinze prélèvements ;

- on réalise également un prélèvement au niveau du suremballage de cinq préparations type prises au hasard une fois par semaine pendant trois semaines avant l'expérimentation puis une fois par semaine pendant l'expérimentation soit vingt-cinq prélèvements.

Au niveau de l'isolateur :

- Des prélèvements sont effectués au niveau des postes 2 et 4 (une fois par semaine avant l'expérimentation pendant un mois puis deux fois par semaine durant l'expérimentation) soit quarante-huit prélèvements :
  - à chaque angle où sont stockés les reliquats de médicaments en journée, sur une surface délimitée,
  - sur une des deux manchettes (droite pour le personnel droitier, gauche pour les gauchers),
  - sur un des deux gants en néoprène (droit si droitier, gauche si gaucher).
- D'autres prélèvements se font au niveau de chacun des deux sas sur deux des trente-deux bacs pris au hasard (une fois par semaine avant l'expérimentation pendant un mois puis deux fois par semaine durant l'expérimentation) soit seize prélèvements.

Au total, 122 points de mesure sont réalisés, avec un blanc par jour de prélèvements.

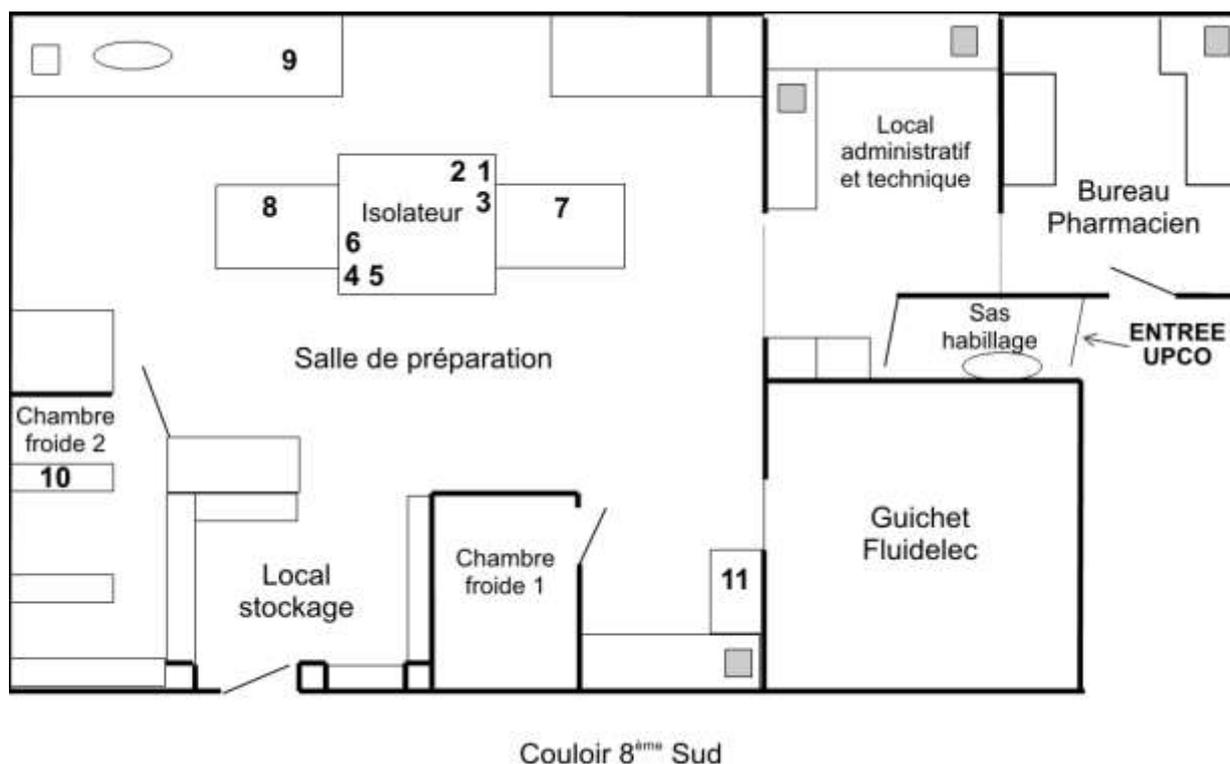


Figure 4 : Plan d'échantillonnage

Numéro	Lieux de prélèvement	Numéro	Lieu de prélèvement
1	Plan de travail poste 2	7	Bac sas 2
2	Gant droit poste 2	8	Bac sas 1
3	Manchette droite poste 2	9	Paillasse
4	Plan de travail poste 4	10	Bac doxorubicine
5	Gant droit poste 4	11	Téléphone
6	Manchette droite poste 4		

#### 4) Méthode de recueil et de conservation des échantillons

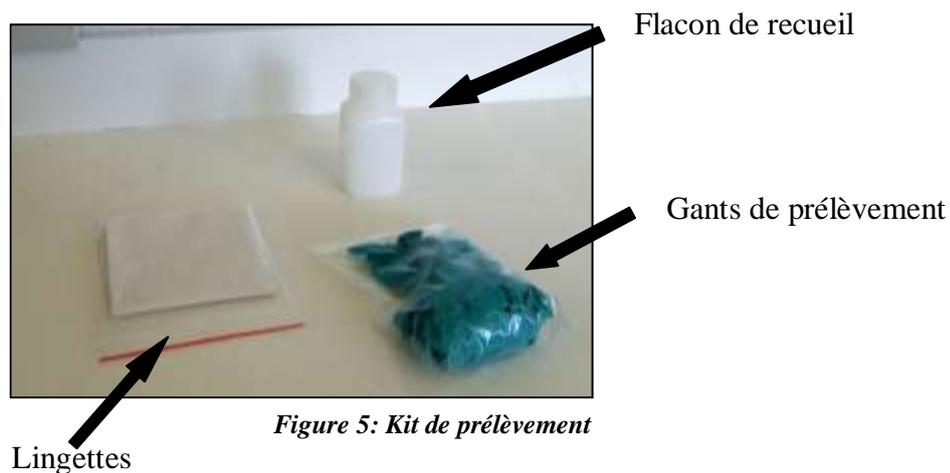
Les prélèvements hebdomadaires avant les quinze jours d'expérimentation sont effectués le mardi soir, après la journée de travail, puis le mardi et le vendredi pendant l'expérimentation, en fin de journée également. Ceux réalisés dans l'environnement de travail et sur les suremballages le sont le vendredi en fin de journée. Tous ces prélèvements sont effectués à partir de kits certifiés exempts de contamination.

**Tableau 5: Surfaces prélevées en cm<sup>2</sup>**

Lieux de prélèvement	Surface (cm <sup>2</sup> )
Plan de travail (isolateur)	2850
Manchette (isolateur)	3388
Gant (isolateur)	884,05
Bac de l'isolateur	4238
10 flacons de 5 FU	2260.8
15 flacons de cyclophosphamide	1962.5

Les prélèvements ont été effectués selon une technique d'essuyage humide : 17 mL de NaOH 0.03M sont versés sur une lingette spécifique qui sert à essuyer la surface à prélever, déterminée préalablement. Une seconde lingette sèche est ensuite utilisée pour essuyer l'excédent de solution de soude restée sur la surface de prélèvement. Les deux lingettes sont placées dans un flacon de recueil conservé, en attendant la campagne de dosage, dans des congélateurs à -80°C.

*a. Kits de prélèvement utilisés*



Le kit fourni contient :

- ✓ six flacons de recueil contenant chacun un flacon de 17 mL de NaOH 0.03M
- ✓ six paires de lingettes
- ✓ six paires de gants de prélèvement

### *b. Techniques de prélèvement*

Avant chaque prélèvement, il convient de vérifier que l'ensemble du matériel nécessaire est à portée de main. La personne en charge du prélèvement enfle une paire de gant qu'elle devra changer entre chaque prélèvement, afin d'éviter les contaminations croisées. Toutes les mesures de prévention collectives et individuelles doivent être respectées pendant l'échantillonnage, et le matériel et les gants utilisés seront ensuite éliminés dans le conteneur réservé aux déchets de chimiothérapie.

Préalablement au prélèvement proprement dit, le flacon de recueil est identifié par un code (lettre et numéro) qui correspond à un lieu et une date de prélèvement (cf annexe 4). Cette codification permet à la technicienne du laboratoire de travailler en aveugle.

#### ➤ Prélèvements effectués sur surface plane

Les échantillons réalisés sur les paillasse ou plans de travail sont effectués à l'aide d'un cadre afin de délimiter la surface à prélever et surtout d'avoir une reproductibilité pour les prélèvements suivants. Ce cadre est réalisé à l'aide de micropore scotché sur la paillasse ou le plan.\*



*Figure 6: Délimitation des surfaces à prélever*

Une fois la surface délimitée, la première lingette est imprégnée de soude, puis la surface est balayée, en prenant soin de commencer par les bords externes du cadre pour revenir progressivement essuyer le centre.



*Figure 7: Imprégnation de la lingette*



*Figure 8: Prélèvement*

La lingette imprégnée est ensuite placée dans le flacon, et la deuxième lingette est utilisée selon le même mode opératoire puis déposée dans le flacon de recueil, qui est ensuite stocké au congélateur.

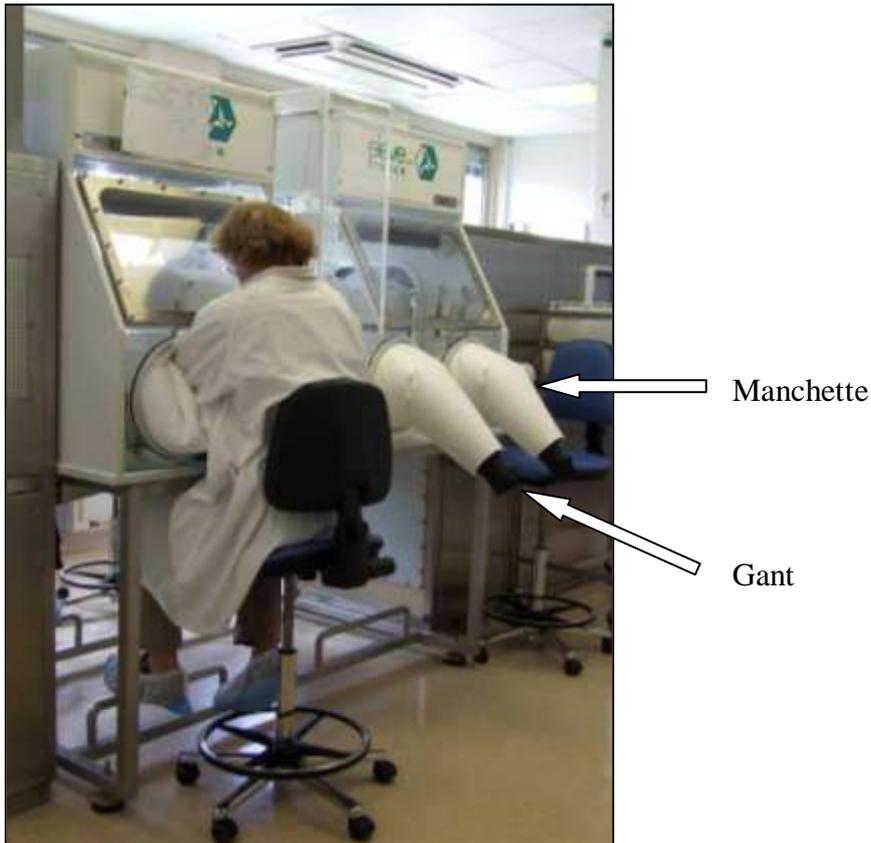


Figure 9: Gants et manchettes de l'isolateur

➤ Autres prélèvements

La technique de prélèvement est identique, la seule différence réside dans la délimitation de la zone à échantillonner.

