

ANNÉE 2020

N°

**MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE**

Soutenu devant le jury interrégional

Le 20 octobre 2020

Par Maureen Cardinaud

Conformément aux dispositions du Décret n° 2012-172 du 3 février

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

***Sécuriser l'administration des préparations de
chimiothérapie injectables : outils pédagogiques destinés à
l'équipe soignante de l'unité protégée d'hématologie***

Président : Mme Sylvie PLESSARD, PU-PH de Chimie Thérapeutique

Membres du jury : M Olivier DUVAL, PU-PH de Chimie Thérapeutique
Mme Anne LEBRETON, Pharmacien – Praticien Hospitalier
Mme Séverine SAUZE, Cadre de Santé

Remerciements

A Madame le Professeur Sylvie Piessard,

Vous m'avez fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

Veillez recevoir l'expression de mes remerciements les plus sincères.

A Monsieur le Professeur Olivier Duval,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de faire partie de mon jury de thèse.

Recevez toute ma gratitude.

A Madame le Docteur Anne Lebreton,

Je te remercie de m'avoir accompagnée et encadrée durant cette année particulière de thèse et d'autant plus en ces circonstances de crise sanitaire que nous traversons.

Merci pour ton soutien, ta disponibilité, tes conseils avisés, ton dynamisme et ton optimisme à toute épreuve ! J'ai appris énormément à tes côtés (et n'oublions pas Luc) pendant cette année à l'URC.

A Madame Séverine Sauzé,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Merci pour ton dynamisme, ton enthousiasme et ton aide pour mener à bien ce travail.

A Madame le Professeur Mathilde Hunault-Berger,

Merci pour votre regard avisé de médecin, votre aide et votre réactivité tout au long de ce travail.

A Madame le Docteur Martine Urban,

Tu as initié le fil rouge de ce projet et je t'en remercie. Tu es passionnée par ce que tu fais et tu sais nous le transmettre. Je garderai un très bon souvenir de mes six mois en gestion des risques ; tu as élargi mon regard sur notre métier.

A Madame le Docteur Mélina Raimbault-Chupin,
Grâce à toi ce e-learning a pris forme en un temps éclair !
Merci pour tes précieux conseils et ton soutien.

Aux infirmières et infirmiers des Maladies du Sang,
Merci de votre implication dans ce projet et d'avoir pris le temps de répondre à mes questions.

A la team de l'URC,
Je vous remercie pour votre accueil, votre bonne (et mauvaise) humeur !
J'ai passé une très bonne année parmi vous. Restez comme vous êtes !

A ma famille,
A mes parents,
Papa, maman, vous nous avez toujours poussés et soutenus tout au long de notre cursus et encore aujourd'hui sans jamais faire de différence.
Merci pour tout, votre présence, votre soutien, votre bienveillance, tout ce que vous avez fait pour moi de la PACES à aujourd'hui (et bien avant !) ; si je suis arrivée jusqu'ici c'est grâce à vous.

A mon grand frère, Romain,
Tu as toujours été un modèle pour moi. Malgré les difficultés tu n'as jamais baissé les bras, tu es plein de courage et de persévérance.
Je suis très fière de toi !

A mon Ulysse,
Ma boule de poils partie trop tôt... presque 17 ans de ronronnements et de câlins.

A mes amies d'enfance,
Clémence,
On se suit depuis nos 3 ans et encore pour longtemps !
Merci de toujours être là dans les bons et mauvais moments.

Clémentine,

Après s'être perdue de vue toutes ces années, j'étais ravie de te retrouver sur les bancs de la fac !

Merci pour tout ce que tu m'as apporté. Je te souhaite le meilleur pour la suite.

Aux copains du lycée,

Romain, Florian, Romain, Kévin, Willy, Maxime et les autres, le temps passe, chacun a fait son chemin plus ou moins loin, mais c'est toujours bon de se retrouver.

Aux autres Nantais de la fac et de l'internat,

Manue, Mathilde, Dounia, Victoire, merci d'être toujours là malgré la distance. Je pense bien à vous !

Camille, Flavien, Marianne (et Clémentine), merci pour tous les bons moments, les fous rires, les week-ends à Londres et Madrid... à quand le prochain voyage ?

A Marie, Cécile et Adé,

Mes colocataires, ma deuxième famille pendant un an et demi, merci pour tous ces moments de rires, de pleurs, de confidences, de soirées et cet inoubliable voyage à Saint-Pétersbourg !

A tous mes co-internes rencontrés pendant ces quatre ans,

Lauriane, Céline, Mélodie, Sophie, François, Alexandre et Justine, mon premier semestre à La Rochelle n'aurait pas eu la même saveur sans vous.

Driss, Florian, Valentin, Morgane, Agathe, Meghan, Cécilia, Marion, Marie, Guillaume, Julie, Mathilde et tous les autres internes de Saint-Nazaire, ces six mois à l'internat ont été les meilleurs grâce à vous !

Enfin aux Angevins,

Amélie I., merci pour ton aide, tes idées et ton soutien et nos mercredis URC, c'était chouette de travailler avec toi.

Karine et Morgane, on n'y croyait pas, on n'en voyait pas le bout et finalement on va peut-être finir par y arriver ! Je ne compte plus les heures à parler de tout, de rien et surtout de la thèse... Merci pour votre soutien. J'espère qu'on se suivra encore longtemps !

Jérémy, Alexandre, Sophie, Maxime, Mathieu, Clara, Louis, Mélina, Amélie(s), Siméon et les Charly...

Merci pour tous les bons moments, les séances de courses à pieds, et les fous rires !

LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES ABREVIATIONS	10
LISTE DES ANNEXES	12
INTRODUCTION.....	13
PARTIE 1 – NOTIONS SUR LES ANTICANCEREUX ET LA GREFFE EN HEMATOLOGIE.....	15
I. ADMINISTRATION DES CHIMIOETHERAPIES INJECTABLES ET RISQUES DANS LES UNITES DE SOINS.....	15
A. <i>Généralités sur les chimiothérapies injectables</i>	15
1. Définition	15
2. Mécanisme d'action et classification thérapeutique.....	15
3. Principaux effets indésirables en thérapeutique	17
4. Toxicité des cytotoxiques	18
5. Cas de l'immunothérapie	19
6. Classifications européennes et internationales.....	21
B. <i>Administration des anticancéreux injectables</i>	23
1. Le processus d'administration	23
2. La sécurité du patient	23
3. La sécurité du soignant.....	25
II. GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏETIQUES : GRANDS PRINCIPES ET CADRE REGLEMENTAIRE	34
A. <i>Généralités</i>	34
1. Les Cellules Souches Hématopoïétiques.....	34
2. Le projet de greffe	34
3. Le conditionnement	36
4. Le greffon	36
B. <i>L'Autogreffe</i>	37
1. Principe.....	37
2. Complications	38
C. <i>L'Allogreffe</i>	38
1. La recherche du donneur : compatibilité HLA	38
2. Principe	39
3. Complications particulières de l'allogreffe	40
D. <i>Cadre réglementaire en France</i>	40
1. Etablissements autorisés à prélever	41
2. Etablissements autorisés à pratiquer des (allo)greffes de CSH	41
3. Unités de thérapies cellulaires	41
E. <i>Le programme JACIE (Joint Accreditation Committee ISCT and EBMT)</i>	42
1. L'organisme	42
2. L'accréditation	42
3. Le référentiel	43
4. La place de JACIE en France.....	43
III. L'UNITE PROTEGEE DES MALADIES DU SANG AU CHU D'ANGERS	44
A. <i>Les Maladies du Sang</i>	44
B. <i>Le circuit des chimiothérapies</i>	45
C. <i>L'organisation à l'Unité Protégée</i>	47
1. Ressources humaines IDE	47
2. Spécificités de l'unité.....	47

3.	Réception et administration des chimiothérapies.....	48
D.	<i>Outils de sécurisation existants</i>	50
1.	Check-list chimiothérapie et procédure d'administration.....	50
2.	Habillage.....	50
3.	Procédure d'identitovigilance.....	50
4.	Rappels des autres moyens de sécurisation.....	50
E.	<i>Processus d'intégration et de formation des IDE</i>	51
PARTIE 2 – TRAVAIL MENE AU SEIN DE L'UNITE PROTEGEE DES MALADIES DU SANG		53
I.	CONTEXTE.....	53
II.	OBJECTIFS	54
III.	MATERIELS ET METHODES	55
A.	<i>Phase observationnelle</i>	55
B.	<i>La grille de conformité</i>	56
C.	<i>Construction du questionnaire</i>	57
D.	<i>Création du e-learning</i>	58
1.	Contenu	58
2.	Mise en forme et publication en ligne.....	59
3.	Questionnaire de satisfaction.....	59
IV.	RESULTATS	60
A.	<i>Phase Observationnelle</i>	60
1.	Traçabilité du plan d'administration papier CHIMIO®	60
2.	Bon usage de la check-list d'administration	60
3.	Observations et échanges avec les IDE.....	61
B.	<i>Questionnaire</i>	62
1.	Partie « Préambule »	63
2.	Partie « Questions »	64
3.	Partie « Cas pratiques ».....	68
4.	Réunion de débriefing	69
C.	<i>E-learning</i>	70
1.	Plateforme Tuitiz®	70
2.	Présentation du module 3	72
D.	<i>Actions, mise à jour et ajout de documents qualité</i>	80
1.	Réception et stockage	80
2.	Mesures de protection	80
3.	Documents qualité d'administration.....	80
4.	Volume de rinçage.....	81
5.	Extravasation	83
E.	<i>Plan de suivi des actions</i>	83
1.	Questionnaire de satisfaction.....	84
DISCUSSION		85
CONCLUSION.....		88
BIBLIOGRAPHIE		89
ANNEXES.....		97

Liste des figures

Figure 1 : Cycle cellulaire	16
Figure 2 : Représentation simplifiée des différents niveaux d'action des cytotoxiques.....	17
Figure 3 : Processus d'administration	23
Figure 4 : Les étapes à risque d'exposition du circuit des chimiothérapies.....	26
Figure 5 : Montage Y avec PCHMIX®	32
Figure 6 : Etapes simplifiées du processus de greffe.....	35
Figure 7 : Déroulement de la greffe	37
Figure 8 : Schéma du circuit des chimiothérapies au CHU d'Angers.....	45
Figure 9 : Contre-étiquettes de température de stockage.....	46
Figure 10 : Etapes du circuit de la chimiothérapie dans l'unité de soins.....	48
Figure 11 : Profil d'expérience des IDE interrogées.....	63
Figure 12 : Répartition des thématiques de formations reçues liées à l'administration d'anticancéreux injectables	63
Figure 13 : Répartition des thématiques de formations souhaitées par les IDE.....	64
Figure 14 : Taux de bonnes réponses (Q1 à Q7) par IDE et en fonction de leur ancienneté et de leur expérience.....	64
Figure 15 : Répartition des réponses cumulées pour les questions 1 à 6.....	65
Figure 16 : Répartition des réponses cumulées à la question 7 (PL).....	65
Figure 17 : Réponses concernant la tenue de protection à adopter pour la pose d'une préparation injectable d'anticancéreux	66
Figure 18 : Fréquence d'utilisation de la check-list lors de la pose d'une chimiothérapie	66
Figure 19 : Répartition des réponses sur la connaissance de la conduite à tenir en cas de fuite d'une préparation de chimiothérapie	67
Figure 20 : Taux de bonnes réponses par IDE en fonction de l'expérience.....	68
Figure 21 : Répartition des réponses cumulées de la mise en situation sur l'autogreffe.....	68
Figure 22 : Répartition des réponses cumulées de la mise en situation sur l'allogreffe	69
Figure 23 : Page d'accueil Tuitiz®	71
Figure 24 : Page d'accueil du parcours de formation des IDE de l'UP	71
Figure 25 : Diapositive de lancement de la formation	72
Figure 26 : Visualisation de la table des matières.....	72
Figure 27 : Présentation des objectifs du module	73
Figure 28 : Diapositive de sommaire du module.....	74
Figure 29 : Tableau à onglets (chapitre 1 module 3)	75
Figure 30 : Onglet 1 du tableau (chapitre 1 module 3).....	75

Figure 31 : Exemple tiré du chapitre 2 module 3	76
Figure 32 : Exemple tiré du chapitre 3 module 3.....	77
Figure 33 : Diapositive de présentation du quiz du module 3	78
Figure 34 : Exemple d'une réponse correcte.....	78
Figure 35 : Exemple de résultat du quiz module 3.....	79
Figure 36 : Casier de stockage des chimiothérapies ambiantes	80
Figure 37 : Etiquette des injectables utilisée à l'UP	81
Figure 38 : Schéma de montage des perfusions à l'UP	82

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principales toxicités aiguës générales.....	17
Tableau 2 : Principales toxicités aiguës spécifiques	18
Tableau 3 : Classification du CIRC appliquée aux cytotoxiques.....	22
Tableau 4 : Sources d'exposition aux cytotoxiques.....	27
Tableau 5 : Valeur d'ICC et niveau d'exposition aux cytotoxiques.....	28
Tableau 6 : Référentiels sur la manipulation des cytotoxiques	29
Tableau 7 : Synthèse des recommandations d'EPI pour l'administration	33
Tableau 8 : Documents utilisés pour la conception de la grille de conformité	56
Tableau 9 : Synthèse des traçabilités IDE sur les plans d'administration papier	60
Tableau 10 : Synthèse comparative du nombre de chimiothérapies posées et dont l'administration est tracée sur la check-list	60
Tableau 11 : Plan de suivi des actions.....	84

Liste des abréviations

AcM	Anticorps Monoclonaux
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AHFS	American Hospital Formulary Service Drug Information
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
AS	Aide-Soignante
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CLCC	Centre de Lutte Contre le Cancer
CLP	Classification, Labelling, Packing
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMR	Cancérogène, Mutagène ou toxique pour la Reproduction
CNHIM	Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament
COPIL	Comité de Pilotage
COSA	Clinical Oncological Society of Australia
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
CSTD	Closed System drug-Transfer Device
DASRI	Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux et assimilés
EBMT	European society for Blood and Marrow Transplantation
EFS	Etablissement Français du Sang
EI	Evénements Indésirables
EPI	Equipement Individuel de Protection
FACT	Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy
GT CTX	Groupe de Travail Cytotoxiques
HAS	Haute Autorité de Santé
HLA	Human Leukocyte Antigen
HUG	Hôpitaux Universitaires de Genève
ICC	Indice de Contact Cytotoxique
ICT	Irradiation Corporelle Totale
IDE	Infirmièr(e) Dipômé(e) d'Etat
INCA	Institut National du Cancer

INESSS	Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux
INRS	Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
ISOPP	International Society of Oncology Pharmacy Practitioners
ISTC	International Society for Cellular Therapy
JACIE	Joint Accreditation Committee ISTC EBMT
MDS	Maladies du Sang
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONS	Oncology Nursing Society
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SFGM-TC	Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire
UP	Unité Protégée
URC	Unité de Reconstitution des Cytotoxiques
VLB	Valeur Limite Biologique

Liste des annexes

Annexe 1 : Pose d'une chimiothérapie dans le service des Maladies du Sang	98
Annexe 2 : Check-list de contrôle d'administration d'une chimiothérapie dans le service des Maladies du Sang.....	99
Annexe 3 : Bilan 2017-2019 des EI sur le circuit des chimiothérapies injectables dans les unités de soins	101
Annexe 4 : Grille de conformité pour la sécurisation de l'administration des chimiothérapies injectables en Maladies du Sang – Unité Protégée	103
Annexe 5 : Questionnaire d'état des lieux.....	106
Annexe 6 : Questionnaire de satisfaction	112
Annexe 7 : Synthèse des traçabilités IDE sur la checklist de contrôle d'administration d'une chimiothérapie.....	113
Annexe 8 : Nouvelle version du document « Pose d'une chimiothérapie dans le service des Maladies du Sang »	114
Annexe 9 : Nouvelle version du document « Check-list de contrôle d'administration d'une chimiothérapie dans le service des Maladies du Sang »	115
Annexe 10 : Check-list de prise en charge d'une extravasation et son tableau.....	116
Annexe 11 : Premiers résultats du questionnaire de satisfaction.....	119

Introduction

En 2018, 382 000 nouveaux cas de cancers ont été diagnostiqués (204 600 chez l'homme et 177 400 chez la femme). Ce nombre est en constante augmentation depuis les 30 dernières années (+65% chez l'homme et +93% chez la femme) et s'explique par l'allongement de l'espérance de vie, des dépistages plus performants et l'accroissement des comportements à risque (en particulier chez la femme). Sur cette même année, les hémopathies malignes ont représenté 45 000 nouveaux cas soit environ 12% des nouveaux cancers et dont les 2/3 étaient des lymphomes (lymphome Hodgkinien et lymphome non Hodgkinien) (1). Au contraire du taux d'incidence, le nombre de décès attribuable au cancer a réduit considérablement grâce aux diagnostics plus précoces et à l'évolution de l'arsenal thérapeutique disponible (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie). L'activité hospitalière liée à la chimiothérapie suit la tendance du taux d'incidence et ne cesse de croître chaque année avec une augmentation de 6% entre 2016 et 2017. Elle a représenté près de 3 000 000 d'hospitalisations sur 2017 (324 465 patients traités) dont 19% pour des cancers hématologiques (2).

Le traitement par chimiothérapie se base sur l'administration de médicaments anticancéreux. Ceux-ci sont étiquetés « médicaments à risque » du fait de leur marge thérapeutique étroite et des nombreuses toxicités qu'ils sont susceptibles d'entraîner. Les médicaments à risque sont définis par l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé. A ce titre, ils requièrent une sécurisation de l'ensemble du circuit de la prescription à l'administration et une formation appropriée du personnel soignant et non soignant impliqué afin d'éviter la survenue d'évènements indésirables (EI) liés à cette classe médicamenteuse. De plus, la sécurisation de l'étape d'administration est un enjeu majeur sachant que 57% des erreurs médicamenteuses déclarées auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM) sont liées à cette étape du circuit (3).