Pour les prélèvements effectués sur les gants et les manchettes, la contamination de la totalité de la surface située à l'intérieur de l'isolateur est étudiée.

Les bacs de l'isolateur sont échantillonnés à l'extérieur et à l'intérieur tandis que l'intérieur seul du bac de rangement de la doxorubicine, où reposent les matières premières, est étudié.



*Figure 10: Bacs de l'isolateur*



*Figure 11: Bacs de rangement*

Les prélèvements sur les suremballages de produits finis sont effectués sur toute la surface, afin de déterminer si la préparation délivrée aux services de soins est contaminée.



*Figure 12: Préparation*

Les flacons de matières premières sont quant à eux placés dans un bac propre à réception de la commande, puis chaque flacon est prélevé avec la première lingette puis essuyé par la seconde.

## 5) Méthode d'évaluation de la contamination chimique

Les pratiques de travail actuelles en routine ne sont pas modifiées avant et pendant la phase d'expérimentation proprement dite. L'équipe de préparateur est maintenue pendant toute la période étudiée, afin de s'affranchir des facteurs « personnel » et maîtrise des procédés.

Dans l'enceinte, le lundi suivant le nettoyage mensuel complet, les huit premiers prélèvements sont effectués selon le plan d'échantillonnage établi (T01). L'opération est répétée une fois par semaine pendant trois semaines (le mardi) afin d'apprécier la cinétique de contamination de l'enceinte en routine (T1, T2, T3)

Après quatre semaines, un nettoyage complet de l'isolateur est à nouveau effectué, suivi le lendemain de huit nouveaux prélèvements (T02). Le système clos choisi est utilisé pour toutes les préparations pendant quinze jours, durant lesquels des recueils d'échantillons sont réalisés deux fois par semaine selon le même plan d'échantillonnage, les mardis et vendredis en fin de journée (T4, T5 et T6).

Les consommations de 5 FU pendant les deux périodes de prélèvement s'avèrent non significativement différentes (NS). *A contrario*, la consommation de cyclophosphamide est significativement augmentée lors de la phase d'expérimentation du système clos ( $p < 0,05$ ).

## 6) Méthode de dosage

Compte-tenu des LOD très basses à atteindre et de l'optimisation des moyens nécessaires à une évaluation en routine de ce type de contamination, une méthode de dosage spécifique et sensible des trois analytes quantifiés simultanément par HPLC-MS (Chromatographie Liquide Haute Performance - Spectrométrie de Masse) a été développée. Ce travail a été réalisé en collaboration avec le laboratoire de pharmacocinétique dirigé par le Dr Bobin-Dubigeon, au CAC (Centre Anticancéreux) de Nantes Atlantique, membre de l'Institut régional de cancérologie Nantes-Atlantique.

Les échantillons sont acheminés congelés au CRLCC (Centre Régional de Lutte Contre le Cancer) dans de la carboglace (-78,5°C) au cours d'un transport unique, puis dosés par série de vingt. Une gamme étalon est réalisée et dosée simultanément à chaque série d'échantillons. La première étape d'analyse consiste en une addition d'un étalon interne (5 fluoro-cytosine) au sein de chaque échantillon. Puis de l'acide est ajouté afin d'extraire les analytes de la lingette. Après agitation vigoureuse, on recueille par essorage de la lingette le maximum de solution. L'extrait est ensuite passé sur cartouche de polymère afin de concentrer celui-ci. Après élution de cet extrait, une nouvelle opération de concentration de l'éluat recueilli est réalisée. Cet extrait final est alors injecté dans le spectromètre de masse (SM) Api 150EX (PE SCIEX). Les temps de rétention des trois analytes d'intérêt sont respectivement de 3 min 20 pour le 5-FU, 12 min pour la doxorubicine et 14 min 40 pour le cyclophosphamide, ce qui nous permet de déterminer grâce à la surface du pic et à un coefficient correcteur adapté, la concentration du cytotoxique dans l'extrait.

Les seuils de quantification de la méthode sont de 10 ng pour le cyclophosphamide, 100 ng pour le 5-FU et 500 ng pour la doxorubicine. Les gammes d'étalonnage sont présentées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 6: Gammes étalons**

5-FU (ng)	Solution utilisée	Cyclophosphamide (ng)	Solution utilisée	Doxorubicine (ng)	Solution utilisée
100	100 µL à 1 µg/mL	10	100 µL à 0,1 µg/mL	500	50 µL à 10 µg/mL
250	25 µL à 10 µg/mL	50	50 µL à 1 µg/mL	1000	100 µL à 10 µg/mL
1000	100 µL à 10 µg/mL	250	25 µL à 10 µg/mL	2500	25 µL à 100 µg/mL
2500	25 µL à 100 µg/mL	500	50 µL à 10 µg/mL	5000	50 µL à 100 µg/mL
5000	50 µL à 100 µg/mL	1000	100 µL à 10 µg/mL	10000	100 µL à 100 µg/mL

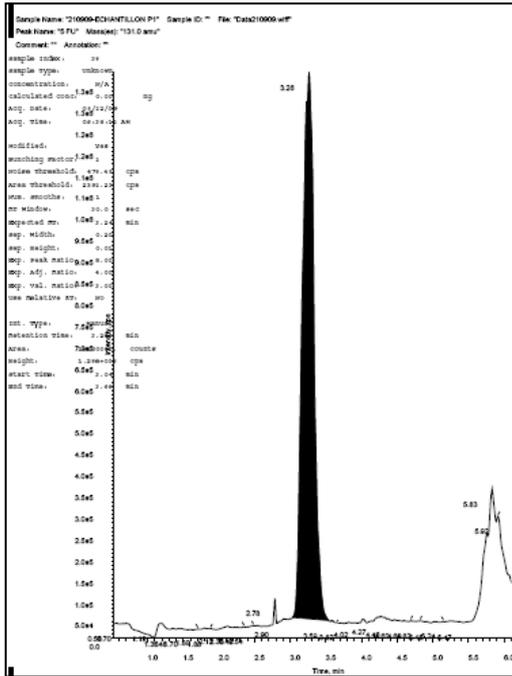


Figure 13: Chromatogramme du 5-FU

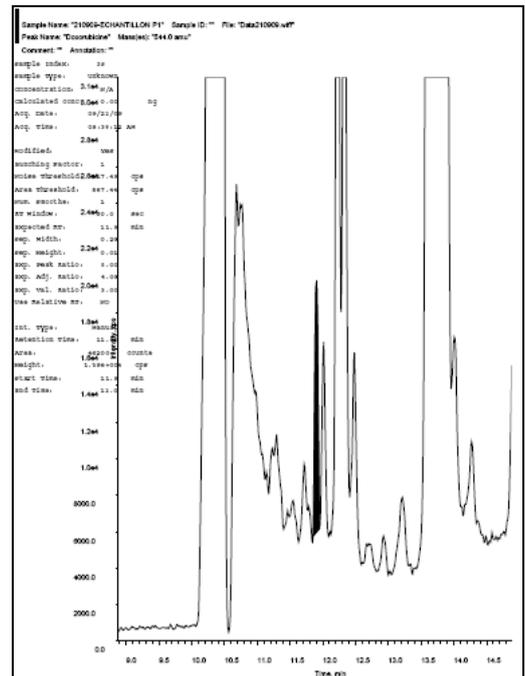


Figure 14: Chromatogramme de la doxorubicine

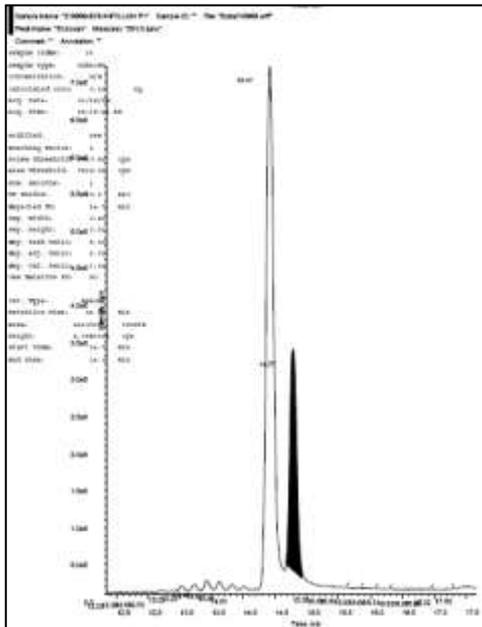


Figure 15: Chromatogramme du cyclophosphamide

Tous les dosages ont été techniques à l'aveugle, avec les témoins réalisés chaque jour de prélèvement.

## C. Résultats préliminaires

### 1) Dosages

Pendant la période d'un mois avant l'expérimentation, 214 g de 5 fluoro-uracile, 164 g de cyclophosphamide et 4,3 g de doxorubicine ont été consommés. Pendant les 15 jours de test, les consommations ont été de 81 g de 5-FU, 128 g de cyclophosphamide et 3,1 g de doxorubicine.