Il existe une grande culture positive de la déclaration des EI au sein du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Angers. Le secteur gestion des risques de la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) analyse toutes les déclarations d'EI survenant sur le circuit du médicament et des dispositifs médicaux. Plusieurs EI liés à l'administration de chimiothérapies injectables ont été recensés successivement pendant l'été 2019 lors de mon semestre sur le secteur. Le principal service déclarant était les Maladies du Sang qui représente en volume 45% des chimiothérapies préparées par l'Unité de Reconstitution des Cytotoxiques dont l'activité globale a doublé en 10 ans.

Suite à la survenue de ces EI, aux analyses de causes réalisées avec les cadres et les soignants et compte tenu du risque lié aux anticancéreux injectables, nous avons décidé conjointement avec l'Unité Protégée des Maladies du Sang de travailler sur la mise en place d'une action corrective basée sur l'amélioration de la formation de l'équipe soignante pour sécuriser l'administration des chimiothérapies injectables.

Dans la première partie de ce travail, nous verrons que les chimiothérapies injectables peuvent présenter des effets toxiques chez le patient mais aussi chez le personnel soignant. La manipulation et l'administration de ces produits dans les unités de soins n'est donc pas sans risque et nécessite des moyens de prévention et de sécurisation aussi bien envers le patient que le soignant. Nous verrons également les grands principes de la greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) ; une activité à risque réglementairement encadrée et seul traitement curatif de certaines hémopathies malignes dont le processus inclut l'administration de chimiothérapies à fortes doses.

La deuxième partie de ce travail est consacrée à l'action corrective pour sécuriser l'étape d'administration des chimiothérapies injectables. Pour ce faire, nous avons tout d'abord fait un état des lieux des connaissances et des pratiques via un questionnaire et des temps d'observation dans le service. Ensuite nous avons construit des outils pédagogiques à destination de l'équipe soignante. Ce travail nous a permis également de mettre à jour des documents qualité existants. Un plan d'évaluation permettra de juger de l'impact des mesures mises en place.

I. Administration des chimiothérapies injectables et risques dans les unités de soins

A. Généralités sur les chimiothérapies injectables

1. Définition

La chimiothérapie fait partie de l'arsenal thérapeutique disponible pour la prise en charge des cancers avec la chirurgie et la radiothérapie ; elles peuvent être utilisées seules ou en association. L'Institut National du Cancer (INCA) définit la chimiothérapie comme « *un traitement général qui vise à détruire les cellules cancéreuses ou à les empêcher de se multiplier dans l'ensemble du corps* » (4).

Selon sa place dans la stratégie thérapeutique choisie, la chimiothérapie a des finalités différentes. On parle de chimiothérapie :

- à visée curative lorsqu'elle constitue le traitement principal
- à visée néo adjuvante lorsqu'elle constitue le traitement préalable à une chirurgie ou à une radiothérapie dans le but de diminuer la masse tumorale
- à visée adjuvante lorsqu'elle constitue le traitement suivant une chirurgie ou une radiothérapie en consolidation du traitement principal (élimination des cellules cancéreuses résiduelles)
- à visée palliative lorsqu'elle est utilisée pour prolonger et améliorer la qualité de vie de patients incurables

2. Mécanisme d'action et classification thérapeutique

La chimiothérapie emploie des molécules cytotoxiques qui agissent sur les différentes étapes du cycle cellulaire affectant la croissance et la prolifération des cellules. Parmi ces molécules, certaines sont :

- « cycle-dépendant », elles ont une action dépendante du cycle cellulaire comme les agents alkylants
- « phase-dépendant » ; elles agissent pendant une phase précise du cycle (figure 1) (5)

Certaines molécules agissent indépendamment du cycle.

La principale cible des cytotoxiques est le matériel génétique des cellules communément appelé ADN (Acide Désoxyribonucléique). Ils agissent soit en amont en empêchant sa synthèse, soit par interaction directe (liaison, coupure), soit en aval en bloquant la division cellulaire appelée mitose (figure 2).

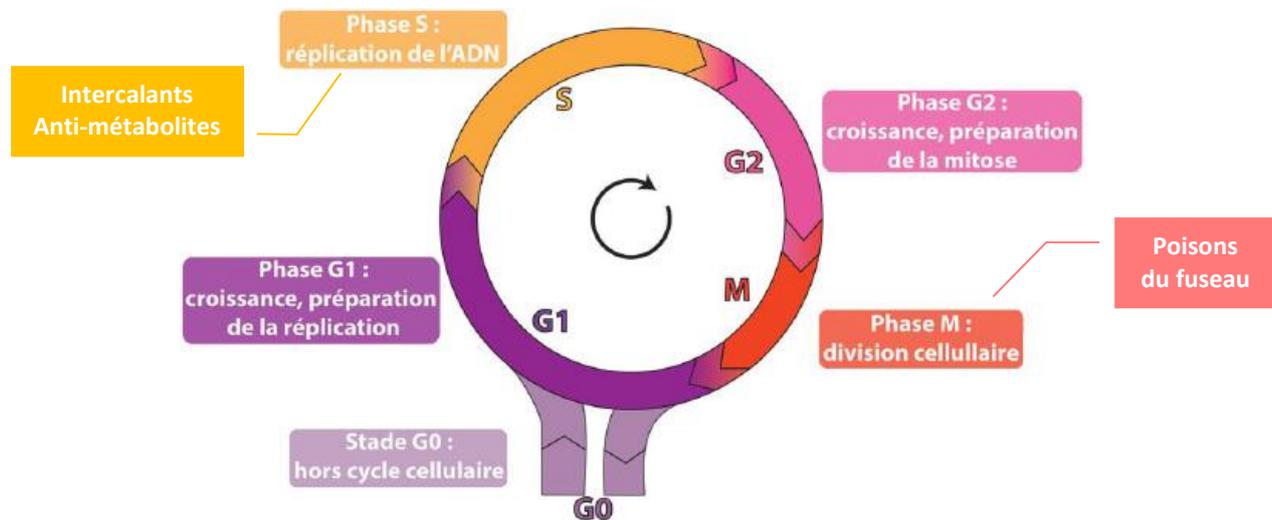


Figure 1 : Cycle cellulaire

Les cytotoxiques sont habituellement classés par leur mode d'action de la façon suivante (seuls les chefs de file sont mentionnés) :

- les alkylants qui regroupent les moutardes à l'azote (dont le melphalan, les oxazophorines tel que le cyclophosphamide), les nitroso-urées (carmustine), les dérivés du platine (cisplatine)
- les poisons du fuseau qui regroupent les vinca-alcaloïdes (vincristine) et les taxanes (paclitaxel)
- les anti-métabolites qui regroupent les antipurines (fludarabine), les antiprimidiques (cytarabine) et les antifoliques (méthotrexate)
- les antibiotiques antinéoplasiques qui regroupent des intercalants comme les anthracyclines (doxorubicine) et des scindants (bléomycine)
- les inhibiteurs des topo-isomérases I et II qui regroupent les dérivés de la camptothécine (irinotecan) et l'étoposide

A noter que les anthracyclines ont aussi une activité inhibitrice de la topo-isomérase II.

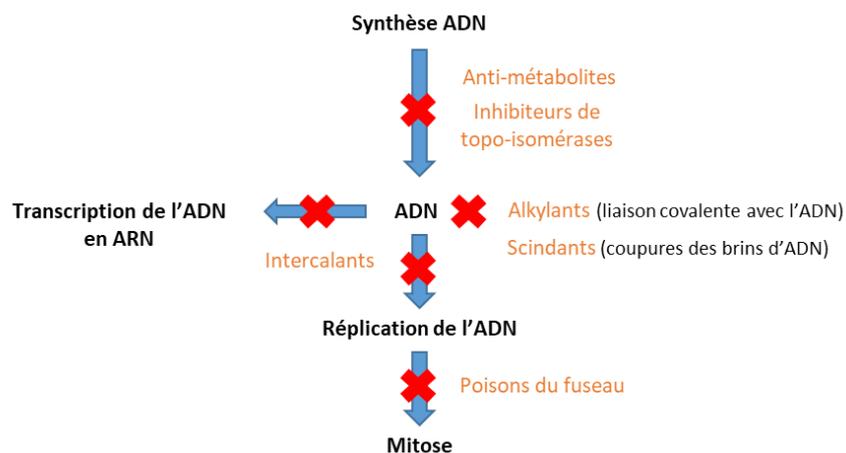


Figure 2 : Représentation simplifiée des différents niveaux d'action des cytotoxiques

Les cytotoxiques n'ont pas de mode d'action spécifique sur les cellules cancéreuses, par conséquent ils entraînent aussi la mort de cellules saines, à l'origine d'effets secondaires et de toxicités. Les tissus à renouvellement rapide sont les premiers impactés : muqueuses digestives, phanères (cheveux, ongles), tissu hématopoïétique, gamètes (cellules reproductrices) (6). De plus, les cytotoxiques sont des médicaments à marge thérapeutique étroite : ce qui signifie que la dose efficace thérapeutique est proche de la dose toxique. La survenue d'effets secondaires est fréquente mais non systématique et varie selon le cytotoxique incriminé (7) : certains effets sont communs et d'autres sont caractéristiques de certaines molécules.

3. Principaux effets indésirables en thérapeutique

a) Effets indésirables à court terme

Ils surviennent dans les heures ou les jours suivant l'administration de la chimiothérapie et durent quelques heures à quelques semaines. Les effets sont généralement réversibles ; les principaux sont résumés dans les tableaux 1 et 2.

Toxicité	Manifestation clinique ou biologique
Hématologique	leucopénie, neutropénie, thrombopénie, anémie
Gastro-intestinale	nausées, vomissements, mucites, diarrhées
Cutanée	alopécie, syndrome main-pied
Allergique	syndrome de relargage des cytokines

Tableau 1 : Principales toxicités aiguës générales

Molécules	Toxicité	Manifestation clinique ou biologique
vinca-alcaloïdes	Gastro-intestinale	constipation
vincristine, oxaliplatine	Neurologique	paresthésies, troubles de la sensibilité
cyclophosphamide	Vésicale	cystite hémorragique
cisplatine, méthotrexate	Rénale	précipitation et nécrose tubulaire
méthotrexate	Hépatique	cytolyse
cisplatine	Auditive	perte de l'audition
taxanes	Cutanée	onycholyse

Tableau 2 : Principales toxicités aiguës spécifiques

b) Effets indésirables à long terme

Ils surviennent plusieurs mois voire plusieurs années après les cures de chimiothérapie. Parmi les plus connus et décrits on recense :

- la myélotoxicité avec la survenue de leucémies et de myélodysplasies secondaires, en particulier avec les alkylants
- la toxicité cardiaque suite à l'administration d'anthracyclines avec l'apparition d'une insuffisance cardiaque irréversible
- la toxicité pulmonaire avec la survenue d'une fibrose typique de la bléomycine
- la toxicité sur les organes reproducteurs et la fertilité rencontrée surtout avec les alkylants

Ces effets indésirables à long terme doivent être pris en compte par les médecins et les contraignent à limiter le nombre de cure de certains protocoles ou bien à respecter une dose cumulée maximale pour certaines molécules : c'est le cas des anthracyclines pour lesquelles la dose cumulative à ne pas dépasser est indiquée dans les résumés des caractéristiques des produits (exemple pour la doxorubicine : dose cumulée maximale = 550mg/m²).

4. Toxicité des cytotoxiques

Les médicaments cytotoxiques sont reconnus par l'article R4412-3 du Code du Travail comme des agents chimiques dangereux (8). A ce titre, ils sont susceptibles de provoquer des effets délétères chez les professionnels exposés (9). Ils possèdent une toxicité intrinsèque variable selon les molécules et en lien avec leur action non spécifique sur les cellules en division.

Ces effets sont multiples (locaux, généraux) et sont fonction de la dose et de la durée d'exposition (10,11).

a) Toxicité aiguë

On parle de toxicité aiguë ou immédiate lors d'une exposition de courte durée à une quantité de cytotoxiques non négligeable. Elle peut se manifester au niveau cutané (rougeur, rash, irritation voire nécrose), au niveau pulmonaire (réactions asthmatiformes) mais aussi par des vertiges, des céphalées ou encore des nausées.

b) Toxicité chronique

On parle de toxicité chronique ou retardée suite à la répétition d'une exposition sur une longue période d'une faible quantité de cytotoxiques. A cette toxicité sont associées les propriétés cancérogènes, mutagènes, tératogènes et reprotoxiques supposées ou avérées de certaines molécules.

Nous rappelons qu'une substance est (12) :

- cancérogène lorsqu'elle peut provoquer la survenue d'un cancer ou en augmenter la fréquence
- mutagène lorsqu'elle entraîne une altération du matériel génétique
- reprotoxique lorsqu'elle altère la fertilité et le développement d'un fœtus (malformations)

5. Cas de l'immunothérapie

Les anticancéreux ne se limitent pas à la chimiothérapie cytotoxique ; depuis une dizaine d'années l'immunothérapie est en plein essor avec des indications de plus en plus étendues. Elle est aussi utilisée dans d'autres domaines hors cancérologie comme la rhumatologie. A contrario des cytotoxiques, le mécanisme d'action de l'immunothérapie est spécifique des cellules cancéreuses. Celles-ci sont capables de se rendre invisible pour le système immunitaire qui ne les reconnaît plus, soit parce qu'elles l'inhibent, soit parce qu'elles n'expriment plus de molécules tumorales à leurs surfaces. Le principe de l'immunothérapie est d'aider le système immunitaire à rétablir cette reconnaissance des cellules tumorales pour les détruire (13).

On distingue :

- les thérapies ciblées dont les anticorps monoclonaux (AcM) font partie comme le rituximab ; elles sont dirigées contre une cible moléculaire spécifique de la cellule tumorale pour par exemple inhiber les signaux de prolifération
- les AcM immunomodulateurs tel que le nivolumab ; ils agissent sur les lymphocytes T du système immunitaire pour les stimuler et les activer

Ils sont globalement mieux tolérés que les cytotoxiques bien qu'ils provoquent aussi des effets indésirables chez les patients. Certains sont non spécifiques comme le risque d'infection, le syndrome de relargage des cytokines (effet commun aux cytotoxiques). Certains sont spécifiques d'une molécule et directement liés à leur cible d'action : par exemple les anti-EGFR présentent une toxicité cutanée. L'EGFR est un facteur de croissance impliqué dans le développement des cellules épithéliales comme celles de la peau. De plus le caractère immunogène des AcM (capacité à induire une réaction immunitaire) peut entraîner une réaction d'hypersensibilité potentiellement grave et le développement d'anticorps du patient anti-AcM. L'activation du système immunitaire par les AcM immunomodulateurs peut parfois entraîner des pathologies inflammatoires sur divers organes (hépatite, colite...) et amener à une contre-indication de leur utilisation si elles sont trop importantes.

La toxicité de ces molécules en milieu professionnel est peu documentée. L'Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS) dresse une liste non exhaustive des toxicités des AcM par molécule dans un article publié en 2013 (14). Il en ressort que les propriétés génotoxiques, cancérigènes, reprotoxiques n'ont pas été étudiées pour la plupart. Cependant des effets toxiques allergisants liés à une exposition chronique sont suspectés du fait de la structure protéique des molécules. L'immunogénicité pourrait également se développer, « *rendant inefficace, voire dangereux, un éventuel traitement personnel ultérieur du salarié* ».

6. Classifications européennes et internationales

a) Classification CLP

Le règlement européen (CE) 1272/2008, dit règlement CLP (Classification, Labelling, Packing), relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances chimiques et des mélanges, classe les substances chimiques dangereuses comme agent CMR (Cancérogène, Mutagène ou toxique pour la Reproduction) (15) en trois catégories : 1A (effets avérés), 1B (effets présumés) et 2 (effets suspectés).

Au niveau national les substances CMR sont définies par le Code du Travail (article R. 4412-60) comme étant :

- « *toute substance ou mélange répondant aux critères de classification dans la catégorie 1A ou 1B des substances ou mélanges CMR* » définis par le règlement CLP
- toute substance inscrite dans la liste de l'arrêté du 5 janvier 1993 qui fixe la liste des substances, préparations et procédés cancérogènes (16)

Le champ d'application du règlement CLP n'inclut pas les médicaments (17), les industriels n'ont donc pas d'obligation de donner des informations sur le caractère CMR de ces produits. Cependant des industriels précisent ces informations sur les fiches de données de sécurité de certains cytotoxiques.

En 2017, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a été chargée d'analyser le caractère cancérogène de quatre procédés dont les travaux exposant aux cytotoxiques en vue de les ajouter à l'arrêté de 1993. Cependant l'ANSES n'a pu se prononcer sur le caractère cancérogène de l'ensemble des cytotoxiques et recommande une investigation plus approfondie des données (18).

b) Classification CIRC

Le Centre International de Recherche sur le Cancer est une agence de recherche de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui classe les substances cancérogènes en quatre groupes selon des degrés d'indication de cancérogénicité pour l'être humain (tableau 3) (19).

Groupe	Degré d'indication	Exemples
1 : agent cancérogène	Indications suffisantes chez l'homme	busulfan, cyclophosphamide, étoposide, melphalan
2A : agent probablement cancérogène	Indications limitées chez l'homme et suffisantes chez l'animal	carmustine, cisplatine, doxorubicine
2B : agent peut-être cancérogène	Indications limitées chez l'homme et insuffisantes chez l'animal Indications insuffisantes chez l'homme et suffisantes chez l'animal	azacitidine, bléomycine, mitoxantrone
3 : agent probablement cancérogène	Indications insuffisantes chez l'homme et insuffisantes ou limitées chez l'animal	dactinomycine, méthotrexate, vincristine
4 : agent probablement pas cancérogène	Indications d'une absence de cancérogénicité chez l'homme et l'animal	aucun cytotoxique classé dans ce groupe

Tableau 3 : Classification du CIRC appliquée aux cytotoxiques

c) Classification NIOSH

Le National Institute for Occupational Safety and Health établit une classification des médicaments dangereux en trois catégories selon la classification américaine des médicaments (AHFS DI) :

- Groupe 1 : médicaments antinéoplasiques
- Groupe 2 : médicaments non antinéoplasiques répondant à un ou plusieurs critères NIOSH comme médicament dangereux
- Groupe 3 : médicaments qui ont un impact principalement sur la reproduction et chez les femmes allaitantes

Le NIOSH définit un médicament dangereux sur la présence d'un des six critères suivants : cancérogène, tératogène, toxique pour la reproduction, organotoxique à faible dose, génotoxique et médicaments assimilés (profil de toxicité ressemblant aux médicaments étiquetés dangereux par l'un des précédents critères).

La dernière version de la liste publiée en 2016 recense 116 médicaments dans le groupe 1 (20). Concernant l'immunothérapie, seuls les AcM utilisés comme vecteurs de molécules cytotoxiques y sont mentionnés.

B. Administration des anticancéreux injectables

1. Le processus d'administration

L'administration dans les unités de soins est une des étapes du circuit du médicament et peut se découper en 5 phases (figure 3).



Figure 3 : Processus d'administration

2. La sécurité du patient

La Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en 2013 un outil d'amélioration des pratiques (21) pour aider les établissements de santé dans la sécurisation de l'administration des médicaments. Il propose des bonnes pratiques pour l'administration des médicaments et met à disposition des outils de sécurisation afin de prévenir et diminuer les erreurs médicamenteuses liées à l'administration, cependant il ne constitue pas une référence opposable et doit être adapté par chaque établissement aux situations de terrain. L'administration est le dernier rempart à la survenue d'une potentielle erreur qui peut s'avérer grave voire fatale et notamment lorsqu'elle concerne les anticancéreux.

a) La règle des 5B

Il s'agit du fil conducteur pour la sécurisation de l'administration des médicaments : « *administrer au Bon patient, le Bon médicament, à la Bonne dose, sur la Bonne voie, au Bon moment* ». Elle a été adaptée de la règle des « 5 Right » émise en 1999 par l'Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada.

Chaque « B » correspond à un certain nombre de contrôle à réaliser par l'IDE :

- « Bon patient » fait appel au contrôle d'identitovigilance
- « Bon médicament » fait appel à une lecture attentive de l'étiquetage du médicament et de la prescription
- « Bonne dose » fait appel aux calculs de dose
- « Bonne voie » fait appel à la compréhension et à la connaissance des différentes voies d'administration
- « Bon moment » fait appel au contrôle de la date et de l'heure de la prescription

Cette règle doit accompagner l'Infirmier(e) Diplômé(e) d'Etat (IDE) tout au long du processus d'administration.

Le guide de la HAS détaille pour chaque étape du processus d'administration ce que l'IDE doit faire et avec quels supports. L'étape d'administration est considérée comme une étape critique du processus et fait l'objet de préconisations particulières qui portent sur l'hygiène, le contrôle de l'identité du patient par deux identifiants, la bonne identification du médicament au regard de la prescription, l'adéquation entre la préparation et la prescription, la traçabilité de l'administration et de la non-administration.

b) Préconisations pour les chimiothérapies injectables

En amont de l'administration, il est rappelé que la préparation des anticancéreux est centralisée dans une unité de pharmacotechnie sous la responsabilité d'un pharmacien et que la préparation finie, dispensée au service doit être prête à l'emploi (21,22).

En tant que médicament à risque, la HAS recommande pour chaque étape du processus d'administration des anticancéreux l'utilisation d'une check-list de contrôle comme support de traçabilité de la bonne réalisation de la règle des 5B. Parmi les points de contrôle à effectuer, il y a notamment la vérification des préparations reçues par un contrôle de concordance avec la prescription dans la salle de soins et l'évaluation du retour veineux avant administration au lit du patient. Il doit être mis à disposition de l'équipe soignante une procédure d'administration des injectables et une procédure en cas d'extravasation.

Elle recommande également une double vérification des étapes contrôlées et en particulier du réglage du débit des pompes à perfusion via un contrôle croisé réalisé de façon indépendante entre deux IDE. Cet outil de sécurisation est à adapter au contexte en fonction des risques, des contraintes de travail du service, des moyens humains pour ne pas être considéré comme une énième tâche de routine à faire.

Concernant leur stockage dans les unités de soins, la HAS recommande de les séparer des autres médicaments dans une zone clairement identifiée.

Ces recommandations sont en accord avec les référentiels étrangers existants tels que celui établi conjointement par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et l'Oncology Nursing Society (ONS) (23) ou encore celui de la Clinical Oncological Society of Australia (COSA) (24). Contrairement au guide de la HAS qui traite de l'ensemble des médicaments, les référentiels précédemment cités sont dédiés exclusivement à la sécurisation de la prescription, la préparation et l'administration des chimiothérapies. Les recommandations émises sont donc plus détaillées et précises pour chaque étape.

3. La sécurité du soignant

La manipulation des préparations de chimiothérapies injectables dans les unités de soins n'est pas sans risque pour les soignants. Depuis les années 1970, l'exposition des professionnels de santé aux anticancéreux est reconnue comme un risque professionnel. A l'époque plusieurs études avaient mis en évidence la contamination des professionnels de santé par les cytotoxiques et les effets mutagènes de ces produits.

Dans une étude publiée en 1979, les urines de patients sous chimiothérapie, d'infirmières procédant à la préparation et à l'administration des chimiothérapies et d'autres professionnels non exposés (groupe contrôle) ont été récupérées. Des concentrations non négligeables de substances mutagènes ont été retrouvées dans les urines des infirmières (25). Une autre étude de 1990 menée en France a également montré des effets toxiques sur la reproduction chez des femmes enceintes exposées avec un taux d'avortement spontané multiplié par deux par rapport à des femmes enceintes non exposées (26).

Depuis, de nombreuses publications émises par les institutions et associations de professionnels de santé nationales et internationales (20,27–29) ont vu le jour. Elles se présentent sous forme de guide et donnent des recommandations sur les moyens de prévention. L'INRS suggère d'appliquer à la manipulation des immunothérapies les mêmes moyens de prévention que ceux préconiser pour les cytotoxiques.

En tant qu'agents chimiques dangereux, les cytotoxiques relèvent de la prévention du risque chimique réglementée par le Code du Travail (articles R4412-1 à R4412-57). A ce titre, l'employeur est responsable de l'évaluation des « *risques encourus pour la santé et la sécurité des travailleurs* » et des mesures de prévention destinées à réduire au minimum le risque d'exposition (30).

Ce risque est toujours d'actualité et concerne tous les professionnels intervenant sur le circuit des chimiothérapies depuis la fabrication, en passant par l'acheminement, l'administration jusqu'à l'élimination des déchets (figure 4) (11). L'identification des sources d'exposition et la quantification de l'exposition sont indispensables pour la mise en œuvre de mesures de protection appropriées.



Figure 4 : Les étapes à risque d'exposition du circuit des chimiothérapies

a) Voies et sources d'exposition

La principale voie de contamination est la voie cutanée mais elle peut aussi passer par la voie respiratoire via l'inhalation d'aérosols ou bien par voie digestive via les mains et les objets. Les deux principales sources d'exposition sont la préparation de chimiothérapie et le patient qui la reçoit. L'INRS a mené une étude (31) en France entre 2008 et 2012, concernant l'évaluation de l'exposition de 250 personnes au sein de douze établissements de santé. Elle a identifié la présence de cytotoxiques (cyclophosphamide et 5-fluorouracile) sur divers surfaces dans les services de soins : les paillasse, les faces externes des suremballages des préparations de chimiothérapie, les gants des IDE à la pose et à la dépose de la préparation, les sols des chambres et les chariots de soins. Le tableau 4 récapitule les principales situations sources d'exposition dans les unités de soins en lien avec la chimiothérapie et le patient.

Source principale	Situation associée	Exemple de source secondaire
Préparation de chimiothérapie	Réception	Suremballage qui protège la préparation
	Administration	Suremballage qui protège la préparation
		Faces externes de la préparation
		Branchement et débranchement de la perfusion
		Piqûre accidentelle (voie IM ou SC)
		Site d'injection de la poche
	Elimination des déchets	Faces externes de la poche ou de la seringue et tubulure de perfusion
Déversement accidentel et risque de projection	Fuite d'une tubulure, fuite de la préparation	
Patient	Soins généraux	Contact avec la sueur qui peut contenir des traces de cytotoxiques
	Gestion des excréta	Manipulation des urines et fèces Vomissements
	Gestion de la literie souillée	Changement du linge

Tableau 4 : Sources d'exposition aux cytotoxiques

L'ONS, l'International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP) et le Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM) ont publié au sein de leur guide respectif des tableaux récapitulatifs du taux d'excrétion et du temps de présence dans les urines et les fèces d'un certain nombre de molécules cytotoxiques. Selon l'ISOPP la majorité des cytotoxiques sont excrétés pendant les sept jours suivant l'administration.

b) Evaluation de l'exposition

L'évaluation de l'exposition aux cytotoxiques dépend de plusieurs facteurs dont la toxicité intrinsèque du médicament et le niveau d'exposition de la personne concernée. Le niveau d'exposition prend en compte l'étape du circuit des chimiothérapies concernée, la fréquence et la durée d'exposition, la quantité de cytotoxiques manipulés, les mesures de protection en place.

L'Indice de Contact Cytotoxique (ICC)

Cet indice permet d'évaluer l'exposition aux cytotoxiques d'un professionnel de santé sur une période définie en mettant en relation la fréquence et la durée d'exposition. Il se calcule de la manière suivante :

$$ICC = (nR + nA) / nH$$

nR = nombre de préparations réalisées par une personne pendant une période déterminée

nA = nombre d'administration réalisées par la même personne pendant une période déterminée

nH = nombre d'heures de présence de cette personne durant la période déterminée

Le résultat s'interprète selon trois niveaux d'exposition présentés dans le tableau 5 :

Niveau	ICC	Manipulation	Exposition	Recommandations
1	< 1	Occasionnelle	Occasionnelle	Précautions minimales = Individuelles
2	[1 – 3]	Régulière	Modérée	Préparation centralisée en unité de reconstitution souhaitable
3	> 3	Intensive en routine	Importante	Préparation centralisée en unité de reconstitution obligatoire

Tableau 5 : Valeur d'ICC et niveau d'exposition aux cytotoxiques

Cet indice présente des limites quant à son utilisation : il ne prend pas en compte la toxicité propre des cytotoxiques, la toxicité cumulative, les moyens de protection, ni la voie d'administration.

Méthodes de quantification de la contamination

◆ La biométrie est la surveillance biologique de l'exposition à des agents chimiques ou toxiques (ici les cytotoxiques) ou de leurs métabolites par dosage dans le sang ou plus fréquemment dans les urines. Elle permet de mesurer l'imprégnation effective de l'organisme en tenant compte des différentes voies d'exposition. Cette méthode est reconnue par le Code du Travail pour évaluer l'exposition des professionnels au risque chimique. La Valeur Limite Biologique (VLB) se définit « *comme la limite de concentration dans le milieu biologique de l'agent chimique concerné, de ses métabolites ou d'un indicateur d'effet* » (32).

A ce jour il n'existe pas de VLB pour les agents cytotoxiques.

◆ Le prélèvement de surface est une méthode utilisée pour quantifier et surveiller la présence de cytotoxiques dans l'environnement de travail. Il permet d'identifier les surfaces contenant des traces de cytotoxiques et exposant les professionnels de santé à une contamination par contact cutané. La Société Française de Pharmacie Oncologique

recommande de mettre en place un suivi annuel basé sur les mêmes points de prélèvement et la ou les même(s) molécule(s) traceuse(s) (33).

La biométrie et les prélèvements de surface sont complémentaires pour évaluer l'exposition des professionnels de santé. La mesure de la contamination d'un individu ou de son lieu de travail pris isolément est difficilement exploitable en l'absence de valeurs limites. Cependant la répétition des dosages et des prélèvements permettent de suivre l'évolution de la contamination au cours du temps. Ainsi ils peuvent servir d'indicateurs de suivi pour vérifier si les moyens de prévention mis en œuvre sont efficaces et suffisants.

c) Maîtrise de l'exposition

La maîtrise de l'exposition commence dès la fabrication jusqu'à l'élimination des préparations : elle se compose de mesures collectives (organisationnelles, techniques) et individuelles. Selon le Code du Travail, les mesures collectives doivent être privilégiées aux mesures individuelles. Ces mesures sont décrites dans plusieurs référentiels spécifiques à la sécurisation de la manipulation des cytotoxiques, quelques-uns sont listés dans le tableau 6.

Organisme	Document (dernière version)	Année
SUVA	Sécurité dans l'emploi des cytostatiques (34)	2004
ISOPP	ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics (27)	2007
ASSTSAS	Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux (29)	2008
NIOSH	List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings (20)	2016
ASHP	Guidelines on handling hazardous drugs (35)	2018
INRS	Travailler en sécurité avec les cytotoxiques (11,28,36)	2018

Tableau 6 : Référentiels sur la manipulation des cytotoxiques

Mesures organisationnelles

La stratégie première consiste à agir en amont du circuit des chimiothérapies en confinant la source (produit cytotoxique) et en limitant le nombre de personnes exposées. Selon la circulaire du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie « *la préparation et la reconstitution des cytotoxiques doivent être réalisées dans une unité spécifique avec isolateur ou hotte à flux laminaire sous la responsabilité d'un pharmacien* » (22). Cette démarche de centralisation pour réduire le risque d'exposition du personnel

infirmier et pharmaceutique est obligatoire pour les centres de référence en cancérologie. En 2005, seulement 38% des établissements réalisaient la préparation dans une Unité de Reconstitution des Cytotoxiques (URC). Depuis 2009 les Agences Régionales de Santé (ARS) délivrent des autorisations spécifiques aux établissements de santé pour le traitement des cancers. Ils doivent notamment répondre aux critères d'agrément pour la chimiothérapie (37). Ces mesures passent aussi par la formation régulière du personnel qui manipule et administre des préparations de chimiothérapie. De plus des procédures doivent formaliser chaque étape du circuit des chimiothérapies ; par exemple une procédure sur la conduite à tenir en cas de déversement accidentel de cytotoxiques doit être disponible au sein de l'URC et dans les unités de soins. L'INRS a publié un document à ce sujet détaillant le contenu du kit de décontamination et la procédure associée (36).

Ces procédures doivent aussi inclure des consignes de manipulation des préparations cytotoxiques dans les unités de soins telles que :

- pour limiter la contamination de surface, il est recommandé de protéger la paillasse dans la salle de soins ou bien la tablette dans la chambre du patient où peut être posée la préparation cytotoxique
- pour limiter la contamination du personnel par contact direct, la manipulation de la ligne de perfusion reliée au cytotoxique doit être limitée autant que possible
- lors de la dépose l'ensemble poche et tubulure ne doit pas être désolidarisé mais jeté tel quel

La mise en place d'un champ pour protéger les surfaces en contact avec une préparation cytotoxique est valable autant pour les paillasses de l'URC que pour celles des unités de soins.

Mesures techniques

Elles regroupent l'utilisation de divers dispositifs médicaux stériles destinés à sécuriser les préparateurs lors de la fabrication et les soignants lors de l'administration. Le risque de piqûre accidentelle lors de la fabrication a été limité grâce à l'utilisation de seringues à embout Luer-Lock (connectique à pas de vis) et de dispositifs d'accès aux flacons de cytotoxiques tels que le Spike® (trocart compatible Luer-Lock) permettant de limiter l'usage des aiguilles. De plus, le NIOSH, l'ISOPP et l'Union Européenne recommande l'utilisation de dispositifs de transfert de médicaments en système fermé ou closed system drug-transfer device (CSTD) (20,27,38) à la fois pour la fabrication et l'administration. Le NIOSH définit le

CSTD comme « *un dispositif de transfert d'un médicament qui bloque mécaniquement le transfert des contaminants environnementaux dans le système et la fuite du médicament dangereux ou de vapeurs à l'extérieur du système* ». Ils sont reconnus comme les seuls dispositifs spécifiques conçus pour protéger le personnel de l'exposition aux substances dangereuses : leur capacité à réduire la contamination de l'environnement a été démontrée dans plusieurs études (39). Les recommandations du Parlement Européen en 2016 invitent les états membres à promouvoir l'utilisation des CSTD (40).

Les préparations de chimiothérapie doivent également être livrées dans les unités de soins prêtes à l'emploi ; le soignant ne doit pas être en contact avec le cytotoxique lors du branchement. Pour ce faire, la ligne de perfusion doit être purgée par un solvant de rinçage : dans ce cas elle est montée directement par l'URC lors de la fabrication.

Si ce n'est pas le cas, un dispositif monobras dit « en Y » peut être utilisé pour permettre un raccord avec une poche de solvant de rinçage. L'ajout de la poche de rinçage est effectué à l'URC lors de la fabrication ou bien dans l'unité de soins. En pratique, une des branches est connectée à la poche de cytotoxique et l'autre branche est connectée à une poche de rinçage de solvant. Un exemple de montage « en Y » est présenté sur la figure 5. Il s'agit de celui réalisé par l'URC du CHU d'Angers où la poche de solvant est raccordée lors de la fabrication.