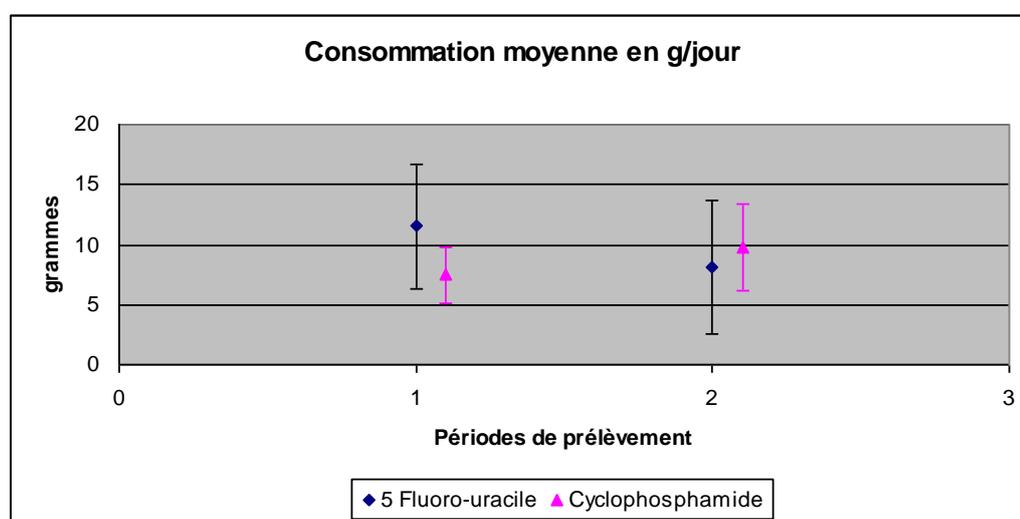


Figure 16: Consommation moyenne en grammes de produit par jour

Les résultats présentés sont des résultats préliminaires, l'exhaustivité des dosages n'ayant pas été réalisée avant la rédaction de ce travail.

Les moyennes de contaminations résiduelles observées aux différents points de prélèvements au sein de l'isolateur sont présentées sur les graphiques suivants par période. La période 1 correspond au mois précédant l'expérimentation avec le système clos, la période 2 correspondant à la phase de test avec le système clos. Au cours de cette seconde phase, on constate que les intervalles de confiance sont plus faibles, ce qui indique une meilleure précision des résultats de dosages. Les tableaux de résultats sont présentés annexe 4.

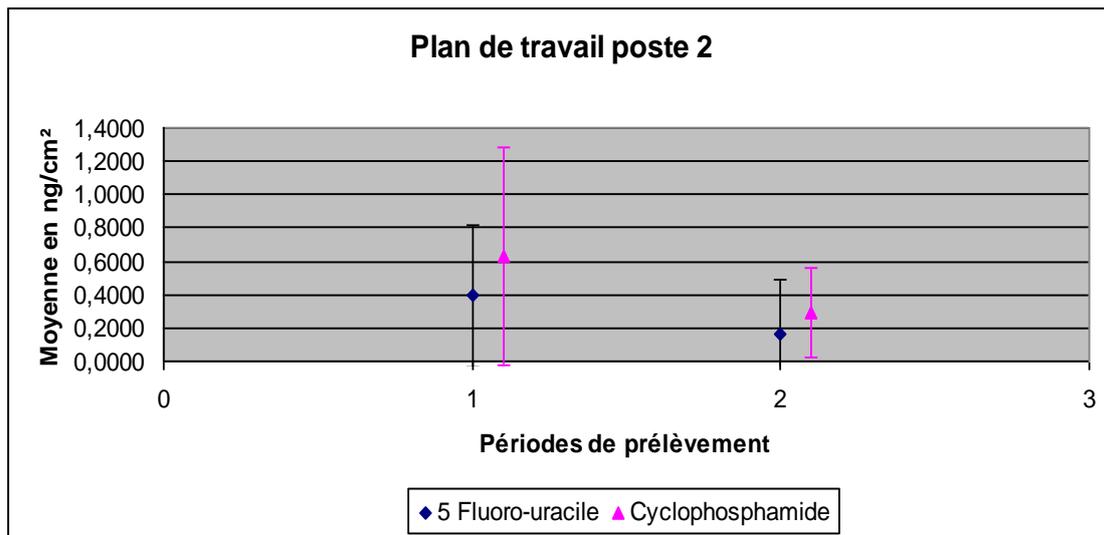


Figure 17: Chimio-contamination moyenne au niveau du plan de travail du poste 2

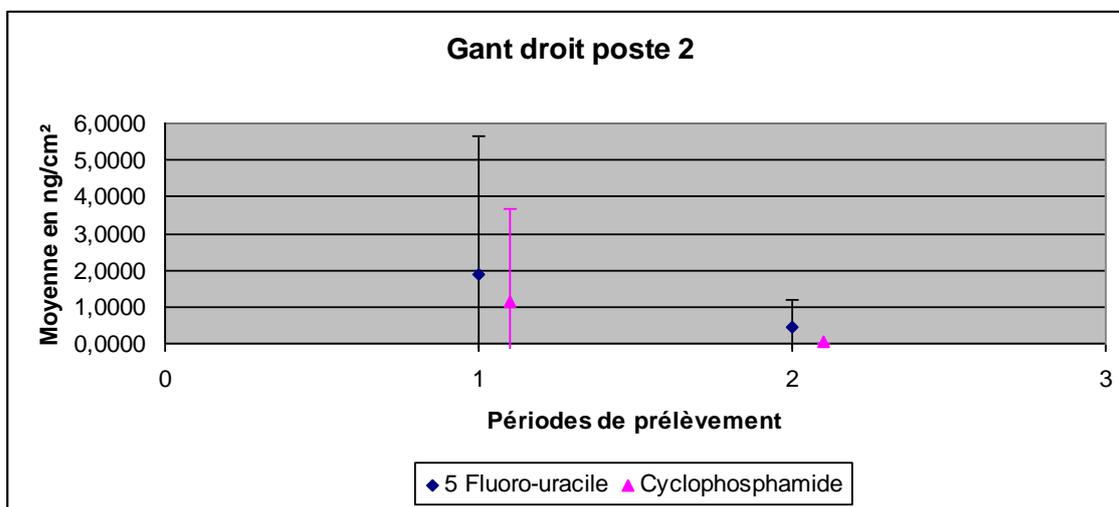


Figure 18: Chimio-contamination moyenne au niveau du gant droit du poste 2

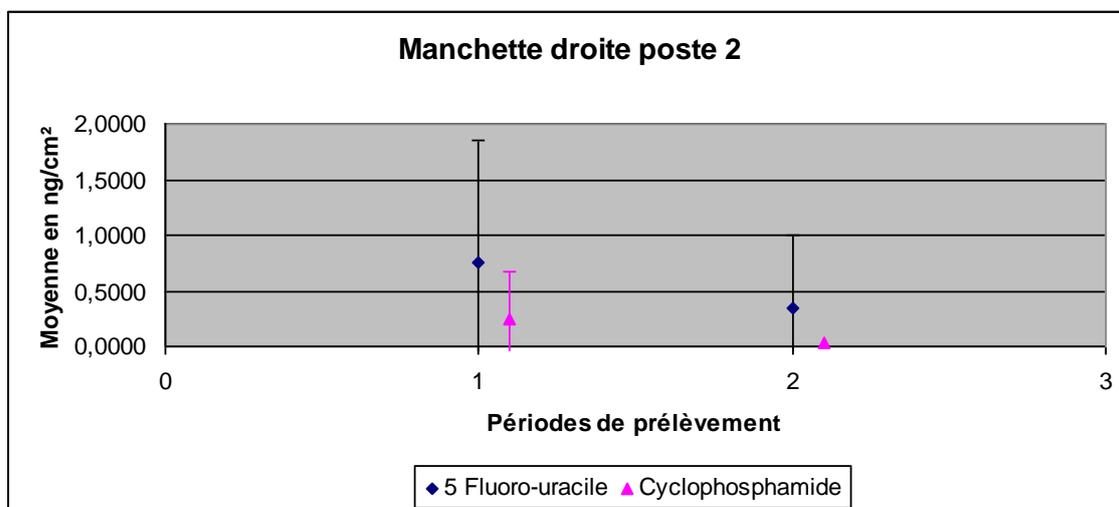


Figure 19: Chimio-contamination moyenne au niveau de la manchette droite du poste 2