Ainsi, le bras transparent va d'abord percuter la poche de rinçage, clamps ouverts, pour purger les deux bras du Y avec le solvant. Les clamps sont ensuite fermés et le bras opaque vient ensuite percuter la poche dans laquelle sera ajouté le produit cytotoxique. Ce montage permet de protéger le soignant lors de la pose en purgeant le perfuseur avec le solvant de rinçage avant le branchement au patient et lors de la dépose en rinçant la ligne de perfusion en fin d'administration.

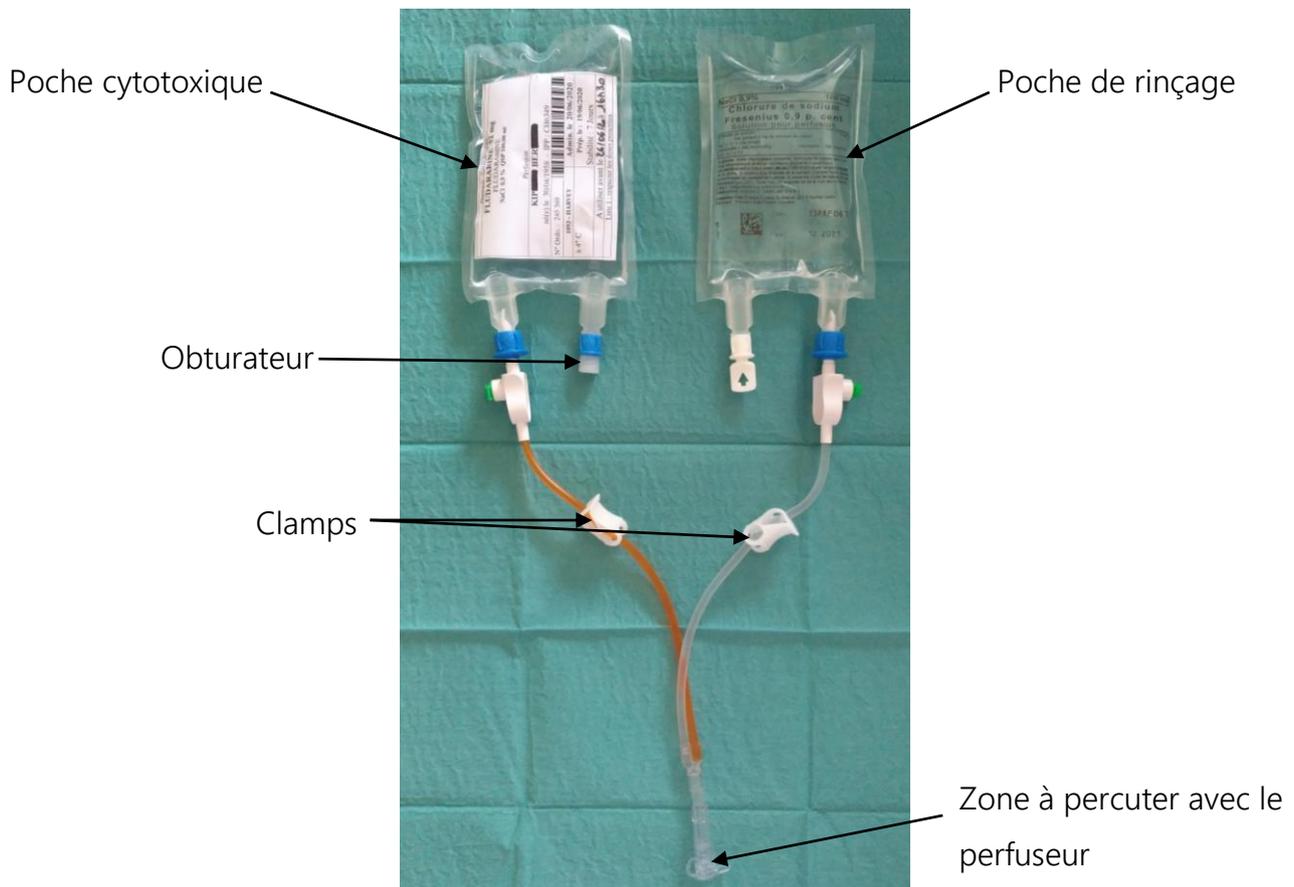


Figure 5 : Montage Y avec PCHMIX®

Sur ce montage, une protection supplémentaire est visible, il s'agit d'un obturbateur présent sur la poche de cytotoxique au niveau du site d'injection. Il permet d'éviter un contact avec un reste potentiel de produit provenant de la fabrication.

Mesures individuelles

Les mesures individuelles passent par le port d'EPI (Equipement Individuel de Protection). En France, les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) décrivent les EPI nécessaires pour l'étape de fabrication (41). Concernant l'étape d'administration, l'INRS recommande le port d'une surblouse, d'un masque chirurgical, de lunettes et de gants non poudrés à manchettes longues en nitrile, néoprène ou latex. Les recommandations sur les EPI varient en fonction des référentiels. Un rapide comparatif est présenté dans le tableau 7 concernant l'étape d'administration.

	Gants	Surblouse	Masque	Lunettes
ISOPP	oui	oui	si incidents	si incidents
NIOSH	oui, double paire de gants pour cytotoxiques	oui	non	si risque de projection
ASHP	oui, double paire de gants testés selon la norme ASTM D6978	oui	non	oui
ASSTSAS	oui (± double paire), conforme à la norme ASTM D6978	oui	non	si risque de projection
SUVA	oui	oui	non	si risque de projection

Tableau 7 : Synthèse des recommandations d'EPI pour l'administration

A ce jour, les moyens de prévention mis en œuvre tendent à diminuer le risque mais il reste toujours présent comme en attestent notamment des études récentes françaises et canadiennes (2015-2016). Elles mettent en évidence la présence de 5-fluorouracile et de cyclophosphamide dans les urines des soignants et sur les surfaces de travail dans les unités de soins (paillasse, plateaux de soins, poignées de tiroirs et réfrigérateurs, combinés de téléphone). Ces deux études pointent du doigt une absence de perception du risque du fait d'une méconnaissance des sources d'exposition et des moyens de prévention requis. Elles mettent l'accent sur l'importance de la formation et de la sensibilisation au risque lié aux cytotoxiques comme levier d'amélioration de la gestion de ce risque (42,43).

II. Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques : grands principes et cadre réglementaire

A. Généralités

1. Les Cellules Souches Hématopoïétiques

Les CSH sont fabriquées par la moelle osseuse, lieu de renouvellement, de différenciation et de prolifération. Elles sont à l'origine de l'hématopoïèse permettant la génération des 3 lignées cellulaires qui composent les éléments figurés du sang : les leucocytes (globules blancs), les érythrocytes (globules rouges) et les thrombocytes (plaquettes).

En tant que cellules souches, elles possèdent les caractéristiques suivantes (44,45) :

- auto-renouvellement ; c'est la capacité lors de la division cellulaire de générer deux cellules au devenir différent, une copie stricte pour maintenir le pool de cellules souches et un précurseur d'une lignée cellulaire qui va se différencier
- multipotence ; c'est la capacité à générer différents types cellulaires
- « homing » ; c'est la capacité des cellules à quitter la circulation sanguine pour recoloniser un organe hématopoïétique

En France, en 2018, selon le rapport annuel d'activité de greffe de CSH établi par l'Agence de la biomédecine, 5286 greffes de CSH ont été déclarées correspondant à 5093 patients traités. Les centres greffeurs ont transmis des données sur les indications thérapeutiques pour 4329 patients (85%) et elles concernaient le traitement d'hémopathies malignes pour 3956 patients soit 91% (46).

2. Le projet de greffe

La greffe de CSH est une transplantation de cellules autologues ou allogéniques à un individu. A ce titre elle fait partie du champ de la thérapie cellulaire définie par l'article L.1243-1 du Code de la Santé Publique (CSP) (47) qui consiste en l'utilisation de produits cellulaires, qu'ils soient modifiés ou non, à des fins thérapeutiques.

Le projet de greffe est statué en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), selon la balance bénéfice-risque pour la survie du patient de poursuivre un traitement « classique » ou bien d'aller jusqu'à la greffe.

La décision va dépendre de plusieurs facteurs tels que l'âge, les comorbidités, la pathologie et son pronostic (favorable ou non), son statut (1^{ère} ligne ou rechute), les traitements antérieurs (chimiosensibilité).

On distingue deux types de greffes (48,49) :

- L'autogreffe qui permet de reconstituer le tissu hématopoïétique et de limiter la phase d'aplasie du patient. Elle n'a pas d'action propre sur l'hémopathie, c'est la chimiothérapie à forte dose qui agit sur les cellules tumorales et provoque une toxicité hématologique telle qu'elle serait létale sans réinjection de CSH.
- L'allogreffe qui permet de remplacer le « tissu hématopoïétique malade » par un « tissu hématopoïétique sain » issu d'un donneur de CSH. Ce nouveau tissu va aussi lutter contre la maladie résiduelle. La prise de la greffe est donc déterminante dans la réussite du traitement.

Les grandes étapes du processus de greffe sont résumées ci-dessous :

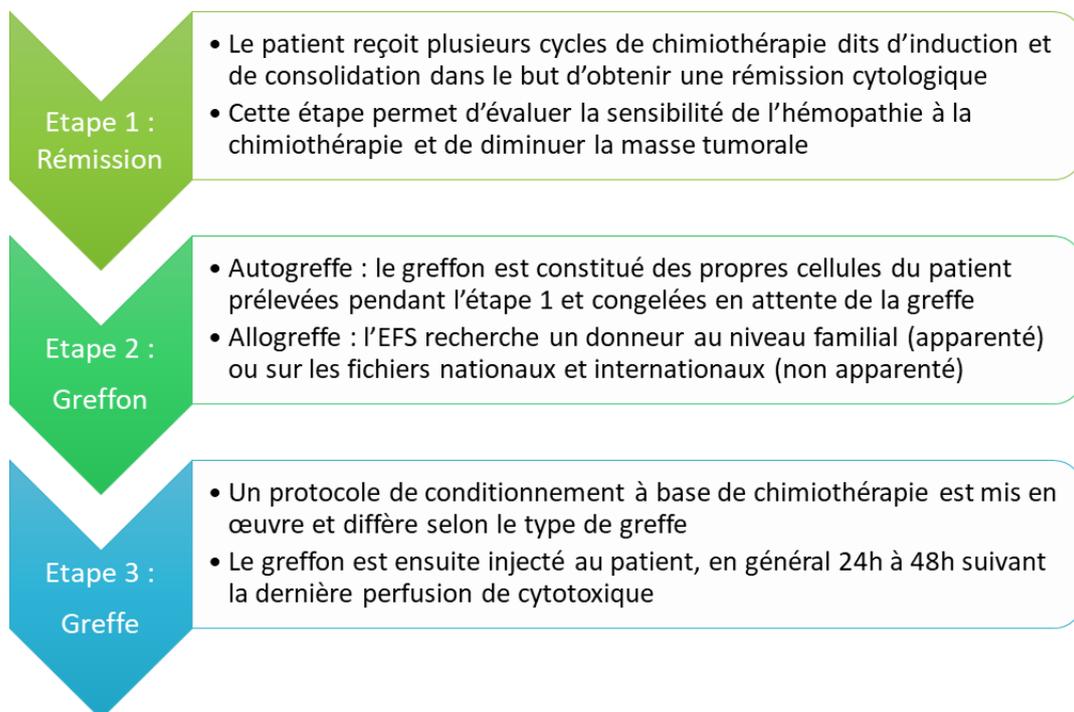


Figure 6 : Etapes simplifiées du processus de greffe

3. Le conditionnement

En fonction du type de greffe le protocole de conditionnement à base de chimiothérapies a des finalités différentes.

Dans le cas de l'autogreffe, on cherche à être myélotoxique pour éradiquer complètement la maladie résiduelle. Il comprend une chimiothérapie à forte dose ± une irradiation corporelle totale (ICT).

Dans le cas de l'allogreffe, on cherche à la fois l'action myélosuppressive à un degré plus ou moins important et l'action immunosuppressive pour favoriser la prise de la greffe et prévenir le rejet du greffon.

Il existe trois types de conditionnement :

- Le conditionnement myéloablatif
- Le conditionnement non myéloablatif ou conditionnement atténué
- Le conditionnement séquentiel ou intermédiaire

4. Le greffon

Trois sources de cellules souches sont utilisées : le sang périphérique, la moelle osseuse ou le sang de cordon ombilical (ou placentaire).

Historiquement, la première méthode utilisée pour constituer le greffon est un prélèvement issu de la moelle. Le geste s'effectue au bloc opératoire sous anesthésie générale.

Actuellement, les cellules souches périphériques en sont la principale source quel que soit le type de greffe (46). Les cellules médullaires étant présentes en faible nombre dans le sang, elles sont stimulées par l'administration d'un facteur de croissance associé ou non à une chimiothérapie qui permet de les faire passer dans le sang : cette étape est également appelée « mobilisation ». Elles sont ensuite recueillies par cytaphérèse (50) : technique qui permet de garder uniquement les cellules d'intérêt pour le greffon, les autres cellules étant réinjectées immédiatement au donneur.

Dans de plus rares cas, il est constitué de sang de cordon ombilical prélevé immédiatement après la naissance de l'enfant. Son utilisation est permise comme « ressource thérapeutique » par la loi de bioéthique de 2011 (51).

Le greffon va ensuite être préparé (sélection des cellules) et subir des contrôles qualitatifs et quantitatifs par un centre de thérapie cellulaire.

B. L'Autogreffe

Les principales indications de l'autogreffe sont le Myélome Multiple (MM) et les lymphomes (46) ; dans ce type de greffe le patient est à la fois le donneur et le receveur. L'autogreffe représente 63% des greffes de CSH en 2018 chez des patients dont la moyenne d'âge est de 54 ans.

1. Principe

Le patient reçoit plusieurs cycles de chimiothérapies afin d'atteindre un état de rémission cytologique. Pendant cette phase le greffon va être prélevé par cytophérèse la plupart du temps. Il peut être nécessaire d'en réaliser plusieurs pour obtenir le nombre de cellules suffisantes. Un protocole de conditionnement myéloablatif est ensuite mis en œuvre dont le but est de détruire une part importante des cellules malades de la moelle osseuse. Le patient se trouve alors en phase d'aplasie, c'est-à-dire que les taux dans le sang des différents éléments figurés du sang sont très faibles. Le greffon est réinjecté 24 à 48 heures après la fin du protocole de conditionnement et va permettre de réduire la phase d'aplasie induite (figure 7) (44). Pendant cette période, le patient est en chambre d'isolement afin de prévenir les complications infectieuses.

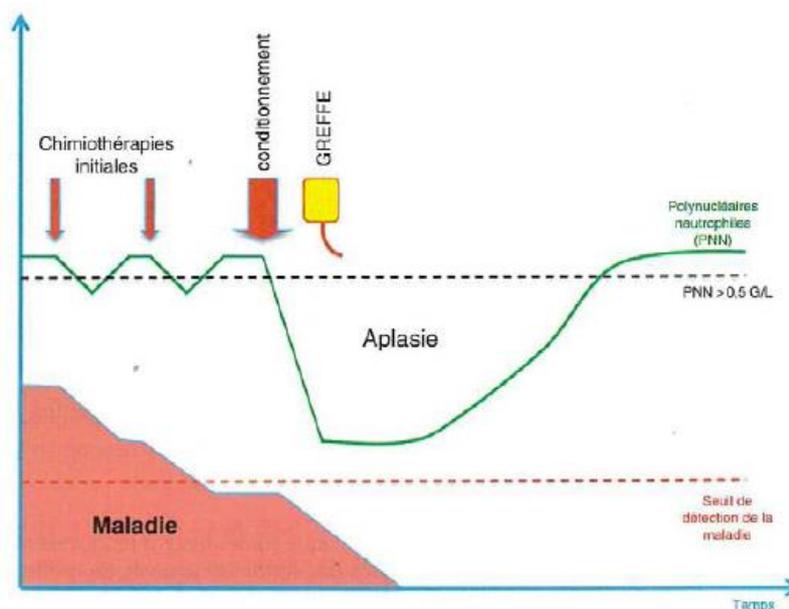


Figure 7 : Déroulement de la greffe

2. Complications

a) Liées à l'aplasie

Ce sont majoritairement des complications infectieuses prévenues par l'isolement du patient en chambre stérile. Le déficit immunitaire induit nécessite une prophylaxie antibactérienne et antivirale a minima pendant l'année suivante ; temps nécessaire à la restitution de l'immunité à médiation cellulaire (52).

Les patients sont aussi régulièrement transfusés en globules rouges et en plaquettes pendant la phase d'hospitalisation.

b) Liées au conditionnement

L'intensification thérapeutique peut provoquer (44,52,53) :

- des nausées et vomissements systématiquement prévenus par un traitement antiémétique
- des mucites fortement douloureuses et traitées par un bain de bouche antifongique ; la douleur induite peut nécessiter la prise de morphinique
- des troubles métaboliques tels que la maladie veino-occlusive du foie, la dénutrition (en partie liée aux mucites), des troubles hormonaux, la survenue de cancer secondaire, l'infertilité

C. L'Allogreffe

Les principales indications de l'allogreffe sont les Leucémies Aiguës Myéloblastiques (LAM) et les Leucémies Aigües Lymphoblastiques (LAL) (46) ; dans ce type de greffe le donneur et le receveur sont deux personnes distinctes.