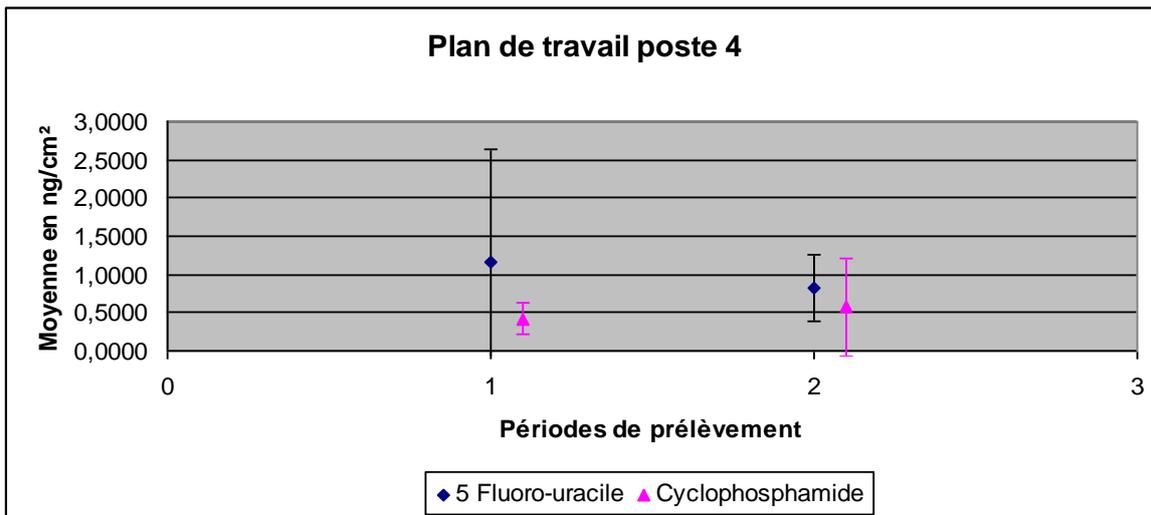


Figure 20: Chimio-contamination moyenne au niveau du plan de travail du poste 4

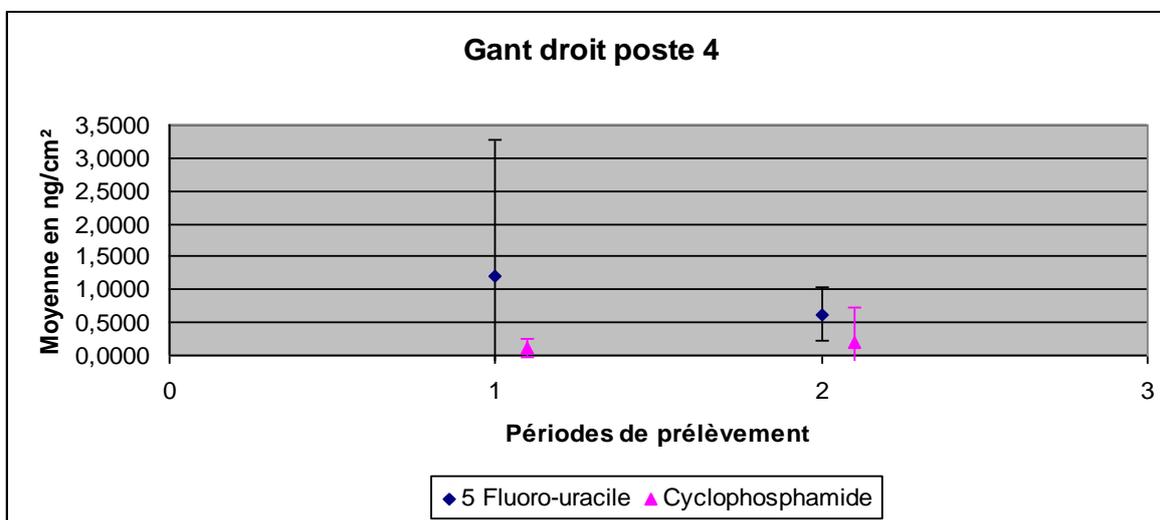


Figure 21: Chimio-contamination moyenne au niveau de gant droit du poste 4

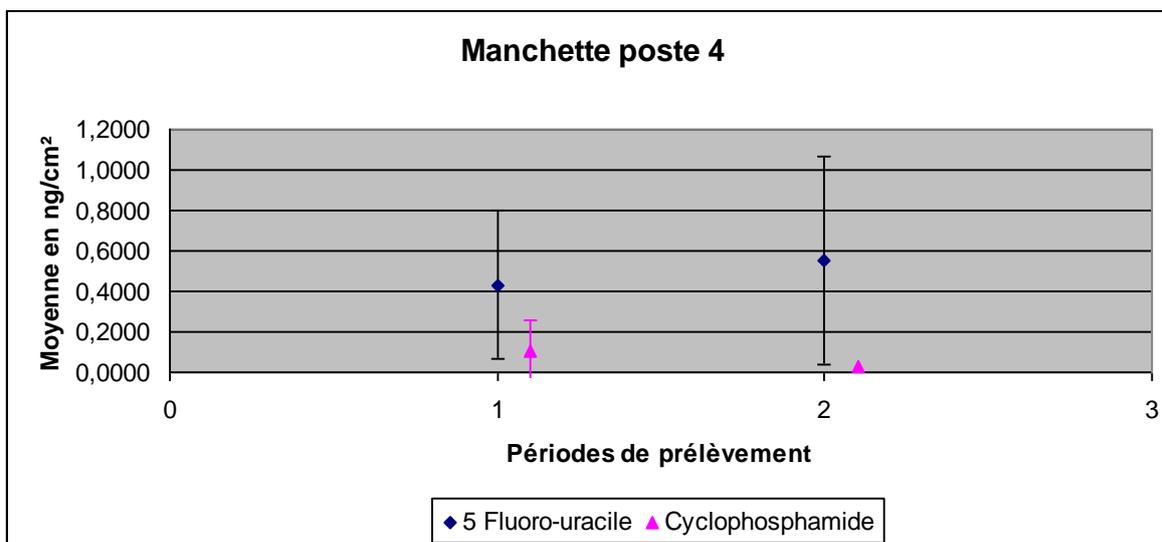


Figure 22: Chimio-contamination moyenne au niveau de la manchette du poste 4

Globalement, on constate une diminution de la chimio-contamination de 5-FU et de cyclophosphamide sur tous les points de prélèvement, excepté pour le 5-FU au niveau de la manchette du poste 4. En ce qui concerne le cyclophosphamide, au niveau du plan de travail et du gant droit du poste 4, la différence de contamination n'est pas significative (NS). Le tableau ci-après précise la variation en pourcentage entre les deux périodes de test de la contamination retrouvée sur les différentes surfaces prélevées de l'isolateur.

**Tableau 7: Variation de la chimio-contamination moyenne en pourcentage**

<b>Lieux de prélèvement</b>	<b>5 Fluoro-uracile</b>	<b>Cyclophosphamide</b>
Plan de travail poste 2	-57 %	- 54 %
Gant droit poste 2	- 75 %	- 97 %
Manchette poste 2	- 54 %	- 88 %
Plan de travail poste 4	- 28 %	35 %
Gant droit poste 4	- 48 %	84 %
Manchette poste 4	28 %	- 71 %
<b>Moyenne</b>	<b>39 %</b>	<b>32 %</b>

Les graphiques suivants représentent l'évolution de la contamination de 5-FU et de cyclophosphamide au niveau de l'isolateur au cours de l'expérimentation. En abscisse, figurent les jours de prélèvements, avec de J1 à J4 la phase de test correspondant au travail sans système clos, et de J5 à J8 avec système clos.

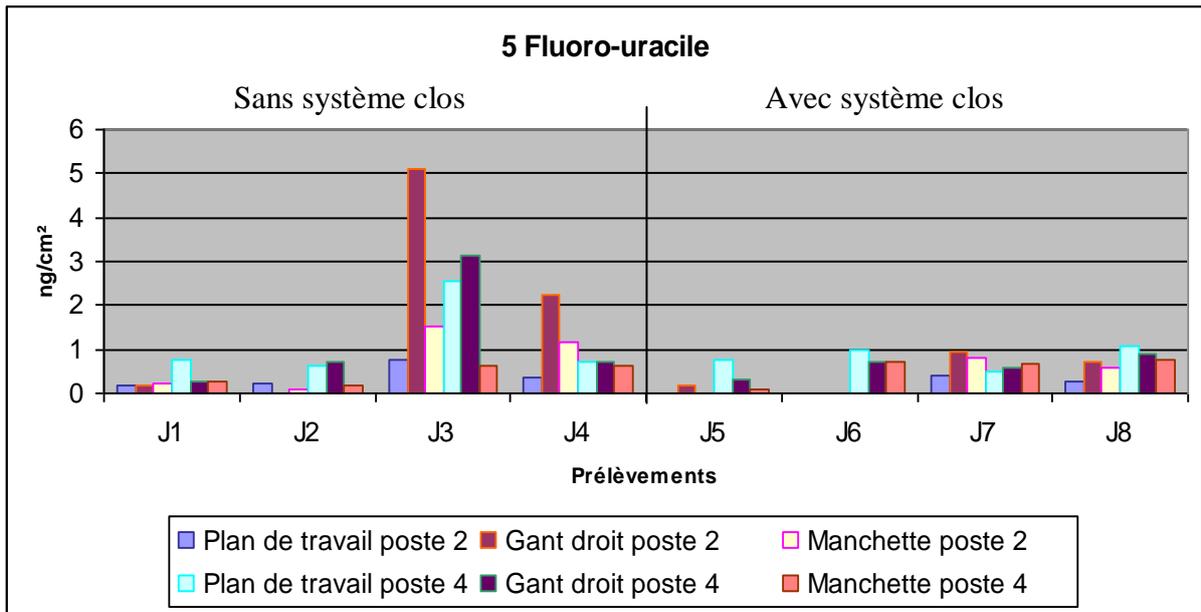


Figure 23: Evolution de la chimio-contamination en 5-FU au sein de l'isolateur

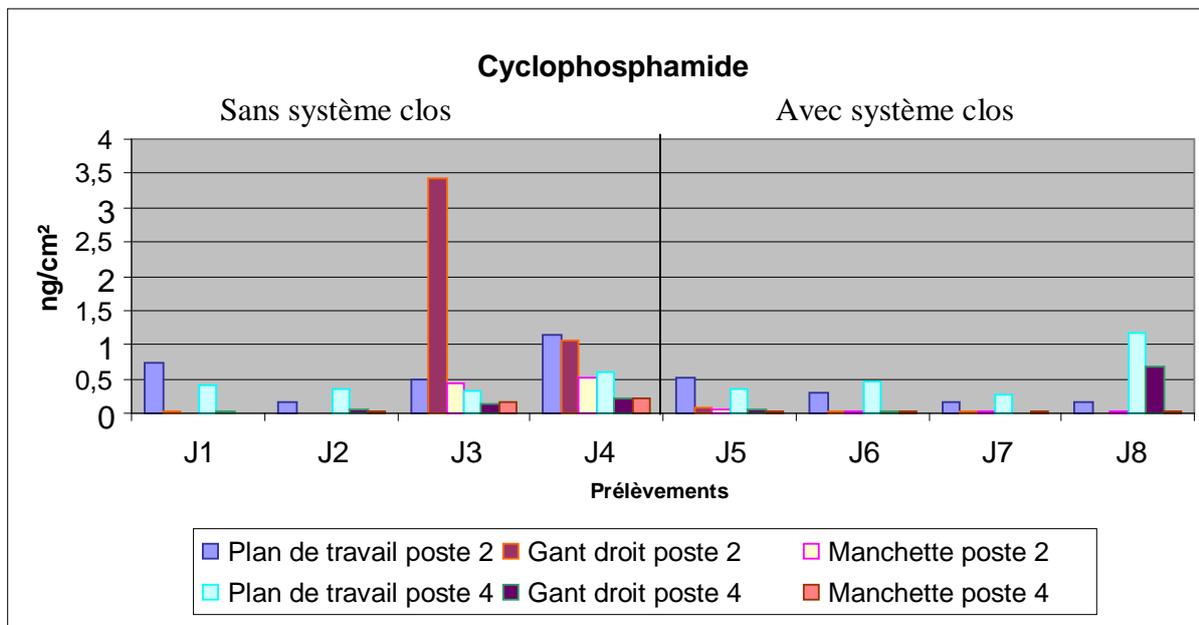


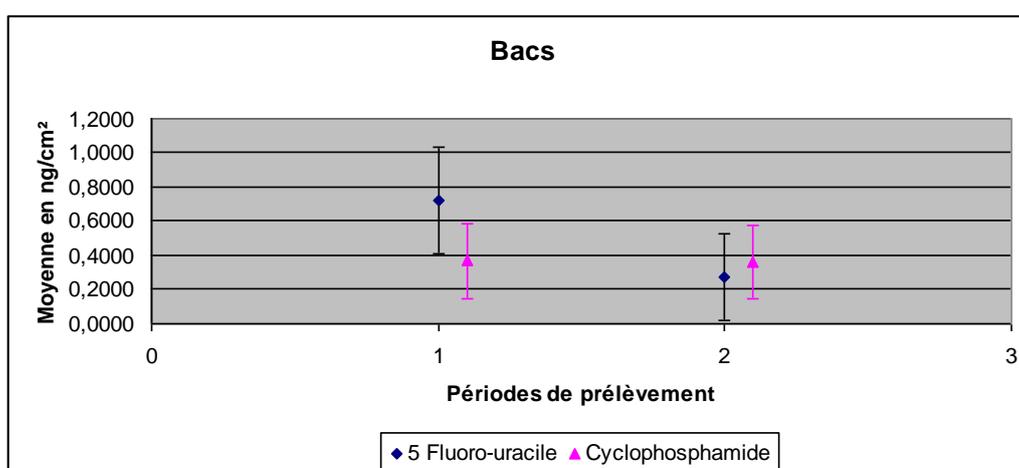
Figure 24: Evolution de la chimio-contamination en cyclophosphamide au sein de l'isolateur

Les prélèvements réalisés sur les suremballages des produits prêts à être délivrés, n'ont révélé aucune contamination lors de l'utilisation du système clos, contrairement à ce qui a été constaté pendant la période précédente en ce qui concerne le cyclophosphamide (cf tableau ci-dessous).