1. La recherche du donneur : compatibilité HLA

Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) ou système HLA (Human Leukocyte Antigen) est le principal critère en jeu dans la recherche du donneur. Il s'agit d'un ensemble de protéines appelées antigènes et exprimées à la surface des cellules. Le système HLA est propre à chaque individu ; c'est une carte d'identité moléculaire héritée pour moitié de la mère et pour moitié du père (54).

On distingue 3 groupements d'antigènes appelés « classe », ceux ayant un rôle dans la greffe sont :

- Le CMH de classe I, exprimé sur toutes les cellules nucléées du corps
- Le CMH de classe II, exprimé uniquement par les cellules présentatrices d'antigènes

Ce système HLA permet aux lymphocytes de reconnaître et de différencier une cellule de l'organisme d'une cellule étrangère. Dans le dernier cas, le système immunitaire va réagir pour lutter et détruire l'élément indésirable. Ici on souhaite que les cellules du donneur et du receveur cohabitent ; un donneur HLA compatible est donc recherché pour tromper les systèmes immunitaires du donneur et du receveur. Le typage HLA permet de déterminer les caractéristiques du donneur et du receveur et de statuer sur leur compatibilité.

Dans l'ordre de priorité, le donneur choisi sera donc :

- un donneur familial ou apparenté HLA identique, en général recherché dans la fratrie
- un donneur non apparenté HLA compatible dit « de fichier », recherché dans des registres nationaux ou internationaux
- un donneur haplo-identique, recherché au niveau familial (fratrie, parents) c'est un donneur qui n'a qu'une partie de son système HLA identique à celui du receveur

Parmi les 1946 allogreffes réalisées en 2018, on compte globalement autant de greffes apparentées que de greffes non apparentées (46).

Un bilan pré-don et un bilan pré-greffe sont effectués respectivement chez le donneur et le receveur afin de connaître entre autre le statut infectieux de chacun par la réalisation de sérologies.

2. Principe

Une fois un donneur identifié, le patient est hospitalisé en secteur stérile pour débiter le protocole de conditionnement (myéloablatif, atténué ou séquentiel) qui inclut fréquemment l'administration de thymoglobulines® dans un but immunosuppresseur en prévention du rejet de greffe. Le greffon va être prélevé chez le donneur quelques jours avant le jour prévu de réinjection du greffon. Suite à la transfusion du greffon 24 à 48 heures après la fin du conditionnement, un traitement immunosuppresseur est instauré pour limiter la réaction du

greffon contre l'hôte. A la sortie d'aplasie la prise de la greffe est évaluée par l'étude du chimérisme : proportion entre les cellules du donneur et les cellules du receveur.

3. Complications particulières de l'allogreffe

a) La Réaction du Greffon contre l'Hôte

En plus des complications liées à la greffe vu précédemment, la Réaction du Greffon contre l'Hôte (GvH) est la principale complication faisant suite à l'allogreffe et due au conflit immunologique donneur-receveur. Les lymphocytes T provenant du greffon vont reconnaître les cellules des tissus et organes du receveur comme étrangères et vont s'employer à les détruire.

Elle peut se manifester en deux temps :

- la GvH aiguë survient dans les trois premiers mois suivant la greffe et se manifeste principalement au niveau de la peau par des rougeurs (GvH cutanée), du tube digestif par des vomissements, diarrhées (GvH digestive) et du foie par un ictère (GvH hépatique)
- la GvH chronique survient généralement au-delà des trois premiers mois suivant la greffe et au cours de la première année. Les manifestations cliniques sont plus complexes et les organes touchés variables

b) Le rejet du greffon

On parle de (49) :

- rejet primaire lorsqu'il y a une absence totale de prise de la greffe
- rejet secondaire lorsqu'après une prise de greffe il y a une perte notable du chimérisme

Le rejet du greffon est peu fréquent, de l'ordre de 5% (55).

D. Cadre réglementaire en France

L'activité de greffe de CSH repose sur trois acteurs indispensables les uns aux autres : le centre de prélèvement du greffon, l'unité de thérapie cellulaire qui va préparer le greffon et l'unité clinique qui va procéder à la greffe. L'ensemble des activités est régie par le CSP et sont soumises à autorisation délivrée par les autorités compétentes.

1. Etablissements autorisés à prélever

L'article L.1242-1 du CSP établit que « *les cellules à fins d'administration autologue ou allogénique ne peuvent être prélevées que dans des établissements de santé autorisés à cet effet par le directeur général de l'agence régionale de santé après avis de l'Agence de la biomédecine.* » L'Etablissement français du sang (EFS) peut également être autorisé à prélever « *des cellules du sang destinées à la préparation de produits cellulaires à finalité thérapeutique* » (56). Les établissements de santé autorisés sont principalement des établissements publics et des Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC) (57).

Pour chaque centre, une autorisation est délivrée pour chaque nature de prélèvement (moelle, sang périphérique, sang de cordon) et chaque type de greffe (allogreffe ou autogreffe). Elle est valable cinq ans et est renouvelable (58).

2. Etablissements autorisés à pratiquer des (allo)greffes de CSH

L'article L.1243-6 du CSP (59) établit que « *les administrations de préparations de thérapie cellulaire ne peuvent être pratiquées que dans des établissements de santé [...] autorisés à cet effet, après avis de l'Agence de la biomédecine* ». Concernant l'activité d'allogreffe, seuls « *les établissements de santé qui assurent des activités d'enseignement médical et de recherche médical ainsi que les établissements de santé liés par convention aux précédents* » sont autorisés à la pratiquer. L'autorisation est délivrée par l'ARS après avis de l'Agence de la biomédecine pour une durée de cinq ans en majeure partie à des Centres Hospitaliers Universitaires et à quelques CLCC.

3. Unités de thérapies cellulaires

L'activité de thérapie cellulaire est soumise à autorisation de l'ANSM. L'article L.1243-2 du CSP (60) établit que « *peuvent assurer la préparation, la conservation, la distribution et la cession, à des fins thérapeutiques autologues ou allogéniques, [...] des préparations de thérapie cellulaire, les établissements et les organismes autorisés à cet effet, après avis de l'Agence de la biomédecine, par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* ».

A ce titre, l'ANSM s'assure du respect des bonnes conditions de préparation et de conservation ainsi que des indications thérapeutiques. Le décret 2001-909 du 1^{er} octobre 2001 fixe les conditions de l'autorisation (51).

E. Le programme JACIE (Joint Accreditation Committee ISCT and EBMT)

1. L'organisme

En 1998 les deux principales organisations scientifiques européennes dédiées à la thérapie cellulaire que sont l'European society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) et l'International Society for Cellular Therapy (ISCT) créent un comité d'accréditation en s'appuyant sur le modèle américain FACT (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy)(61).

Le programme a établi des normes internationales pour l'ensemble des acteurs impliqués dans le processus de greffe : les services cliniques, les services de prélèvement et le laboratoire de thérapie cellulaire. Ce programme européen vise à encadrer l'activité de greffe des établissements de santé au niveau international par l'harmonisation des organisations, des procédures et des pratiques médicales. Cette démarche d'amélioration de la qualité et de la sécurité de la prise en charge des patients tout au long du processus a déjà fait ses preuves : une analyse rétrospective des données enregistrées par l'EBMT entre 1999 et 2006 a montré un impact positif sur la survie globale des patients greffés au sein d'un centre accrédité JACIE (62,63).

2. L'accréditation

L'accréditation est la procédure par laquelle un organisme faisant autorité reconnaît formellement qu'un organisme ou un individu est compétent pour effectuer des tâches spécifiques.

Ainsi, JACIE certifie qu'un centre est conforme aux standards établis de collecte, de traitement et d'administration de thérapie cellulaire. Cette évaluation est faite par des pairs bénévoles et experts de chaque domaine. Un centre peut être accrédité pour l'autogreffe, l'allogreffe ou les deux. Pour y prétendre, le centre doit :

- avoir l'autorisation par les instances nationales de réaliser des greffes de CSH
- avoir une activité minimale par an de nouveaux patients greffés

Exemple : pour un centre avec un seul site de greffe, il doit démontrer une activité minimale de 10 allogreffes et/ou 5 autogreffes (64).

Cette accréditation est accordée pour quatre ans avec un audit intermédiaire d'évaluation au bout de la deuxième année ainsi que l'obligation de fournir des rapports annuels d'activité au comité.

3. Le référentiel

Il est composé de cinq grandes parties :

- Partie A relative à des généralités (définitions, terminologie)
- Partie B relative aux normes pour le programme clinique
- Partie CM relative au prélèvement de moelle
- Partie C relative au prélèvement par aphérèse
- Partie D relative à la gestion des produits de thérapie cellulaire

C'est dans la partie B que sont énoncées les exigences en matière de « *traitements préparatifs* » dont fait partie la chimiothérapie de conditionnement et notamment les compétences spécifiques du pharmacien pour la fabrication et celle de l'infirmier(e) pour l'administration (65).

4. La place de JACIE en France

L'accréditation est obligatoire depuis 2008 pour continuer d'accéder au fichier international des donneurs et pouvoir commander des greffons. Actuellement, JACIE n'a pas imposé une échéance de mise à niveau et le fichier est encore consultable par les centres non accrédités.

Au sein de la discipline, l'accréditation JACIE est reconnue par l'arrêté du 3 avril 2009 relatif au contenu du document d'évaluation des activités de greffes d'organes et de greffes de cellules souches hématopoïétiques « *comme un outil d'évaluation des pratiques professionnelles des centres de greffe de CSH* » (66,67).

De plus, son obtention pour 100% des centres greffeurs français est l'un des objectifs énoncé dans le plan pour la greffe 2017-2021 du Ministère des Solidarités et de la Santé dans une volonté de maintenir un accès à la greffe qualitatif et sécurisant (68). La dernière parution de la liste des centres accrédités au 21 août 2020 recense 255 centres accrédités dans le monde dont 22 sont français (69).

Pour aider les centres dans leur démarche d'accréditation, la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) travaille en étroite collaboration avec JACIE pour mettre à disposition des e-learning sur les items du référentiel, un guide pour développer des indicateurs qualité et valoriser l'accréditation et un annuaire de contacts des centres greffeurs pour faciliter l'échange et l'entraide.

III. L'Unité Protégée des Maladies du Sang au CHU d'Angers

A. Les Maladies du Sang

Les Maladies du Sang est le secteur « Hématologie » des adultes du CHU d'Angers ; il est constitué des quatre unités suivantes :

- l'Hôpital De Jour (HDJ) doté de 15 places
- l'Hospitalisation Conventiionnelle (Siguier) dotée de 16 lits dont 8 lits identifiés soins intensifs et 2 lits identifiés soins palliatifs
- l'Unité Protégée (Harvey) dotée de 20 lits identifiés soins intensifs
- l'Unité d'hospitalisation de jour de suivi des greffés dotée de 7 places

L'ensemble des unités prescrit et administre des anticancéreux injectables : en 2019 cela représente 13 339 préparations sur les 30 079 réalisées par l'URC.

C'est à l'Unité Protégée (UP) que sont réalisées les allogreffes et les autogreffes de CSH ; l'activité de greffe sur 2019 a été de 36 allogreffes et de 57 autogreffes. Concernant le prélèvement des CSH, le CHU d'Angers a signé une convention avec l'EFS qui décrit les modalités médicotéchniques des activités de prélèvements et d'ingénierie cellulaire relatives aux greffes de CSH à visée thérapeutique. Dans ce cadre pour le prélèvement des CSH médullaires, l'EFS fournit le matériel pour effectuer le prélèvement au bloc opératoire du CHU et le transport du greffon. La cytophérèse pour le prélèvement des CSH périphériques peut être effectuée par le CHU uniquement dans le cas des autogreffes. L'Unité de Thérapie Cellulaire de l'EFS se charge de la réception, de la préparation, de la validation, de la conservation, de la distribution et de la traçabilité des préparations cellulaires (greffon).

B. Le circuit des chimiothérapies

Les principales étapes du circuit sont schématisées dans la figure 8 ci-dessous :

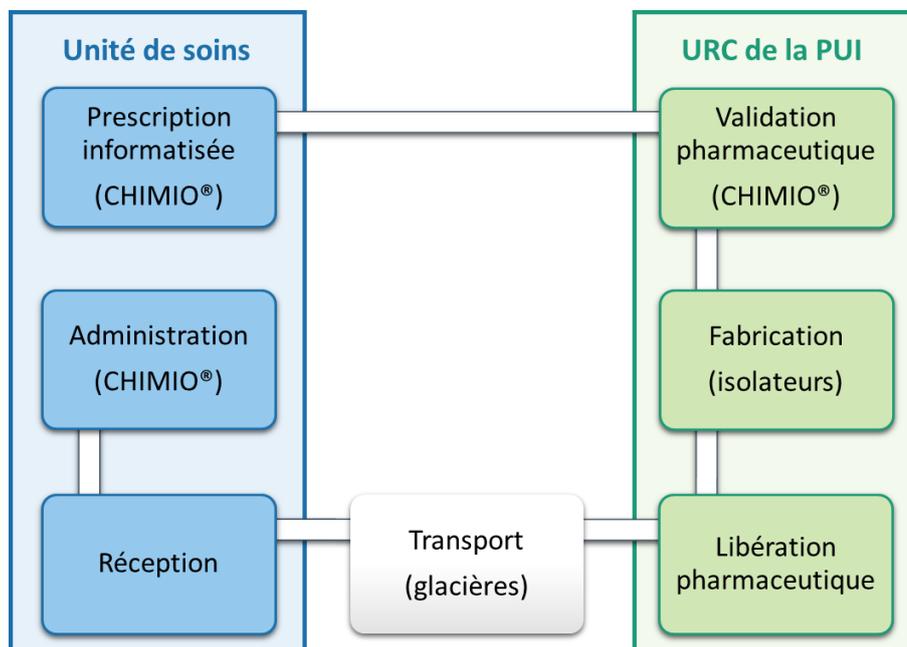


Figure 8 : Schéma du circuit des chimiothérapies au CHU d'Angers

La première étape du circuit est la prescription informatisée de la cure de chimiothérapie par le médecin hématologue sur le logiciel CHIMIO® ; pour ce faire, il vérifie plusieurs paramètres :

- l'intervalle de cure
- l'état clinique du patient
- le bilan biologique du patient
- les mensurations (poids, taille, surface corporelle)

Il valide ensuite la fabrication et l'administration de la cure. C'est ce qu'on appelle le « OK chimio » appelé aussi le « feu vert ». Il imprime le plan d'administration pour l'IDE.

Le pharmacien de l'URC procède ensuite à la validation pharmaceutique de la prescription. Il vérifie à son tour à l'aide de l'historique CHIMIO® et des précédents comptes rendus enregistrés dans le dossier patient informatisé :

- le protocole
- l'intervalle de cure
- les mensurations du jour
- la fonction rénale
- les éventuelles adaptations posologiques d'une cure à l'autre

Le préparateur édite ensuite la fiche de fabrication du logiciel sur laquelle se trouvent les étiquettes, les produits utilisés (nom, concentration, numéro de lot, date de péremption, volume à prélever) les consignes de préparation (modalités de reconstitution des produits sous forme de lyophilisat, volume de produit à prélever) et le matériel nécessaire. Il prépare le plateau correspondant avec les flacons de produit anticancéreux, le contenant (poche, seringue), la tubulure Y, les seringues pour prélever les différents volumes et le reste du matériel nécessaire.

La préparation est ensuite placée dans un sas de stérilisation de 15 minutes avant de pouvoir rentrer dans l'isolateur qui est une enceinte close et stérile. L'étape suivante nécessite deux préparateurs :

- le manipulateur qui réalise la préparation en suivant les instructions de la fiche de fabrication
- l'aide-manipulateur qui guide et double contrôle le manipulateur

La préparation terminée est ensuite déposée sur la paillasse pharmacien de libération. Le pharmacien va alors vérifier :

- la limpidité et l'absence de particules visibles à l'œil nu (bouchon de septum, filament de compresses, précipités) en mirant la préparation à l'aide d'une lampe
- que tous les points de contrôle ont été vus par l'aide-manipulateur

La préparation est ensuite emballée dans une gaine plastique thermo soudée, conformément aux BPP qui précisent que « *toute préparation terminée est pourvue d'articles de conditionnement et le cas échéant d'un emballage adéquat suffisamment solide pour exclure toute altération du contenu et permettre, en tout sécurité, les manipulations nécessaires, liées à l'acheminement des préparations en dehors du lieu de production* » (41). De plus, une contre-étiquette est apposée comme alerte visuelle pour la température de stockage (figure 9).

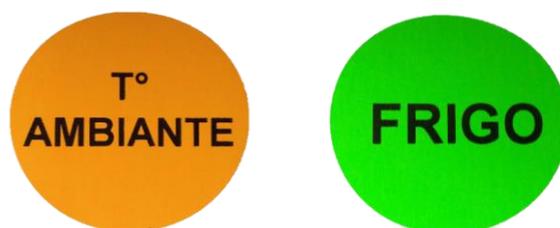


Figure 9 : Contre-étiquettes de température de stockage

Les préparations libérées sont acheminées depuis la PUI jusqu'aux unités de soins dans des glacières spécifiques par le service des transports de l'établissement : 11 départs de navettes dédiées ont lieu dans la journée.

Les dernières étapes du circuit que sont la réception et l'administration dans l'unité de soins seront détaillées ci-après pour l'UP.