**Tableau 8: Chimio-contamination moyenne sur les suremballages**

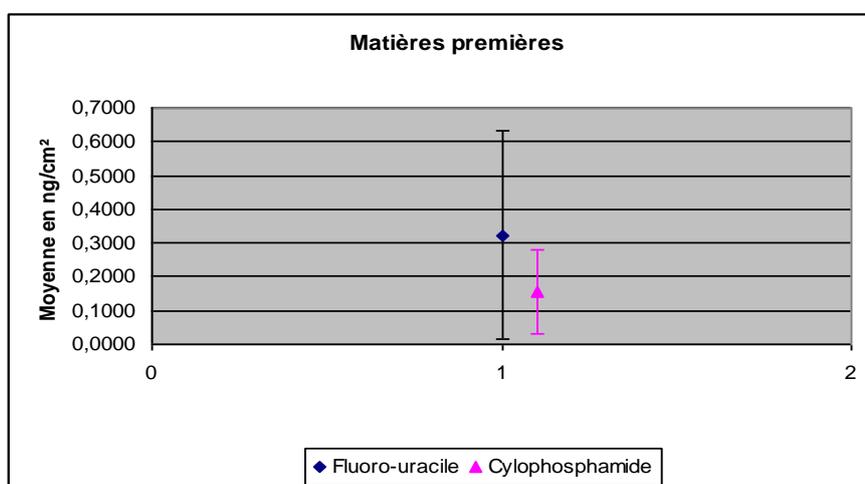
Contamination moyenne (ng/cm <sup>2</sup> )	5 fluoro-uracile	cyclophosphamide
Préparation avec système clos	0	0
Préparation sans système clos	0	0.5663

La chimio-contamination moyenne retrouvée au niveau des bacs de l'isolateur est représentée sur la graphique suivant. Celle-ci s'avère stable (diminution de 1,6 %) pour le cyclophosphamide, mais nettement réduite pour le 5-FU (diminution de 60%) :



*Figure 25: Chimio-contamination moyenne au niveau des bacs de l'isolateur*

Concernant la contamination des matières premières à l'extérieur des flacons, tous les lots testés se sont avérés positifs, que cela concerne le cyclophosphamide ou le 5-FU. La contamination moyenne est représentée sur la graphique suivant :



*Figure 26: Chimio-contamination moyenne des matières premières*

La moyenne de contamination constatée sur les flacons de 5-FU est de 0,32 ng/cm<sup>2</sup>, tandis que celle du cyclophosphamide se révèle être de 0,16 ng/cm<sup>2</sup>

Une analyse statistique plus poussée prenant en compte la normalisation des données en fonction de la consommation en cytotoxiques journalière est en cours. Néanmoins, on peut penser que la pondération ne fera que conforter cette tendance concernant le cyclophosphamide, sa consommation étant plus élevée lors de la phase de test avec le système clos.

## **2) Evaluation du dispositif**

Cinq préparateurs ont manipulé de façon quotidienne le système clos retenu pendant la phase expérimentale. Trois apprenties préparatrices l'ont également testé, afin de recueillir leur avis sur la facilité ou non de préparer les cytotoxiques avec ce système, au travers de fiches d'évaluation qui leur ont été remises à la suite de l'expérimentation (cf annexe 3).

Les réactions des apprenties ont été identiques : elles ont toutes préféré manipuler à l'aide du système clos, cotant le dispositif médical comme particulièrement sécurisant.

Parmi les préparateurs avec une plus grande expérience, les avis sont partagés. Ils ont tous reconnu que le système est beaucoup plus sécurisant et qu'il y a moins de risque de fuite par rapport à l'utilisation de l'aiguille associée à une prise d'air, mais deux problèmes principaux ont été soulevés : l'encombrement et le débit de prélèvement.

Le temps de préparation s'est révélé plus lent au début de l'expérimentation, mais au fur et à mesure, l'expérience aidant, la vitesse de fabrication s'est accélérée. Avec de la pratique, celui-ci pourrait se retrouver identique aux pratiques actuelles.

La plupart des préparateurs seraient prêts à utiliser ce dispositif dans la pratique quotidienne, sous réserve de quelques améliorations comme, notamment, une augmentation de la gauge de l'aiguille et une adaptation du transfert seringue-seringue ; en effet actuellement celui-ci entraîne une perte non négligeable de produit, surtout lors de la

préparation d'anticancéreux nécessitant de petits prélèvements de l'ordre du millilitre comme les seringues de vincristine.

Suite à cette évaluation, une évolution du dispositif est attendue dans l'optique de pouvoir l'adapter à toute la production (préparation de seringues et cassettes notamment).

Une étude médico-économique visant à évaluer le rapport bénéfice risque du dispositif est en cours. Une première approche a permis d'évaluer un surcoût d'environ 25 % par préparation.

## ***D. Discussion***

Il est tout d'abord important de préciser que l'expérimentation a été effectuée durant une période pendant laquelle la même équipe de préparateurs était présente, afin de s'affranchir de l'effet manipulateur. Pour cette raison, l'expérience a été conduite sur une courte période, la rotation des effectifs ne pouvant permettre la mobilisation d'une même équipe pendant un temps plus long.

### ➤ Avantages et limites de la méthodologie proposée

Il s'agit d'une technique simple et rapide à mettre en œuvre à partir des kits fournis par le laboratoire Oncora®. Une seule personne est nécessaire afin d'effectuer les prélèvements, et ceux-ci peuvent être réalisés sur plusieurs jours, les échantillons pouvant être congelés avant leur exploitation analytique.

L'originalité de la méthode réside dans le dosage simultané de trois analytes (5-FU, cyclophosphamide et doxorubicine), la recherche de contamination en doxorubicine, encore jamais étudiée, et l'évolution de leur contamination dans le temps (étude cinétique). De plus, les seuils de quantification pour les trois analytes sont plus bas que dans la plupart des méthodes publiées. La comparaison des deux méthodes de préparation (système classique

« aiguille-seringue-prise d'air » versus système clos) en isotechnie (isolateur rigide) est également rarement effectuée et pas encore publiée en Europe *à priori*.

Néanmoins, on ne peut estimer la contamination globale réelle, étant donné le nombre important de cytostatiques utilisés au sein de l'unité, et la variabilité intra-individuelle (fatigue, état de santé général etc.) constitue un biais non négligeable dans l'interprétation des résultats, tout comme la variabilité inter-individuelle due à la rotation des plannings peut en générer. Cette dernière a été prise en compte et évitée durant la période d'expérimentation avec le système clos.

#### ➤ Taux de contamination résiduelle

Les résultats présentés mettent en évidence un taux de contamination résiduelle bas au sein de l'enceinte de l'isolateur, de l'ordre respectivement du ng/cm<sup>2</sup> pour le 5 fluoro-uracile et de 0,5 ng/cm<sup>2</sup> pour le cyclophosphamide, comparativement aux résultats rapportés par Connor et coll [99], qui retrouve des contaminations résiduelles en cyclophosphamide située entre 1 et 10 ng/cm<sup>2</sup>. La publication de Harrison et coll. [98] décrit quant à elle des taux de contamination de 5-FU allant de 0,6 à 18,8 ng/cm<sup>2</sup>, et de cyclophosphamide de 0,9 à 35,7 ng/cm<sup>2</sup> au niveau des PSM de trois pharmacies. L'équipe japonaise de Yoshida et coll. [100] a quant à elle mesuré des taux de contamination allant de l'indélectabilité à un maximum de 4,4 ng/cm<sup>2</sup> de cyclophosphamide. Une publication de 2005 [101] a par ailleurs déterminé une contamination de 5-FU allant de 9,73 à 83,76 ng/cm<sup>2</sup> selon le point de prélèvement au sein d'isolateurs de deux hôpitaux français. Les méthodes de préparation pratiquée au sein de l'UPCO du CHU de Nantes n'entraînent donc pas en première approche une contamination résiduelle importante.

Dans la période de test précédant l'expérimentation du système clos, la contamination détectée a révélé un bruit de fond homogène dans le temps, à l'exception du 2 juin, probablement imputable à un incident de manipulation au sein de l'isolateur.

D'après les résultats obtenus, il semble également que la toxicité au sein de l'isolateur ne soit pas cumulative, contrairement à ce que l'article de Favier et coll. [82] décrit en comparant la chimio-contamination de 5-FU dans six hôpitaux français. Trois équipes travaillaient avec des PSM dont la contamination est rarement détectable, trois autres en

isotechnie pour lesquels 79 % des prélèvements se sont avérés positifs et croissant dans le temps, avec une limite de quantification de 10 ng/mL, donc supérieure à celle utilisée dans la méthodologie mise au point par le laboratoire de pharmacocinétique du CRLCC. En effet, quelque soit la période d'expérimentation décrite par ce travail, aucune augmentation significative de la chimio-contamination au sein de l'enceinte n'a été révélée.

➤ Nettoyage de l'isolateur

On peut également constater, au vu de ces résultats, que le nettoyage, après un mois d'utilisation de l'isolateur, ne permet pas de réduire la contamination résiduelle à zéro. Ceci pose le problème du nettoyage des isolateurs, dont il n'existe aucune recommandation officielle. La méthode de nettoyage utilisée à l'UPCO est inspirée des données de l'ISOPP et des dernières publications du GERPAC (Groupe d'Évaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée), mais celles-ci sont insuffisantes, en particulier concernant les produits neutralisants. L'enceinte étant constituée en grande partie de matériaux plastiques, et les joints étant les points critiques permettant l'étanchéité du système, (étanchéité revalidée périodiquement grâce au test à l'ammoniac), on ne peut nettoyer l'isolateur avec des solutions risquant de les dégrader.

➤ Contamination due aux matières premières

Il a été constaté, suite à cette étude, que les matières premières fournies se révèlent contaminées sur la surface externe du conditionnement primaire, et ce quelques soient les lots testés. Cela met en évidence une contamination de la chaîne de production, qui entraîne une contamination de la salle de préparation dès l'entrée des matières premières.

Si la contamination des matières était complètement maîtrisée, on peut supposer qu'après l'utilisation du système clos pendant quelques mois, le risque serait en grande partie éradiqué, et que les mesures de chimio-contamination se révéleraient inférieures aux LOD.