C. L'organisation à l'Unité Protégée

1. Ressources humaines IDE

L'effectif dédié à l'unité est de 20 IDE ; sur une journée de travail ils sont répartis comme suit :

- 5 le matin
- 5 l'après-midi

Soit pour chaque demi-journée, il y a :

- 1 IDE dite de « J » ou de coordination qui est en support et gère notamment la réinjection des greffons
- 4 IDE qui prennent en charge chacun(e) 5 patients

2. Spécificités de l'unité

a) Accès et chambres

L'unité accueille des patients en phase d'aplasie, ils sont donc immunodéprimés et plus sujets aux infections. L'accès à l'unité est donc réglementé par 3 SAS :

- un SAS externe pour l'entrée des produits et matériels préalablement décartonnés, pour le transfert de patient en brancard
- un SAS du personnel pour les soignants médicaux, paramédicaux, les étudiants et autres intervenants en lien avec le service
- un SAS visiteurs pour les familles

Concernant le personnel de l'unité, les affaires personnelles sont laissées dans le SAS du personnel (notamment bijoux et montre). Dans ce SAS, une tenue propre dédiée au service est revêtue (pyjama, blouse), et les gestes d'hygiène sont réalisés (lavage des mains et friction hydro-alcoolique).

Chaque chambre possède un SAS d'entrée : elles sont en surpression et ont un système de renouvellement de l'air afin d'éviter la contamination microbiologique.

b) Intervenants extérieurs au service

Pour accompagner les patients lors de leur hospitalisation, ils ont la possibilité de faire appel à différents intervenants : une socio-esthéticienne, une psychologue, une art-thérapeute, une assistante sociale, un tabacologue, un aumônier ou un représentant d'autres cultes selon les possibilités.

3. Réception et administration des chimiothérapies

Le circuit des chimiothérapies se divise en 6 grandes étapes présentées en figure 10 :

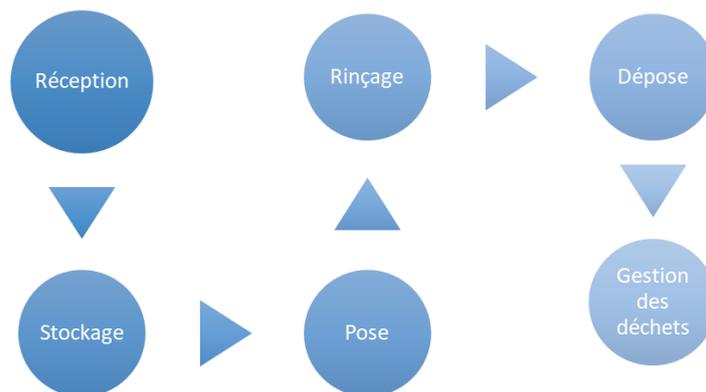


Figure 10 : Etapes du circuit de la chimiothérapie dans l'unité de soins

La description des différentes étapes ci-après correspond à ce qui doit être fait en théorie.

a) Réception

Les glacières sont déposées à l'entrée du SAS externe, une Aide-Soignante (AS) ou une IDE vient récupérer le contenu et l'apporter dans la salle de soins. Elle se protège les mains avec des gants en nitrile.

b) Stockage

L'IDE ou l'AS range les préparations « froides » par numéro de chambre dans le réfrigérateur dédié aux chimiothérapies ; les préparations « ambiantes » sont déposées sur la paillasse de l'IDE de J, paillasse qui n'est pas particulièrement protégée. Il faut noter que la majorité des préparations de chimiothérapie se conservent entre 2°C et 8°C.

c) Pose de la chimiothérapie

L'IDE qui pose la chimiothérapie se protège les mains avec des gants en nitrile. Elle prépare ce dont elle a besoin pour la pose, à savoir : la préparation, un perfuseur pour pompe, le plan

d'administration du patient et une check-list de contrôle d'administration. Dans la salle de soins, elle effectue un premier contrôle de concordance entre le plan d'administration et le produit puis elle calcule son débit de perfusion. Ces étapes sont double contrôlées par une deuxième IDE.

Au lit du patient, elle vérifie l'identité du patient, effectue le deuxième contrôle de concordance entre l'identité sur le plan d'administration, le patient et le produit. Elle vérifie ensuite la perméabilité de la voie veineuse. Elle ôte le suremballage plastique qui protège la préparation, ajoute le perfuseur et le purge avec le solvant. Ceci est uniquement valable pour une préparation conditionnée en poche. Elle branche ensuite la tubulure au patient. Les chimiothérapies sont administrées par pompe à perfusion ; elle programme le débit de sa pompe en entrant le volume de la préparation et le temps de perfusion. Elle trace ensuite le début d'administration sur le plan d'administration papier, sur le logiciel CHIMIO® et les autres supports du service. Lorsqu'il y a d'autres chimiothérapies à suivre, elle planifie les heures théoriques des prochaines administrations sur le plan d'administration papier.

d) Rinçage

Lorsqu'il s'agit d'une préparation conditionnée en poche, l'IDE procède au rinçage de la ligne de perfusion avec la poche de solvant de rinçage. Elle clampe sa ligne de cytotoxique, déclampe la ligne de rinçage et programme sur la pompe le volume de la poche de rinçage en gardant le même débit que lors de la perfusion de la chimiothérapie.

e) Dépose de la chimiothérapie et gestion des déchets

L'IDE qui dépose se protège les mains avec des gants en nitrile. Elle débranche la tubulure du patient sans la déconnecter au reste (poches et tubulure Y) et jette l'ensemble poches-tubulures dans un bac DASRI (Déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés) dédié aux déchets cytotoxiques du service. Elle trace ensuite la fin d'administration et la tolérance de la perfusion par le patient.

Toutes les manipulations de tubulure pour le branchement ou le débranchement sont réalisées avec des compresses stériles préalablement imbibées d'antiseptique.

D. Outils de sécurisation existants

1. Check-list chimiothérapie et procédure d'administration

La procédure de pose d'une chimiothérapie (annexe 1) décrit les étapes de réalisation de l'administration et les méthodes associées pour sécuriser l'acte. Elle se présente sous forme d'un logigramme et précise pour chaque action le lieu d'exécution (salle de soins, chambre du patient) et l'IDE impliquée. Elle intègre également les étapes nécessitant une attitude sécuritaire telle que le contrôle croisé d'une vérification par une autre IDE, un autocontrôle à voix haute ou à voix basse de la concordance patient – produit – prescription, le respect de l'identitovigilance.

Certaines étapes sont à tracer sur une check-list de contrôle d'administration (annexe 2) associée à la procédure de pose. Cette traçabilité permet de valider la réalisation effective de l'acte effectué. Elle reprend les points de contrôle évoqués dans les recommandations du guide de la HAS (21). Un contrôle croisé par 2 IDE différentes est exigé pour les premières vérifications de la salle de soins (concordance produit-prescription, conditions de conservation, moment d'administration) et le calcul du débit. Le format de la check-list permet de tracer plusieurs administrations pour un même patient.

2. Habillage

La consigne d'habillage pour l'UP est le port de gants en nitrile pour la manipulation des chimiothérapies. A ce jour, sur l'établissement, il n'y a pas de consignes harmonisées en matière de protection pour la manipulation des cytotoxiques.

3. Procédure d'identitovigilance

Le contrôle de l'identité du patient se fait selon la procédure d'identitovigilance de l'établissement : le patient doit se nommer à voix haute (nom, prénom) et préciser sa date de naissance. Il peut aussi lui être demandé d'épeler son nom de famille. L'IDE doit ensuite vérifier la correspondance avec le bracelet du patient et sa prescription.

4. Rappels des autres moyens de sécurisation

Le stockage des préparations froides se fait dans un réfrigérateur dédié, elles sont donc séparées des autres traitements.

Une contre-étiquette orange est apposée sur les préparations ambiantes pour attirer l'attention des IDE sur les conditions de conservation.

Les préparations conditionnées en poche sont livrées dans le service purgées avec un dispositif en Y type Duoperf® ou PCHMIX® raccordées à une poche de solvant de rinçage.

E. Processus d'intégration et de formation des IDE

Le processus d'intégration des nouveaux professionnels au sein de l'UP est formalisé dans une procédure écrite. A l'arrivée d'un nouveau soignant, celui-ci reçoit :

- un livret d'accueil de l'établissement
- un livret d'accueil spécifique du service
- la procédure d'intégration des nouveaux professionnels IDE

La procédure d'intégration a pour objectif de faciliter et d'organiser la période de doublure du nouvel arrivant afin de sécuriser la prise de poste. Elle liste également toutes les notions et gestes à acquérir et comprend des grilles d'autoévaluation à remplir par l'apprenant au terme de sa formation, puis à 2 mois, 6 mois et enfin à 1 an.

Les notions relatives à la chimiothérapie sont les suivantes :

- lecture du plan d'administration édité de CHIMIO® et lecture des prescriptions médicales et leur compréhension
- calculs de doses et débit
- procédure d'administration des cytostatiques et utilisation de la check-list
- surveillance des effets secondaires
- traçabilité de l'administration dans CHIMIO®
- transport et conservation des cytostatiques
- mise en quarantaine des produits non utilisés

Le livret d'accueil spécifique du service d'une vingtaine de pages présente rapidement le service des Maladies du Sang, puis se compose de rappels physiologiques sur les éléments figurés du sang et d'éléments sur les hémopathies malignes les plus courantes. Une partie assez succincte est dédiée aux traitements et soins de support. Il se termine par un rappel sur le processus de prise en charge d'un patient pour une allogreffe.

La formation est divisée en deux temps. Elle commence par une journée théorique avec une IDE expérimentée qui présente le service et son organisation, les différentes procédures et documents qualité du service tel que l'étiquetage des produits injectables, la réinjection du

greffon, la check-list de contrôle d'administration des chimiothérapies et sa procédure associée, les traitements les plus couramment administrés. Un temps est aussi dédié à l'apprentissage des différents logiciels utilisés et également à une rapide appropriation des plans d'administration édités de CHIMIO®.

La formation se poursuit par une période de doublure organisée en fonction de l'expérience du nouvel arrivant. Un maximum de 3 IDE référentes lui est attribué et la doublure dure a minima 5 jours en horaire du matin et 5 jours en horaire du soir.

Pour les nouveaux arrivants sur l'été, venant juste d'être diplômés pour la plupart, s'ajoute une formation institutionnelle de 2 jours ayant lieu avant leur prise de poste.

Chaque IDE a aussi la possibilité de s'inscrire aux journées de formation données par le 3C (Centre de Coordination de Cancérologie). Elle se déroule sur trois jours et porte sur la prise en charge globale des patients adultes atteints de cancer avec des thématiques autour de la douleur, l'alimentation, les soins de support, les problématiques d'éthique.

Concernant les compétences liées à la greffe : la réinjection de greffon et la prise de poste de coordination, nécessite un minimum de six mois de pratique dans le service. De plus les modules e-learning proposés par la SFGM-TC ne sont pas obligatoires mais la cadre incite fortement son équipe à les visionner. Ils abordent le parcours patient de l'allogreffe et de l'autogreffe, les pathologies, les complications liées à la greffe, la prise en charge du donneur de greffon et du greffon.

Depuis septembre 2017, l'unité est rentrée dans une démarche qualité d'obtention de l'accréditation JACIE pour l'activité d'allogreffe afin de garder l'accès au fichier international des donneurs. Pour répondre aux différents critères, il est nécessaire de mettre en place un certain nombre de documents qualité et de formations théoriques et pratiques pour l'ensemble du personnel et notamment les médecins, les IDE, les AS. Un important travail de formalisation et de rédaction impliquant l'ensemble des professionnels du secteur d'hématologie et le service qualité est en cours pour mettre à niveau et créer les documents manquants. Ceux-ci viennent régulièrement enrichir la base de gestion documentaire ENNOV® qui regroupe l'ensemble des documents qualité validés en vigueur dans l'établissement.

I. Contexte

Suite à plusieurs déclarations d'événements indésirables liés au circuit des chimiothérapies injectables dans les unités de soins, un bilan des déclarations de 2017 à 2019 a été effectué et résumé dans le tableau disponible en annexe 3. Au total, 11 EI sur l'étape d'administration et 3 EI sur l'étape de réception ont été déclarés. Le principal service concerné sont les Maladies du Sang où les protocoles de chimiothérapies sont les plus complexes. Ce bilan a mis en évidence des problématiques de compréhension des documents issus du logiciel CHIMIO® (plan d'administration, étiquetage des préparations, bon de dispensation) en partie liées à l'absence de procédures spécifiques pour la gestion de chaque étape du circuit dans les unités de soins concernées. Ce manque d'information a notamment entraîné des erreurs de débit d'administration et des erreurs d'omission de traitement. Il n'y a pas eu de conséquences cliniques graves pour ces patients mais face à ce constat il nous a semblé prioritaire de mettre en œuvre une action corrective globale. L'enjeu d'améliorer la sécurité de l'administration des chimiothérapies injectables est d'autant plus important que le nombre de patients traités en oncologie ne cesse de croître chaque année sur l'établissement.

Pour mener à bien ce travail, nous avons décidé de travailler avec un service pilote déjà impliqué dans une action d'amélioration des soins : l'unité protégée des Maladies du Sang. Le service est actuellement en pleine démarche d'accréditation JACIE, conjointement avec l'EFS, pour l'activité d'allogreffe pour laquelle des critères portent sur l'administration des chimiothérapies.

II. Objectifs

L'objectif principal de ce travail est d'apporter un nouvel outil support de formation initiale et continue centré essentiellement sur l'administration des chimiothérapies injectables qui viendra compléter le processus de formation existant. Cet outil servira également à répondre aux EI relevés dans les services de Maladies du Sang, comme action corrective. De plus, il permettra de répondre aux critères du programme d'accréditation JACIE concernant l'administration des anticancéreux injectables ; l'échéance initiale étant portée à la fin 2020, cette démarche qualité a été placée prioritaire au sein de l'établissement. A distance de la mise en place de cet outil, une évaluation sera faite pour mesurer son impact à court, moyen et long terme et déterminer l'intérêt à l'étendre sur d'autres unités de soins.

L'objectif secondaire de ce travail est de mettre à jour les documents existants et améliorer les outils de sécurisation déjà en place dans le service.

III. Matériels et Méthodes

Le projet a été présenté et validé en réunion de Comité de Pilotage Sécurisation du Médicament (COPIL SECUMED) en novembre 2019 en présence de la cheffe de service des Maladies du Sang.

Afin de proposer un support pédagogique adapté aux attentes de la cadre et des IDE, nous avons dans un premier temps réalisé un état des lieux comprenant une phase d'observation dans le service permettant de recueillir les informations nécessaires à la conception d'une grille de conformité sur laquelle nous nous sommes basées pour construire le questionnaire d'état des lieux.

A l'issue des résultats du questionnaire et des observations faites, un parcours de formation sur la thématique des anticancéreux injectables à destination des IDE a été créé au format e-learning. Celui-ci est accessible depuis la page intranet de l'établissement.

Afin de mesurer l'impact de la mise en place du e-learning à l'UP, nous avons prévu une phase d'évaluation de l'outil via notamment un questionnaire de satisfaction suite aux premières utilisations. De façon plus général, un plan de suivi des mesures d'amélioration sera également établi pour l'évaluation globale des actions entreprises.

A. Phase observationnelle

Cette phase s'est déroulée sur un mois et demi (janvier-février 2020) à raison d'une journée par semaine à l'UP. Pendant cette période, j'ai observé la pose, le rinçage, la dépose et la gestion des déchets des chimiothérapies injectables en suivant une IDE différente chaque fois que possible dans le but de me familiariser avec leur circuit et de mettre en évidence d'éventuelles différences de pratiques.

Lors de l'administration, les IDE doivent tracer l'acte sur le plan d'administration papier et ont l'obligation d'utiliser la check-list de contrôle d'administration des chimiothérapies pour chaque préparation administrée. Pour mesurer son bon usage en routine et la bonne traçabilité d'administration, j'ai fait une revue des dossiers des patients hospitalisés sur cette même période et effectuer un recueil des plans d'administration et des check-lists associées.

Le recueil et les observations ont été saisis dans Excel® pour analyse.

B. La grille de conformité

La grille a été élaborée à partir des documents internes à l'établissement et de références externes résumés dans le tableau 8 ci-dessous :

Documents Internes		
Titre du document		Année
Contrôle de l'identité du patient et pose du bracelet		2014
Intégration des nouveaux professionnels infirmiers sur l'unité protégée des Maladies du Sang		2020
Pose d'une chimiothérapie dans le service des Maladies du Sang		2015
Checklist de contrôle d'administration d'une chimiothérapie dans le service des Maladies du Sang		2015
Références Externes		
Entité	Titre du document	Année
HAS	Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments (21)	2013
INRS	Médicaments cytotoxiques et soignants (11)	2018
	Administration. Travailler en sécurité avec les cytotoxiques (28)	2018
	Décontamination en cas de déversement accidentel. Travailler en sécurité avec les cytotoxiques (36)	2018
Pharmacie des HUG (Suisse)	Extravasation de chimiothérapie : procédure de prise en charge (70)	2019
Réseau Oncolor	Extravasation de cytotoxiques (71)	2019
INESSS (Québec)	Guide de prise en charge de l'extravasation des agents antinéoplasiques (72)	2019
Ministère de la Santé	Déchets d'activité de soins à risque. Comment les éliminer ? (73)	2009

Tableau 8 : Documents utilisés pour la conception de la grille de conformité

Il en résulte les neuf thématiques suivantes :

- des notions théoriques sur les anticancéreux injectables
- la réception et le stockage
- la lecture et la compréhension du plan d'administration CHIMIO®
- la pose d'une chimiothérapie
- le rinçage
- la dépose d'une chimiothérapie
- la traçabilité de l'administration
- la protection du personnel
- la gestion d'événements indésirables

La grille a évolué au cours de notre travail, prenant en compte les actions d'amélioration développées ci-après, il s'agit donc de la dernière version qui est présentée en annexe 4.

C. Construction du questionnaire

Le questionnaire est anonyme et balaie les différentes thématiques énoncées dans la grille. L'objectif est d'identifier les points forts et les points faibles des IDE ainsi que leurs attentes sur diverses notions autour des chimiothérapies.