La mesure de la contamination chimique au niveau des bacs est probablement due à la contamination retrouvée sur les matières premières, d'autant plus que les premiers résultats

montrent qu'aucune contamination, de 5-FU notamment, n'a été retrouvée sur les produits finis délivrés aux services de soins. On rappellera ici que les responsables de l'unité n'ont pas opté pour une décontamination des flacons par trempage avant entrée dans l'unité. En effet, l'humidité est un vecteur de contamination, notamment fongique, et entraîne un risque d'illisibilité de l'étiquette, en particulier du numéro de lot, essentiel pour la traçabilité.

➤ Efficacité du système clos

Pendant les quinze jours d'expérimentation, la contamination de 5-FU et surtout de cyclophosphamide a été évaluée à la baisse, conformément à ce que l'utilisation des systèmes clos prévoit. Les résultats sont d'autant plus significatifs concernant l'Endoxan® (cyclophosphamide), seule spécialité pour laquelle le test a pu être effectué en intégralité, les conditions de préparation se prêtant parfaitement à l'utilisation du système clos. Au contraire, le 5-FU étant préparé non seulement en poche, mais également sous forme de seringue ou de cassette, et le système clos n'étant pas adapté à cet usage, les résultats observés sont moins probants.

En effet, même si les résultats en pourcentage montrent une diminution moins nette de la contamination en cyclophosphamide (32%, alors que pour le 5-FU on constate une diminution de 39 %), il se trouve que la consommation moyenne de cyclophosphamide pendant la période de test avec le système clos a augmenté de 32 %, celle de 5-FU s'avérant stable, ce qui met en valeur l'efficacité du dispositif lorsqu'il est utilisé sur l'ensemble de la production. De plus, la contamination sur les produits finis délivrés aux services se révèle indétectable lors de son utilisation.

La réduction de chimio-contamination a été constatée sur une période courte, contrairement à ce qui a été publié par Harrison et coll. [98] étude qui a duré plusieurs mois, ce qui démontre l'efficacité immédiate du système, et l'intérêt de l'effet protecteur de celui-ci.

Actuellement, la principale limite d'utilisation du système clos est qu'il ne peut pas être employé sur toute la production, en particulier pour la préparation de cassettes et de seringues ; or, il s'avère que les pratiques actuelles tendent à favoriser ces systèmes d'injection, dont le débit est plus facilement réglable et donc l'injection est plus sûre pour le patient.

# Conclusion

Ce travail s'inscrit parmi les plans d'amélioration de la qualité identifiés comme prioritaires pour l'unité de reconstitution des cytotoxiques du CHU de Nantes, dans le cadre de la démarche de certification ISO.

Les motivations pour la constitution de ce plan d'amélioration sont multiples :

- tout d'abord, au regard de la littérature, il s'agit d'évaluer nos propres pratiques professionnelles compte-tenu des outils de travail tels que l'équipement (isolateur rigide) dont nous disposons,

- puis, dans le cadre d'une démarche préventive, pouvoir proposer un programme de suivi plus fin de l'exposition professionnelle. Il est nécessaire de pouvoir en quantifier les risques afin de pouvoir agir sur certaines causes.

A l'heure où le Parlement européen, a travers le projet de loi REACH, a voté pour l'élimination des substances chimiques dangereuses, il semble en effet inadmissible que les matières premières fournies par les industriels continuent à être contaminées, ce que confirme ce travail. Il est important d'en alerter les autorités de tutelle, d'autant que les recommandations des BPP décrivent la nécessité pour les industriels de fournir des produits « drug free », afin de pouvoir mettre en place des mesures préventives efficaces au sein des URC.

L'évolution de notre propre réglementation pharmaceutique (BPP), qui tend à privilégier l'utilisation des systèmes clos, a également légitimé ce travail. Il serait prématuré de conclure sur l'efficacité de ce dispositif, mais au vu des résultats préliminaires, il semble efficace lorsque son utilisation est possible sur toute la production, comme pour des médicaments comportant un risque chimique avéré tel que le cyclophosphamide.

Le dispositif médical clos universel n'existe pas, mais des améliorations sont attendues, notamment en ce qui concerne le transfert seringue-seringue ainsi qu'une évolution de son ergonomie. L'hypothèse d'un système clos efficace sur le marché entraînerait une évolution des procédés de travail. Mais un arbitrage institutionnel serait nécessaire, car le

déploiement d'un tel dispositif ne peut se faire à coût nul. Or, à l'ère de la T2A, une augmentation d'environ 25 % des coûts de production n'est pas transparente.

A court terme, ce travail donne l'opportunité de s'orienter vers une mesure itérative de la chimio-contamination de l'URC, sur un plan d'échantillonnage identique à celui de la méthode proposée, afin d'une part de confirmer ces résultats obtenus et d'autre part de constituer un indicateur qualité destiné aux professionnels de l'unité et à l'institution. Il est par ailleurs envisagé d'évaluer la contamination chez le personnel exposé, en collaboration avec la Médecine du travail du CHU de Nantes et le laboratoire de Toxicologie-Toxicocinétique de la faculté de pharmacie de Nantes, en effectuant des dosages sur des prélèvements biologiques.

# GLOSSAIRE

## A

Assurance qualité : partie du management de la qualité qui vise à donner confiance dans l'aptitude de l'entreprise à réaliser et à maintenir la qualité voulue.

## B

Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments(BPF) : les bonnes pratiques de fabrication d'un médicament constituent un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché. Les BPF s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité (BPF).

## C

Cancérogène : se dit d'une substance, d'un facteur ou d'une situation susceptible de favoriser l'apparition d'une tumeur maligne (on dit à tort cancérigène).

Certification : reconnaissance, par un organisme indépendant du fabricant ou du prestataire de service, de la conformité d'un produit, service, organisation ou personnel à des exigences fixées dans un référentiel. (AFNOR)

Conformité : satisfaction d'une exigence. (ISO 9000)

Contrôle : évaluation de la conformité par observation et jugement accompagné si nécessaire de mesures, d'essais ou de calibrage. (ISO 9000)

Cytostatique : se dit des substances ayant la propriété de bloquer la synthèse, le fonctionnement ou la multiplication cellulaires.

Cytotoxique : la cytotoxicité est la propriété qu'a un agent chimique ou biologique d'altérer des cellules, éventuellement jusqu'à les détruire.

## D

Dépistage : test visant à distinguer, dans une population apparemment en bonne santé, les sujets atteints d'une maladie des personnes qui probablement n'en souffrent pas. Il doit être suivi d'épreuves diagnostiques plus poussées pour déterminer la présence ou l'absence de la maladie.

## E

Environnement : milieu dans lequel un organisme fonctionne, incluant l'air, l'eau, la terre, les ressources naturelles, la flore, la faune, les êtres humains et leurs interrelations. (ISO 14001)

Evaluation du risque : processus général d'estimation de l'ampleur du risque et de prise de décision concernant l'acceptabilité du risque.

## F

Fournisseur : organisme ou personne qui fournit un produit. (ISO 9000)

## G

Guidelines : textes émis par des autorités compétentes pour aider un demandeur à se conformer à une réglementation

## H

HPLC : technique chromatographique dont la phase mobile est liquide. Cette méthode de pointe, utilisée en chimie analytique, permet de séparer et d'identifier les constituants d'un mélange.

## I

Incidence : fréquence de survenue d'une maladie, appréciée par le nombre de nouveaux cas durant une période donnée.

Indicateur : permet de mesurer de façon objective un phénomène étudié. Un indicateur doit être facile à utiliser, l'ensemble des indicateurs (la mesure) est regroupé dans un document appelé « tableau de bord ». Un indicateur est un outil décisionnel et permet de mesurer l'efficacité d'un dispositif mis en place.

## M

Maîtrise de la qualité : ensemble des actions préétablies et systématiques nécessaires pour qu'un produit ou un service satisfasse aux exigences de la qualité.

Mutagène : agent susceptible de provoquer des mutations de l'ADN (étape initiale de la cancérogenèse) à condition que cette mutation porte sur des gènes impliqués dans le processus de cancérogenèse. Les agents dits cancérogènes directs sont également mutagènes

Manuel qualité : document spécifiant le système de management de la qualité d'un organisme. (ISO 9000)

## O

Organisation : ensemble de responsabilités, pouvoirs et relations entre les personnes. (ISO 9000)

## P

Plan qualité : document spécifiant quelles procédures et ressources associées doivent être appliquées par qui et quand, pour un projet, un produit, un processus ou un contrat particulier. (ISO 9000)

Préparations magistrales : tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé soit dans la pharmacie dispensatrice... (1] de l'article L. 5121-1 du CSP)

Procédure : description des opérations à effectuer, des précautions à prendre ou des mesures à prendre dans un domaine, directement ou indirectement en rapport avec la fabrication des médicaments. (BPF)

## Q

Qualification : opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Le concept de validation est parfois élargi pour comprendre celui de qualification. (BPF)

Qualité : aptitude d'un besoin ou d'un service à satisfaire, au moindre coût et dans les moindres délais les besoins des utilisateurs. (ISO 9000 :1982)

Ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites. (ISO 9000 : 1987)

Ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites. (ISO 9000 : 1994)

Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences. (ISO 9000 : 2000)

## R

Risque : combinaison de la probabilité et de la (des) conséquence(s) de la survenue d'un évènement dangereux spécifié. (OHSAS 18001)

## S

Spectrométrie de masse : technique d'analyse chimique permettant de détecter et d'identifier des molécules d'intérêt par mesure de leur masse monoisotopique. De plus, la spectrométrie de masse permet de caractériser la structure chimique des molécules en les fragmentant.

Système de management de la qualité : système de management permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité (ISO 9000)

## T

Tératogène : se dit de toute substance pouvant provoquer un développement anormal de l'embryon et conduisant par là même à des malformations.

Toxicité : capacité ou propriété d'une substance à causer des effets néfastes.

## V

Validation : confirmation par des preuves tangibles que les exigences pour une utilisation spécifique ou une application prévues ont été satisfaites. (ISO 9000)

# LISTE DES ACRONYMES

5-FC : 5 Fluoro-Cytosine

5-FU : 5 Fluoro-Uracile

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé

ARH : Agence Régionale d'Hospitalisation

ASH : Agent de Service Hospitalier

ASPH : American Society of Health System Pharmacist, organisme professionnel représentant les intérêts des pharmaciens qui pratiquent dans les hôpitaux, les soins à domicile et d'autres composants du système de santé aux États-Unis

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BO : Bulletin Officiel

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPP(H) : Bonnes Pratiques de Préparation (Hospitalière)

CAC : Centre Anticancéreux

CBU : Contrat de Bon Usage

CBUM : Contrat de Bon Usage du Médicament

CCLIN : Centre de Coordination de Lutte Contre les Infections Nosocomiales

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CNHIM : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament Hospitalier

COM : Contrat d'Objectifs et de Moyens

CPG : Chromatographie en phase gazeuse

CRLCC : Centre Régional de Lutte Contre le Cancer

CSP : Code de la Santé Publique

DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux

DCI : Dénomination Commune Internationale

DHOS : Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins

DPTE : Dispositif Porte de Transfert Etanche

EPI : Equipement de Protection Individuelle

EU-OSHA : European Agency for Safety and Health at Work, agence communautaire créée en 1994, et qui a pour objectif de fournir aux instances communautaires, aux états membres et aux milieux intéressés les informations techniques, scientifiques et économiques utiles dans le domaine de la sécurité et de la santé au travail

GERPAC : Groupe d'Évaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée

HAS : Haute Autorité de santé

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

HPLC-MS : Chromatographie Liquide Haute Performance - Spectrométrie de Masse

ICC : indice de contact cytotoxique

INCa : Institut National du Cancer, agence sanitaire et scientifique en cancérologie, qui travaille dans une logique interdisciplinaire visant à fédérer, décloisonner et mobiliser les acteurs et les ressources autour de projets communs

ISOPP : Société Internationale des Praticiens en Pharmacie Oncologique

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

LOD : seuil de détection

MAQ : Manuel Qualité

NIH : National Institut of Health, principale agence du gouvernement des Etats-Unis responsable de la biomédecine et la recherche en matière de santé

NIOSH : National Institution for Occupational Safety and Health, organisme fédéral chargé d'effectuer des recherches et formuler des recommandations pour la prévention des blessures et des maladies aux Etats-Unis

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OSHA : Occupational Safety and Health Administration (Administration Américaine pour la Sécurité et la Santé Professionnelle), organisation gouvernementale des Etats-Unis dont la mission est la prévention des blessures, maladies et décès dans le cadre du travail

PSM : Poste de Sécurité Microbiologiques

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

PVC : Polychlorure de vinyle

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

SM : Spectrométrie de Masse

T2A : Tarification à l'Activité

UF : Unité Fonctionnelle

UPCO : Unité de Pharmacie Clinique Oncologique

URC : Unité de Reconstitution des Cytotoxiques

URCC : Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques

UV : Ultra Violet

ZAC : Zone à atmosphère contrôlé

# BIBLIOGRAPHIE

1. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/default.htm> 2009
2. Mission interministérielle pour la lutte contre le cancer. *Cancer : plan de mobilisation nationale*. [en ligne]. 24 mars 2003 Disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cancer/intro2.htm>
3. ASHP (American Society of Health System Pharmacist). *Guideline on handling hazardous drugs*. Am J Health System Pharm, 2006, 63, pp. 1172-93
4. NIOSH Alert: *preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare setting 2004*. U.S. Department of Health and Human Service, Centers for disease Control Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication n°2004-16
5. OSHA (Occupational Safety and Health Administration) Technical Manual, TED 1-0.15 A, section IV, Chapter 2, Jan 20, 1999.
6. OSHA (Occupational Safety and Health Administration) Technical Manual, TED 1-0.15 A, section VI, Chapter 2, Jan 20, 1999.
7. SHPA (Society of Hospital Pharmacists in Australia) Committee of Speciality Practice in Oncology. *SHPA Standard of practice for the safe handling of cytotoxic drugs in pharmacy*. J Pharm Pract Res 2005, 35, pp 44-52.
8. DGOP (Deutsch Gesellschaft fur Onkologische Pharmazie)/ ESOP (European Society of Oncology Practice). *2nd Polsh-German annual conference for oncology pharmacy "Therapy for practice"*. Jun 3-4 Francfort/Oder-s\_ubice.2005.
9. Polovich M. - *Safe handling of hazardous drugs*. Pittsburgh, PA; Oncology Nursing Society, 2003.
10. NKI-AVL (Netherland Cancer Institute- Antoni van Leeuwenhoek Hospital). *Kwaliteitshandboek Cystostica*. 2004.
11. Health and safety executive (HSE) - *Precautions for the safe handling of cytostatic drugs*. Londres, HSE, déc. 1983, Guidance note MS21, medical series 21.
12. Directive Européenne du 28 juin 1990 sur la protection des travailleurs exposés dans leur travail à des produits cancérogènes

13. Circulaire DPHM/DH n° 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des anticancéreux en milieu hospitalier (non paru au JO). Archives des Maladies Professionnelles, 1987, 48, 4, 99.361.
14. Circulaire DGS n°381 du 2 mars 1990 relative à la formation continue des infirmières participant aux chimiothérapies anticancéreuses
15. Circulaire n°019 du 19 juillet 1997 relative à la formation manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier
16. Circulaire DGS/DH/AFS n°98-213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics ou privés
17. *Risque lié à la manipulation des produits mutagènes et génotoxiques*. Rapport de la commission nationale des cancers. BO N° 89.8 bis 1998
18. Décret n° 2001-97 du 1er février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail
19. Code de la Santé Publique (CSP) : articles L. 5126-1, L. 5126-2, L. 5126-5, L. 5126-10 et suivants.
20. Décret n° 2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur modifiant le code de la santé publique. JO du 30/12/2000.
21. Circulaire DHOS/SDO n° 2005-101 du 22 février 2005 ; partie 1-6-1, pp. 4
22. CNHIM : Dossiers du CNHIM, *Anticancéreux : utilisation pratique*, 2008, 5-6, 6<sup>ème</sup> Edition
23. ARH : Comité Régional des Médicaments et Dispositifs Médicaux. *Guide de manipulation des médicaments anticancéreux dans les services de soins*. Edition 2003
24. CCLIN sud-ouest : *Recommandation pour la manipulation des médicaments cytostatiques dans les établissements de santé*. Version n° 1 juillet 2002.
25. ISOPP : *La sécurité de manipulation des médicaments cytostatiques*. Septembre 2008
26. BPP 2007, *Préparation des médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement* - partie II, chapitre 7, Afssaps, 03/12/2007
27. Fransman W., Vermeulen R. and al. – *Occupational Dermal Exposure to Cyclophosphamide in Dutch Hospitals*. Ann Occup Hyg 2004, 48, pp. 237-44
28. Sessink PJ., Timmersmans JL. And al. – *Assesment of occupational exposure of pharmaceutical plant worker to 5 FU*. J Occup Med 1994, 36, pp. 79-83
29. Ladik C.F, Stoehr G. and al. - *Precautionary measures in the preparation of antineoplastic*. American journal of hospital pharmacy, 1985, 10, pp. 223-242

30. Reynolds R.D., Ignoffo R. et al. - *Advance reactions to AMSA in medical personnel*. Cancer treatment Reports, 1982, 66, pp. 1885
31. McDiamid M. and Egan T. – *Acute occupational exposure to antineoplastic agents*. J Occup Med., 1988, 30, pp. 984-987
32. Sotianiemi E.A., Sulinen S., and al. – *Liver damage in nurses handling cytostatic agents*. Acta medica Scandinavica, 1983, 214, pp. 181-189
33. Kustnetz E., Condon M. - *Acute effects from occupational exposure to antineoplastic drugs in a para-professional health care worker*. Am J Ind Med, 2003, 44(1), pp. 107-109
34. Gault D. – *Extravasations injuries*. Br J Plast Surg, 1993, 4, pp. 91-96
35. Rosenberg N., Rousselin X. – *Allergie respiratoire professionnelles aux sels de platine*. Documents pour le médecin du travail, 1989, 37, TR 12, pp. 9-12
36. Orbaek P. - *Allergy to the complex salt of platinum*. Scandinavian journal of work, Environment and Health, 1982, 8, pp. 141-145
37. Dumond D. – *Risque encouru par le personnel soignant manipulant les cytostatiques*. ARCH Mal Prof, 1989, 50, pp. 109-125
38. Flack K., Gröhn P., Sorsa M. – *Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs*. Lancet, 1979, 1, pp. 1250-51
39. Stucker I., Hirsch A. – *Urine mutagenicity, chromosomal abnormalities and sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs*. Int Arch Occup Environ Health, 1986, 57, pp. 195-205
40. Kolmodin-Hedman B., Hartvig P. – *Occupational handling of cytostatic drugs*. Arch. Toxicol, 1983, pp. 25-33
41. Baker ES., Connor TH. – *Monitoring occupational exposure to cancer chemotherapy drugs*. Am J Health System Pharm, 1996, 53, pp. 2713-23
42. Sessink PJM., Bos RP. And al. *Drugs hazardous to health-care workers: evolution of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs*. Drug Safe, 1999, 20, pp. 247-59
43. Skov T., Maarup B., Bergin ME. And al. – *Leukemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs*. Br J Ind Med, 1992, 49, pp. 655-61
44. Hansen J., Olsen JH. And al. – *Cancer morbidity among Danish female pharmacy technician*. Scand J Work Environ Health, 1994, 20 (1), pp. 22-6
45. Gunnarsdottir H.K., Aspelund T. and al. – *Occupational risk factors for breast cancer among nurses*. Int J Occup Environ Health, 1997, 3 (4), pp; 254-8

46. Reich SD. – *Antineoplastic agents as potential carcinogens: are nurses and pharmacist at risk*. Cancer Nursing, 1981, Décembre, pp. 500-2
47. Levin LI., Holly EA. - *Seward JP Bladder cancer in a 39-year-old female pharmacist*. J Natl Cancer Inst, 1993, 13, pp. 1089-91
48. Harrison B.R. – *Risks of handling cytotoxic drugs*. In M.C. Perry (Ed.), The chemotherapy source book, 2001, (3<sup>rd</sup> Ed.), pp. 566-82. Philadelphia, PA. Lippincott, Williams & Wilkins
49. Selevan SG., Lindbohn ML. and al. – *A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses*. N Engl J med, 1985, 313, pp. 1173-8
50. Stucker I., Caillard JF. And al. – *Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs*, 1990,16 (2), pp. 102-7
51. Valanis B., Vollmer W., Steel P. – *Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists*. Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine, 1999, 41 (8), pp. 632-8
52. Hemminki K., Kyyronen P., and al. – *Spontaneous abortion and malformation in the offspring of nurses exposed to anesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome*. J. Epidemiol. Community Health, 1985, 39 (2), pp. 141-47
53. McDonald A.D., McDonald J.C. and al. – *Congenital defects and work in pregnancy*. Br. J. Industr. Med, 1992, 45, pp. 581-8
54. Poyen D., De Meo M.P. and al. – *Handling of cytostatic drugs and urine mutagenesis*. Int Arch Occup Environ Health, 1988, 61 (3), pp. 183-88
55. Saurel-Cubizolles M.J., Job-Spira N. and al. – *Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs*. Lancet, 1993, 341 (8854), pp. 1169-71
56. Peelen S., Roeleveld N. and al. – *Toxic effects on reproduction in hospital personnel*. Rapport gouvernemental hollandais.
57. Rousselin X., Stücker I. – *Médicaments cytostatiques en milieu de soins*. DMI, Fiche médico-technique n°33, pp. 215-225.
58. Décret n° 2001-97 du 1er février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat)