Il se divise en 3 parties :

- Partie 1 « *Préambule* » pour caractériser la population IDE cible en terme d'expérience et de formation
- Partie 2 « *Questions* » dans laquelle se trouve des questions au format vrai / faux concernant leurs connaissances sur les anticancéreux incluant les traitements annexes et des questions ouvertes qui traitent de l'extravasation, de la fuite d'une préparation, de l'habillage, de la fréquence d'utilisation de la check-list d'administration et du syndrome post ponction lombaire
- Partie 3 « *Cas pratiques* » qui est composée de deux mises en situation de pose d'anticancéreux injectables, l'une basée sur un protocole d'autogreffe et l'autre sur un protocole d'allogreffe

Concernant les connaissances sur les traitements, nous avons rencontré au préalable la cheffe de service d'hématologie pour déterminer les notions impératives à avoir en tête pour une IDE exerçant en Maladies du Sang.

Concernant la partie 3, nous avons orienté le travail sur deux schémas de conditionnement à la greffe couramment utilisés à base de melphalan pour l'autogreffe et une association fludarabine-busulfan-thymoglobuline® pour l'allogreffe.

Le questionnaire a été relu et validé par la cheffe de service d'hématologie, le pharmacien et la cadre de santé de l'UP. Il est présenté en annexe 5.

Les données ont été saisies dans un fichier Excel® pour exploitation et analyse.

Une réunion avec la cadre et les IDE a été programmée pour discuter des résultats du questionnaire et des observations.

D. Création du e-learning

1. Contenu

Le parcours de formation reprend les thématiques de la grille de conformité : à chacun correspond un module de e-learning suivi de quiz d'évaluation. Compte-tenu du risque lié au circuit des chimiothérapies dans les unités de soins, l'objectif final de chaque quiz d'évaluation a été mis à 100%. L'ensemble des contenus a été rédigé dans un premier temps sur Word® pour relecture et validation par le pharmacien, la cheffe de service des Maladies du Sang et la cadre de l'UP.

a) Anticancéreux injectables

Les chimiothérapies et traitements annexes sont évoqués très brièvement dans le livret d'accueil des nouveaux professionnels. Nous avons listé les molécules les plus couramment rencontrées en Maladies du Sang puis nous avons consulté les résumés caractéristiques des produits (74), les monographies du CNHIM (75), ainsi que des données internes issues de nos protocoles sur CHIMIO®.

b) Protection du personnel

Concernant la problématique de protection du personnel soignant lors de la manipulation des préparations de chimiothérapie et toutes autres situations à risque d'exposition (soins du patient ou exposition accidentelle), un Groupe de Travail « Cytotoxiques » (GT CTX), mené par l'ingénieure des risques professionnels de l'établissement en lien avec la direction des soins, travaille actuellement avec l'URC, les principaux services d'oncologie, et la médecine du

travail pour d'une part harmoniser les pratiques d'habillage au regard du risque de chaque situation et d'autre part organiser le suivi des professionnels de santé.

De ce fait nous avons décidé ne pas nous prononcer sur ce sujet.

c) Autres thèmes

Pour rendre le processus « Réception-Administration » plus concret et vivant j'ai créé des patients factices sur la base test de CHIMIO® et sollicité l'équipe de l'UP pour simuler une administration et prendre des photos.

Les documents et références du tableau 8 ont également servi de base à ce travail au regard des pratiques du service.

2. Mise en forme et publication en ligne

La mise en forme a été faite avec le logiciel Adobe Captivate® et les modules ont été publiés sur la plateforme Tuitiz® de l'éditeur Maincare®. Cette plateforme permet un accès nominatif et le suivi de chaque apprenant. Actuellement cet outil est utilisé par l'établissement pour la formation des nouveaux internes au logiciel de prescription.

Les modalités de réussite choisies à un module sont doubles : le visionnage des diapositives de cours et le pourcentage de réussite au quiz d'évaluation.

A notre demande, le service informatique a donc créé des habilitations pour chaque IDE susceptible de travailler sur l'UP.

3. Questionnaire de satisfaction

Afin d'évaluer le format et le contenu des modules, nous avons demandé aux IDE de remplir un questionnaire de satisfaction ; il est présenté en annexe 6.

IV. Résultats

A. Phase Observationnelle

Elle s'est déroulée au total sur 8 journées de janvier à fin février 2020. Au total, j'ai recueilli les plans d'administration de 136 chimiothérapies correspondant à 27 patients. Les pathologies traitées étaient la Leucémie Aigüe Myéloïde (n=13), la Leucémie Aigue Lymphoblastique (n=8), le Myélome Multiple (n=4) et dans une moindre mesure la Leucémie myélomonocytaire chronique (n=1) et le Lymphome du manteau (n=1).

1. Traçabilité du plan d'administration papier CHIMIO®

Parmi les 136 chimiothérapies posées, un peu plus de la moitié (52%) nécessitait une planification des heures d'administration des préparations suivantes ; celle-ci a été faite dans 55% des cas. Le débit calculé n'est quasiment jamais tracé sur le plan d'administration bien que ce soit une exigence précisée sur la check-list d'administration.

Critères	Tracé	Non tracé	TOTAL
Heure de pose	136	0	136
Initiales IDE	135	1	136
Débit calculé	4	131	135*
Planification faite	39	32	71

**Cet item n'était pas applicable à une pose de chimiothérapie (sous-cutanée)*

Tableau 9 : Synthèse des traçabilités IDE sur les plans d'administration papier

2. Bon usage de la check-list d'administration

Seulement 44% des administrations de chimiothérapies ont été tracées sur la check-list. Le détail des résultats est présenté dans le tableau 10.

Protocoles	Nombre de chimiothérapies posées	Nombre d'administrations tracées sur la check-list
Allogreffe	24	16
Autogreffe	4	2
Autres protocoles	108	42
TOTAL	136	60

Tableau 10 : Synthèse comparative du nombre de chimiothérapies posées et dont l'administration est tracée sur la check-list

Concernant l'aspect qualitatif, les vérifications prévues dans la salle de soins ainsi que le débit d'administration calculé et les vérifications au lit du patient sont renseignés quasiment dans 100% des cas.

Cependant, les IDE remplissent les check-lists en cochant les cases au lieu d'y inscrire leurs initiales et dans 35% des cas les initiales de l'IDE n'apparaissent pas. La double vérification prévue sur les contrôles dans la salle de soins n'est en pratique jamais faite et les diverses traçabilités à effectuer ne sont pas tracées.

Le détail des résultats est présenté dans le tableau de l'annexe 7.

3. Observations et échanges avec les IDE

a) Réception des préparations et lieux de stockage

La réception des chimiothérapies est faite soit par une IDE soit par une AS avec le port de gants en nitrile. Il n'y a pas de contrôle de concordance fait entre les bons de dispensation et les préparations reçues.

La majorité des chimiothérapies reçues sont à conserver au froid et stockées dans un réfrigérateur dédié, compartimenté par numéro de chambre tandis que les préparations « chaudes » sont déposées sur la paillasse de la salle de soins.

b) Administration d'une chimiothérapie

Concernant l'étape de la pose :

- le port de gants en nitrile pour manipuler la chimiothérapie suremballée n'est pas systématique ; ils sont mis dans la chambre du patient juste avant de retirer l'emballage
- certaines IDE utilisent un plateau pour préparer le matériel nécessaire et d'autres transportent la chimiothérapie et le matériel dans le kardex du patient
- la purge de la tubulure est faite avec la poche de rinçage mais nous avons observé une IDE qui purge de moitié avec le solvant de rinçage et avec la chimiothérapie
- les supports de traçabilité sont multiples (CHIMIO®, prescription papier...) et elle n'est pas toujours faite en temps réel

Concernant l'étape du rinçage :

- La tubulure est rincée seulement lorsque la chimiothérapie est conditionnée en poche
- Le volume de rinçage programmé sur la pompe à perfusion oscille entre 80ml et 100ml en fonction des IDE, sans modification du débit

A ce jour, il n'existe pas de procédure harmonisée sur l'établissement concernant la prise en charge d'une extravasation d'anticancéreux. La seule consigne existante est l'appel du chirurgien plasticien.

c) Autres points soulevés

Les supports de prescription sont multiples et ne sont pas toujours adaptés à la traçabilité d'administration, obligeant parfois les IDE à faire de la retranscription sur un autre support. Il n'existe pas de procédure pour la conduite à tenir en cas d'une fuite d'une préparation de chimiothérapie, ni de kit de nettoyage.

B. Questionnaire

Etant donné le contexte sanitaire, la charge de travail du service et le temps imparti, nous n'avons pas pu interroger l'équipe de nuit comme prévu initialement. Les résultats portent donc uniquement sur l'équipe de jour composée de 21 IDE.

Concernant les énoncés « vrai-faux » de la partie « Questions » et des énoncés à choix multiples de la partie « Cas pratiques », les réponses ont fait l'objet d'une cotation telle que :

- % de bonnes réponses $\geq 75\%$ = notion maîtrisée
- $40\% \leq$ % de bonnes réponses $< 75\%$ = notion moyennement maîtrisée
- % de bonnes réponses $< 40\%$ = notion non maîtrisée

Les questions restées sans réponse ont été considérées comme non maîtrisées donc fausses.

Au total, 17 questionnaires ont été complétés sur la période mars-avril, soit 81% de l'effectif travaillant de jour.

1. Partie « Préambule »

a) Ancienneté et expérience

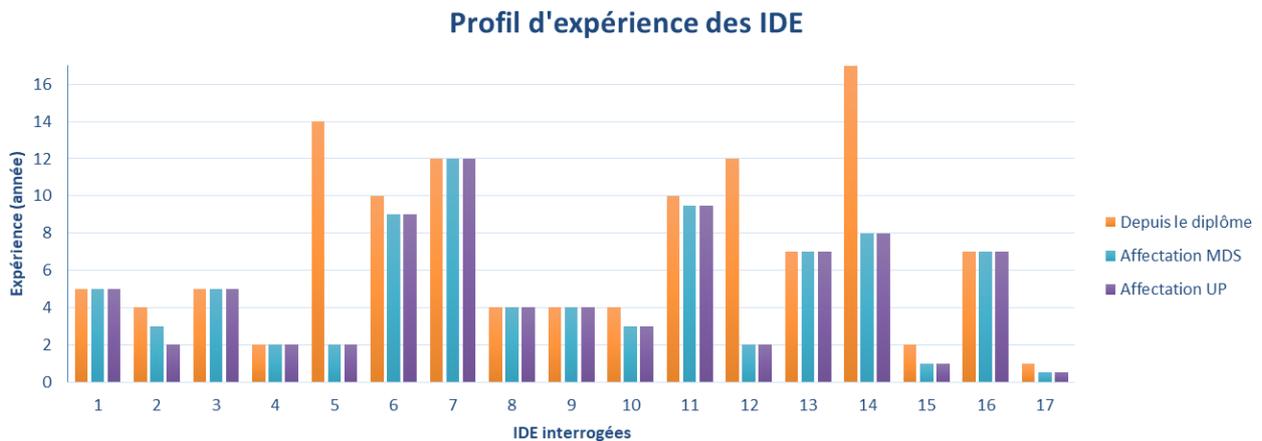


Figure 11 : Profil d'expérience des IDE interrogées

Près de la moitié des IDE interrogées travaillent à l'UP depuis l'obtention de leur diplôme.

b) Formation

14 IDE (82%) considèrent qu'elles n'ont pas reçu une formation spécifique en lien avec l'administration des chimiothérapies injectables. Parmi elles, 4 IDE évoquent la formation par compagnonnage à l'arrivée dans le service et 2 IDE la formation dispensée par le 3C.

Parmi les 3 autres IDE, 2 estiment avoir reçu une formation à la fois théorique (dont la formation 3C) et par compagnonnage et 1 IDE estime avoir reçu seulement une formation théorique.

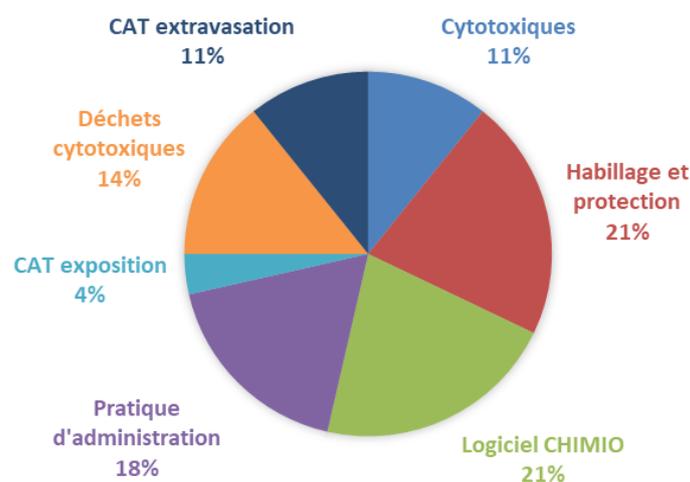


Figure 12 : Répartition des thématiques de formations reçues liées à l'administration d'anticancéreux injectables

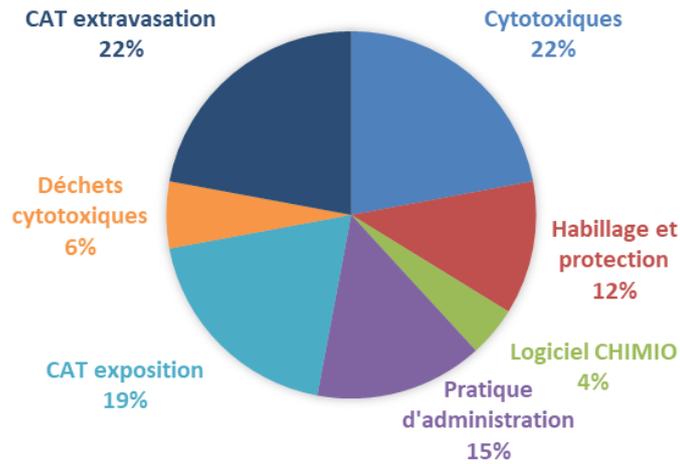


Figure 13 : Répartition des thématiques de formations souhaitées par les IDE

L'ensemble des IDE sollicite prioritairement des rappels sur les cytotoxiques, des notions sur les conduites à tenir en cas d'extravasation et d'exposition aux produits anticancéreux en cas de fuite.

2. Partie « Questions »

a) Anticancéreux injectables et ponction lombaire

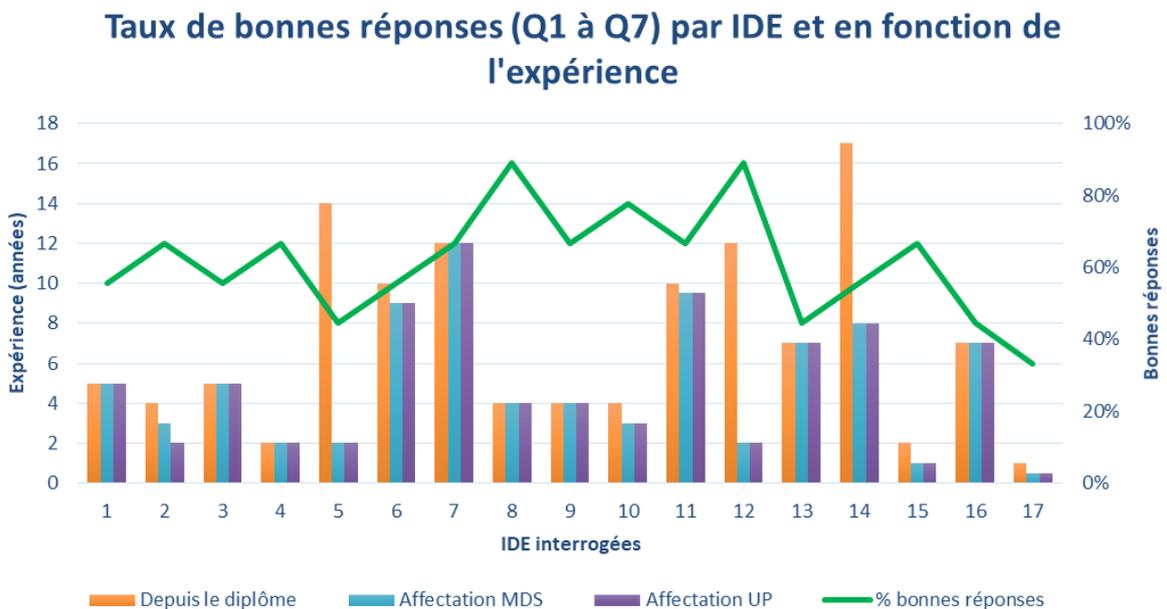


Figure 14 : Taux de bonnes réponses (Q1 à Q7) par IDE et en fonction de leur ancienneté et de leur expérience

On constate que le taux de bonnes réponses est très hétérogène sur l'ensemble des IDE ayant répondu.