59. Laidlaw J.L., Connor T.H. and al. – *Permeability of latex and polyvinyl chlorides gloves to 20 antineoplastic drugs*. American Journal of Hospital Pharmacy, 1984, 41, pp. 2618-23
60. Slevin M.L., Ang L.M. and al. – *The efficiency of protective gloves used in the handling of cytotoxic drugs*. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 1984, 12, pp. 151-3
61. Connor T. - *Permeability of nitrile rubber, latex, polyurethane and neoprene gloves to 18 antineoplastic drugs*. Am J Health Syst Pharm 1999, 56, pp. 2450-3
62. Favier B., Latour J.F. and al. – *Evaluation de la contamination des gants et des mains du personnel avant et après le formation à la manipulation des anticancéreux*. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement 2002, 63, n°1, pp. 20-24
63. Sessink P.J., Wittebhorst B.C. and al. – *Exposure of pharmacy technicians to antineoplastic agents: reevaluation after additional protective measures*. Arch Environ Health 1997, 52, pp. 240-4
64. Augry F and al. – *Evaluation de léconomie réalisée au sein d'une unité centralisée de fabrication des médicaments cytotoxiques destinés à la voie parentérale*. J Pharm Clin 1996, 15, pp. 12-4
65. Camus M., Brion F. and al. – *Intérêt de la préparation des médicaments anticancéreux dans les pharmacies à usage intérieur*. Gest Hosp 2005, 444, pp. 219-22
66. Favier M and al. – *Economic benefit of a centralized reconstitution unit of cytotoxic drugs in isolator*. J Oncol Pharm Practice 1996, 2, pp. 182-5
67. ISO 14644-1: *Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1. Classification of air cleanliness* 1999
68. Davis M.R. – *Guidelines for safe handling of cytotoxic drugs in pharmacy department and hospital wards*. Hospital pharmacy 1981, 38, pp. 17-20
69. PIC/S Guide to good practice for preparation of medicinal products in pharmacies. PE 010-2 2008
70. Connor TH., Sessink PJM. and al. – *Surface contamination of chemotherapy drug vials, and evolution of new vial-cleaning techniques: results of three studies*. Am J Health Syst Pharm 2005, 62, pp. 119-21
71. Mason HJ., Morton J. and al. – *Cytotoxic drug contamination n the outside of vials delivered to a hospital pharmacy*. Ann Occup Hyg 2003, 47, pp. 681-5

72. Favier B., Giles L. and al. – *External contamination of vials containing cytotoxic agent supplied by pharmaceutical manufacturer*. J Oncol Pharm Pract 2003, 9, pp. 15-20
73. Circulaire interministérielle N°DHOS/E4/DGS/SD7B/DPPR/2006/58 du 13 février 2006 relative à l'élimination des déchets générés par les traitements anticancéreux
74. Ames and al. – *Method for detecting carcinogens and mutagens with the salmonella/mammalian – microsome mutagenicity test* – Mutations, 1975, 31, pp. 347-64
75. Site de la médecine du travail du personnel hospitalier - <http://www.mtph.org/index.php?page=cytostatiques> [réf de 2009]
76. Nygren O., Lundgren C. and al. – *Determination of platinum in workroom air in blood and urine from nursing staff attending patient receiving chemotherapy*. Int Arch Occup Environ Health 1997, 70, pp. 209-14
77. Mason HJ., Blair S. and al. – *Exposure to antineoplastic drugs in two hospital pharmacy units*. Ann Occup Hyg 2005, 49, pp. 603-10.
78. Wick C., Slawson MH. And al. – *Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents*. Am J Health Syst Pharm 2003, 60, pp. 2314-20.
79. Pethran A., Schierl R. and al - *Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel*. Int Arch Occup Environ Health 2003, 76, pp. 5 –10.
80. Favier B., Gilles L. and al. – *Recherche de cyclophosphamide dans les urines des manipulateurs de cytostatiques*. Bull. Cancer 2003, 90, pp. 905-9.
81. Connor TH., Anderson RW., and al. – *Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States*. Am J Health-Syst Pharm 1999, 56, pp. 409-16.
82. Favier B., Bertucat H. and al. - *Surface and human contamination with 5-fluorouracil in six hospital pharmacies*. J Pharm Clin 2001, 20, pp.157-62.
83. Schulz H., Bigelow S., and al – *Antineoplastic agent workplace contamination study: the Alberta Cancer Board Pharmacy Perspective*. J Onc Pharm 2005, 11, pp. 101-09.
84. McDevitt JJ., Lees PSJ., and al – *Exposure of hospital pharmacists, and nurses to antineoplastic agents*. J Occup Med 1993, 35, pp. 57-60.
85. Kiffmeyer TK, Kube C, Opiolka S. and al. - *Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: implications for occupational safety*. Pharmaceutical J. 2002, 268, pp. 331-7.

86. Larson R.R., Khazaeli M.B., Dillon H.K. - *A new monitoring method for using solid sorbent media for evaluation of airborne cyclophosphamide and other antineoplastic agents*. *App Occ & Envir Hyg* 2003, 18(2), pp. 120-13.
87. Minoia C., Turci R., Sottani C. and al. - *Application of high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry in the environmental and biological monitoring of healthcare personnel occupationally exposed to cyclophosphamide and Ifosfamide*. *Rapid Commun Mass Spectrom* 1998, 12, pp. 1485-93.
88. Schmaus G., Schierl R., Funck S. - *Monitoring surface contamination by antineoplastic drug using gas chromatography-mass spectrometry and voltametry*. *Am J Health-Sys Pharm* 2002, 59, pp. 956-61.
89. Spivey S, Connor TH. - *Determining sources of workplace contamination with antineoplastic drugs and comparing conventional IV drug preparation with a closed system*. *Hosp Pharm*. 2003, 38, pp. 135-139.
90. Favier B., Gilles L and al. – *Mise en place d'un système d'évaluation des manipulateurs dans une unité de reconstitution de cytostatiques*. *J Pharm Clin* 2003, 22, pp. 107-12.
91. Kromhout H., Hoek F., Uitterhoeve R. and al - *Postulating a dermal pathway for exposure to antineoplastic drugs among hospital workers. Applying a conceptual model to the results of three workplace surveys*. *Ann occup Hyg* 2000, 44, pp.551-560.
92. Harrison BR, Godefroid R - *Quality-assurance testing of staff pharmacists handling cytotoxic agents*. *Am J Health-Syst Pharm* 1996, 53, pp.402-7.
93. Nygren O., Gustavsson B. and al - *A Test Method for Assessment of Spill and Leakage From Drug Preparation Systems*. *Ann Occup Hyg* 2005, 117, pp. 1–8. 117
94. Nygren O., Olofsson E. and al - *Spill and Leakage Using a Drug Preparation System Based on Double-Filter Technology*. *Ann. Occup. Hyg.*, 2008, 52, pp. 95–98.
95. Sessink PJM., Rolf M. and al. – *Evaluation of the Phaseal hazardous drugs containment system*. *Hospital Pharmacy* 1993, 34, pp. 1311.17.
96. Nygren, O, Gustavsson B and al. - *Exposure to anti-cancer drugs during preparation and administration. Investigations of an open and a closed system*. *Journal Environ. Monit.*, 2002, 4, pp. 739–42.
97. Poirer S., Jones C and al. – *Practical implementation of a closed system (Phaseal) for the preparation, administration and disposal drugs in a busy ambulatory cancer centre*. *J Onc Pharm Practice* 2004, 2, pp. 81.

98. Harrison BR. et al. - *Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfert device versus standard preparation techniques.* Am. J Health-Syst Pharm.2006, 63, 15 : 1736-1744
99. Connor TH. Anderson RW, and al. - *Effectiveness of a closed-system device in containing surface contamination with cyclophosphamide and ifosfamide in a I.V. admixture area.* Am J Health-Syst Pharm 2002, 59, Jan 1, pp. 68-72
100. Yoshida J, Tei G., and al. – *Closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environement.* Ann Occup Hyg 2009 53(2):153-160
101. Crauste-Manciet S., Sessink P.J.M., and al. – *Environmental contamination with cytotoxic drugs in healthcare using positive air pressure isolators.* Ann Occup Hyg 2005, 49, 7, pp. 619-28

# ANNEXES

Voir thèse papier

---

**NOMS – Prénoms :** FILLON Amélie, Cerise

**Titre de la thèse :** Approche méthodologique pour l'évaluation de la chimio-contamination au sein d'une unité de préparation centralisée de médicaments anticancéreux.

---

**Résumé de la thèse :**

La manipulation des médicaments anticancéreux présente un risque professionnel avéré pour le personnel manipulant ce, malgré une prise de conscience et la mise en place de mesures de protection individuelles et collectives mieux adaptées comme leur préparation centralisée. La mesure de la chimio-contamination des unités de préparation dédiées telles que l'UPCO du CHU de Nantes est un enjeu de santé publique car elle permet d'évaluer nos pratiques professionnelles et le cas échéant de les faire évoluer.

Ce travail propose une méthodologie d'évaluation s'appuyant sur un plan d'échantillonnage de prélèvements de surfaces au sein d'un isolateur rigide, puis la quantification de 3 produits « traceurs » dosés en HPLC-MS reconstitués avec ou sans l'aide d'un dispositif clos.

Les résultats préliminaires obtenus ont mis en évidence une chimio-contamination environnementale de l'unité de l'ordre respectivement du ng/cm<sup>2</sup> pour le 5 fluoro-uracile et de 0,5 ng/cm<sup>2</sup> pour le cyclophosphamide. L'utilisation d'un système clos a permis de réduire sensiblement la chimio-contamination résiduelle de l'enceinte de préparation ainsi que des produits finis mis à disposition des personnels soignants.

---

**Mots clés :**

CHIMIO-CONTAMINATION – CYTOSTATIQUES – EVALUATION –  
SYSTEME CLOS – ISOTECHNIE – RISQUE PROFESSIONNEL

---

**Jury :**

**Président :** Monsieur Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie & Toxicocinétique, Doyen de la faculté de Pharmacie de l'UFR de Nantes

**Assesseurs :** Monsieur Patrick THOMARE, Docteur en Pharmacie, Praticien hospitalier chef de service, UPCO CHU de Nantes  
Monsieur Vincent LAGENTE, Professeur de Pharmacodynamie et Pharmacologie moléculaire, Faculté de Pharmacie, UFR de Rennes

Monsieur Alain CAUBET, Maître de Conférences en Médecine et Santé au travail, Faculté de Médecine, UFR de Rennes

Monsieur Dominique TRIPODI, Docteur en Médecine, Praticien hospitalier, CHU de Nantes

Madame Sylvie JACCARD, Docteur en Pharmacie, Praticien hospitalier, CHU de Nantes

---

**Adresse de l'auteur :** 23, route de Joachim – 17670 La Couarde sur Mer