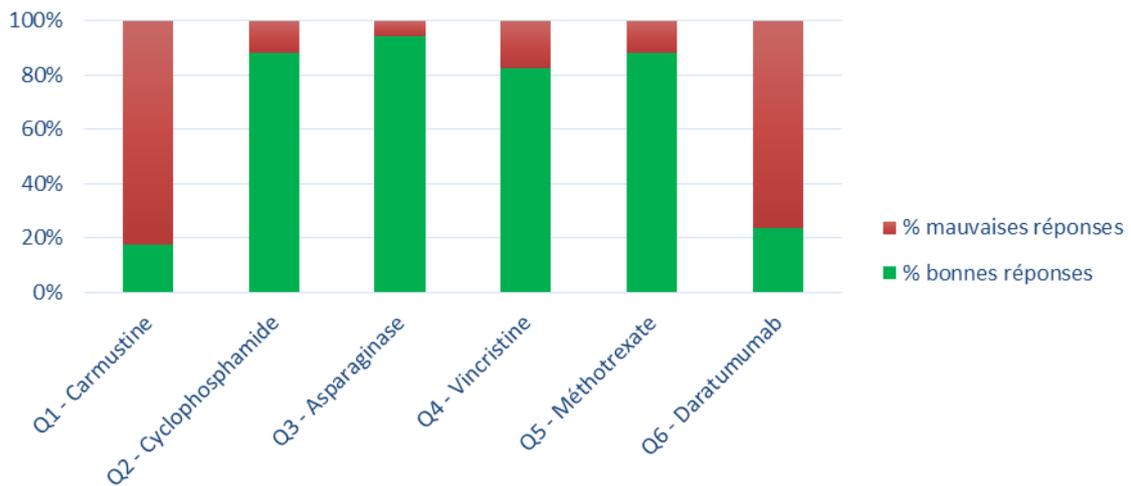


Figure 15 : Répartition des réponses cumulées pour les questions 1 à 6

Les IDE ont globalement bien répondu aux questions sur les molécules mis à part les énoncés 1 et 6 qui ne sont pas maîtrisés avec des taux de bonnes réponses respectivement de 17,6% et 23,5%.

L'IDE 17 n'a pas répondu aux questions 1 à 6.

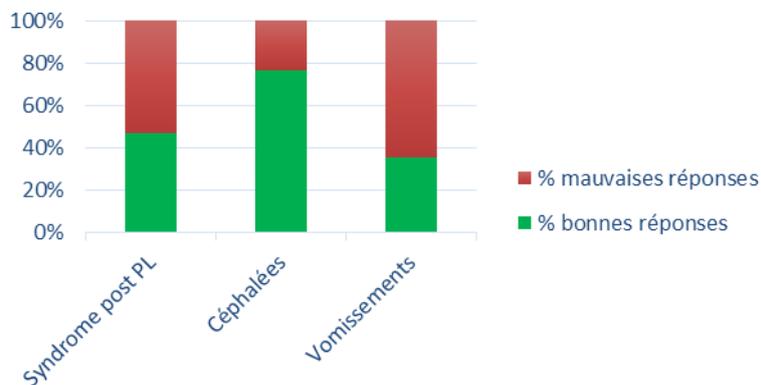


Figure 16 : Répartition des réponses cumulées à la question 7 (PL)

Il s'agit d'une question ouverte à laquelle, nous attendions 3 mots clés : syndrome post PL, céphalées et vomissements. Elles évoquent aussi d'autres symptômes comme des troubles neurologiques, des douleurs lombaires.

La moyenne du pourcentage de bonnes réponses sur les questions 1 à 7 est de 61%, ces notions sont moyennement maîtrisées.

b) Habillage

Sondage sur l'habillage lors de la pose d'une chimiothérapie

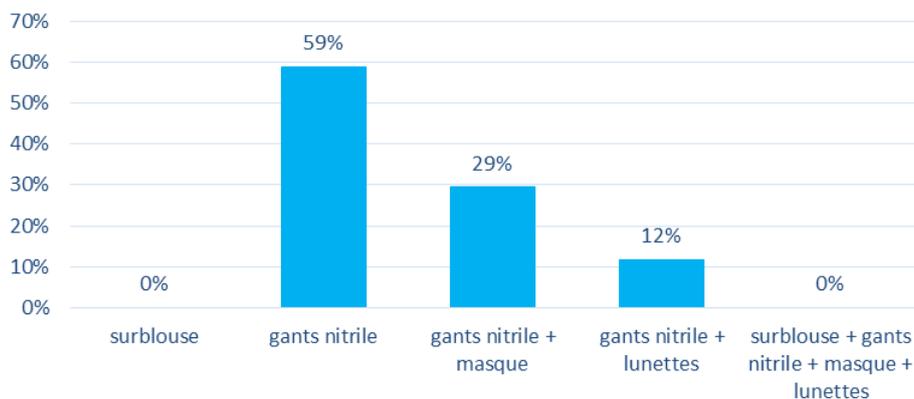


Figure 17 : Réponses concernant la tenue de protection à adopter pour la pose d'une préparation injectable d'anticancéreux

100% des IDE pensent qu'il est nécessaire de porter des gants en nitrile. Aucune ne voit l'intérêt de porter une surblouse. L'IDE 11 précise que le masque peut être utile lors de la pose d'une seringue car celle-ci n'est pas purgée.

c) Utilisation de la check-list d'administration

Fréquence d'utilisation de la check-list lors de la pose d'une chimiothérapie

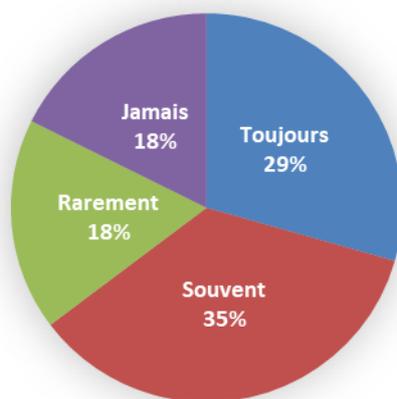


Figure 18 : Fréquence d'utilisation de la check-list lors de la pose d'une chimiothérapie

Seulement un tiers des IDE interrogées déclarent utiliser la check-list de contrôle d'administration des chimiothérapies à chaque pose.

d) Fuite d'une préparation de chimiothérapie

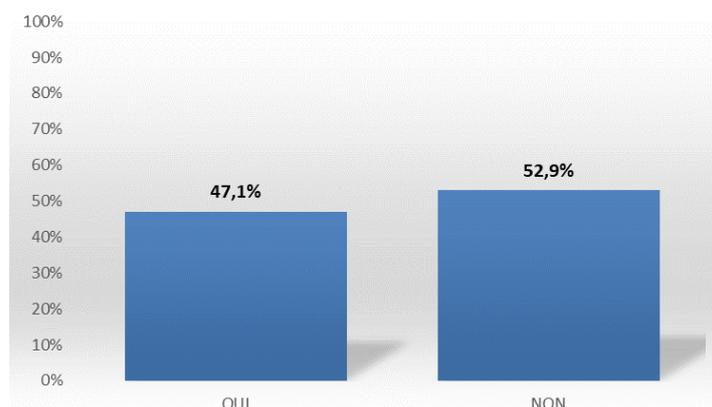


Figure 19 : Répartition des réponses sur la connaissance de la conduite à tenir en cas de fuite d'une préparation de chimiothérapie

A ce jour, il n'existe pas de procédure concernant la conduite à tenir si une préparation de chimiothérapie fuit dans une unité de soins. Nous avons donc interrogé les IDE sous forme de question ouverte : ainsi lors d'une fuite, les IDE arrêtent la perfusion, préviennent le médecin et l'URC pour re-fabrication. Une IDE souligne qu'elles ne sont pas équipées pour être au contact direct du produit.

e) Extravasation

Aucune marche à suivre étant existante, nous avons interrogé les IDE sous forme de question ouverte. Parmi les 17 réponses, une seule IDE a mentionné l'appel au chirurgien plasticien. En pratique, 16 (94%) IDE ont répondu qu'elles arrêtent la perfusion et elles appellent le médecin. 5 (29%) IDE évoquent une surveillance cutanée, la prise des constantes, la ré-aspiration du produit.

3. Partie « Cas pratiques »

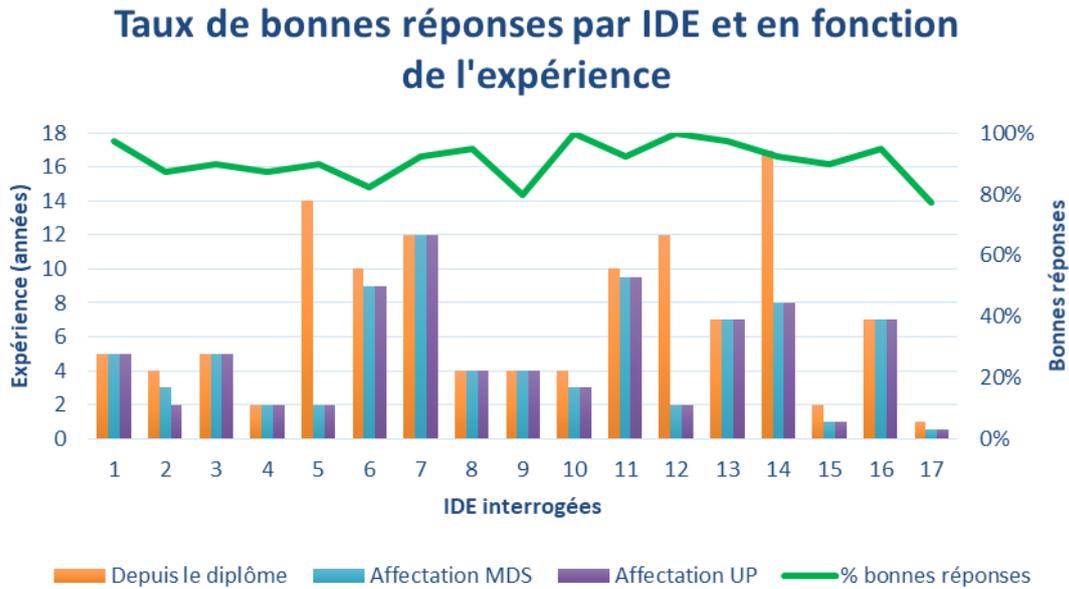


Figure 20 : Taux de bonnes réponses par IDE en fonction de l'expérience

Concernant les mises en situation, l'ensemble des IDE a un taux de bonnes réponses supérieur à 80%.

a) Cas 1 : Autogreffe

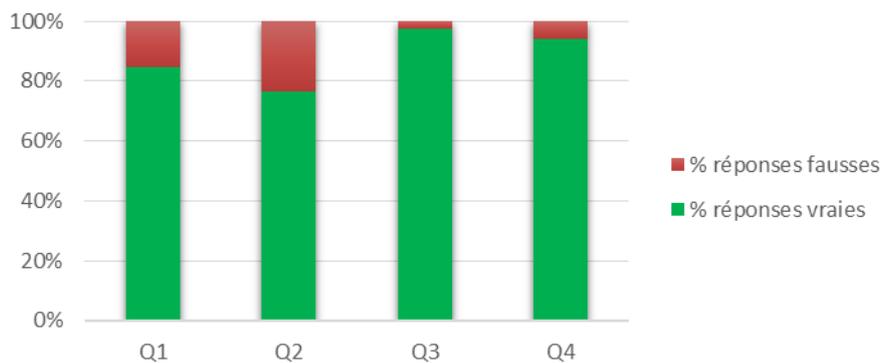


Figure 21 : Répartition des réponses cumulées de la mise en situation sur l'autogreffe

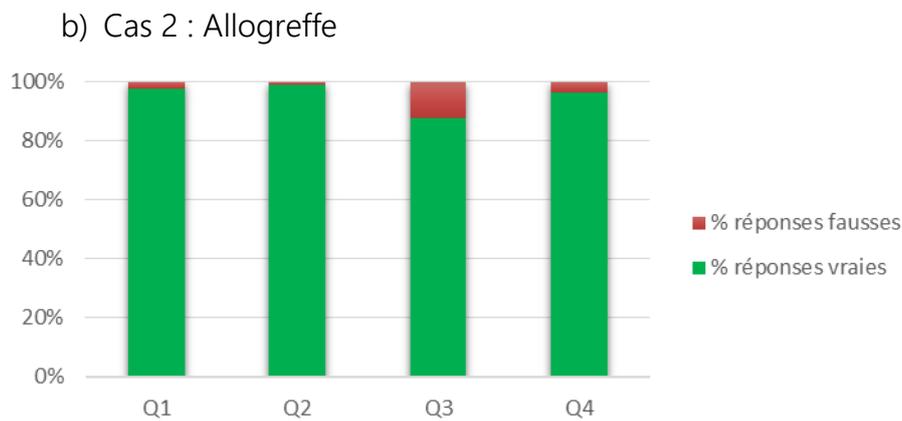


Figure 22 : Répartition des réponses cumulées de la mise en situation sur l'allogreffe

Une IDE n'a pas répondu aux trois dernières questions du cas pratiques n°2.

Les réponses sur les deux mises en situation sont très satisfaisantes avec un taux moyen de bonnes réponses de 91,5%.

4. Réunion de débriefing

La réunion a eu lieu pendant le mois de juin ; étaient présents la cadre de l'UP, les IDE et les AS travaillant ce jour ; l'une d'elles s'est chargée de restituer l'échange pour les autres membres de l'équipe non présents.

Les résultats du questionnaire ont été présentés et nous avons rediscuté des questions ayant posé problème :

- La majorité des IDE ne connaissait pas le terme « flush » associé à la carmustine ; il a donc été redéfini
- La perfusion de daratumumab est surtout réalisée sur l'HDJ, les IDE qui sont affectées uniquement à l'UP n'ont pas l'habitude et n'ont pas connaissance de son incidence sur la détermination du groupe sanguin

Concernant l'habillement, les IDE et les AS se questionnent beaucoup sur les mesures de protection à adopter pour l'administration des chimiothérapies, la gestion des excréta, des urines, des vomissements. Certaines IDE perçoivent une odeur lors du déballage de la préparation de chimiothérapie à poser et soulèvent la nécessité de porter un masque mais également des lunettes. Depuis les mesures prises en raison de la COVID 19, le port du masque est entré dans les habitudes de travail.

Concernant la check-list d'administration, les IDE trouvent les vérifications redondantes et le format non adapté : traçabilité de plusieurs administrations sur la même feuille.

C. E-learning

Nous avons mis en forme et publié en ligne sur la plateforme Tuitiz® 6 modules sur les 8 prévus initialement :

- Module 1 : Les anticancéreux injectables
- Module 2 : Réception et stockage des préparations d'anticancéreux injectables
- Module 3 : Lecture et compréhension d'un plan d'administration du logiciel CHIMIO®
- Module 4 : Pose d'un anticancéreux injectable
- Module 5 : Rinçage d'une poche d'anticancéreux injectable
- Module 6 : Dépose d'un anticancéreux injectable

Chaque module est construit de la même manière avec une première partie de cours et une deuxième partie d'évaluation sous forme de quiz ; à l'exception des modules 4 et 5 évalués sur le quiz final du module 6.

Chaque IDE de l'UP a été rattaché(e) au parcours de formation « Les anticancéreux injectables à l'unité protégée (Maladies du Sang) » et a la possibilité de s'y connecter librement soit directement avec sa carte professionnelle, soit avec ses identifiants.

Les IDE ont commencé à visionner les modules début septembre. Pour des questions d'organisation, il a été décidé que le e-learning serait fait par l'IDE de J afin de ne pas pénaliser le temps de travail de ses collègues ayant en charge les patients du service.

De la rédaction du contenu à la mise en forme finale, il m'a fallu environ 100h de travail pour créer cet outil.

1. Plateforme Tuitiz®

La page d'accueil (figure 23) regroupe des informations sur la progression de l'ensemble des parcours de formation auxquels l'apprenant est rattaché.

Bienvenue MAUREEN !



Premier accès à la plateforme :
18/09/19, 15:22

Dernier accès à la plateforme :
27/08/20, 13:40



Mes parcours

Les anticancéreux ▾

- Score
- Temps passé
- Nombre de connexions
- Nombre de tentatives
- Avancement



Figure 23 : Page d'accueil Tuitiz®

Lorsque l'IDE ouvre le parcours de formation, l'ensemble des modules qui le compose apparaît (figure 24) et indique pour chacun : le titre, le principal objectif, la durée.

Lorsqu'un cours est validé, le rond vert en haut à droite apparaît coché, comme ci-dessous.

Les anticancéreux injectables à l'unité protégée (Maladies du Sang) 1/6 17%

Libre - Ouvert - Disponible depuis le 3-08-2020

<p>Didacticiel 20 min</p> <p>Les Anticancéreux Injectables</p> <p>Avoir des notions sur les principales molécules utilisées en onco-hématologie</p>	<p>Didacticiel 10 min</p> <p>Réception et Stockage des Préparations d'Anticancéreux injectables</p> <p>Connaître les bonnes pratiques de réception et de stockage des anticancéreux injectables</p>	<p>Didacticiel 10 min</p> <p>Lecture et Compréhension d'un plan d'administration du logiciel CHIMIO®</p> <p>Apprendre à lire un plan d'administration CHIMIO® et savoir l'interpréter correctement</p>
<p>Didacticiel 15 min</p> <p>Pose d'un Anticancéreux injectable</p> <p>Connaître les grandes étapes et les contrôles sécuritaires d'une pose d'anticancéreux injectable</p>	<p>Didacticiel 2 min</p> <p>Rinçage d'une poche d'Anticancéreux injectable</p> <p>Connaître les bonnes pratiques de rinçage d'une poche d'anticancéreux injectable</p>	<p>Didacticiel 15 min</p> <p>Dépose d'un anticancéreux injectable</p> <p>Connaître les grandes étapes de la dépose d'un anticancéreux injectable et la gestion des déchets</p>

Figure 24 : Page d'accueil du parcours de formation des IDE de l'UP

2. Présentation du module 3

En cliquant sur le module choisi, la diapositive de lancement du cours s'affiche (figure 25).



Figure 25 : Diapositive de lancement de la formation

A tout moment, une table des matières est visualisable par l'apprenant en cliquant sur le carré gris en haut à droite (figure 26).



Figure 26 : Visualisation de la table des matières

Le module se poursuit par une diapositive présentant les objectifs et la durée estimée du cours (figure 27).

L'apprenant a la possibilité de visualiser l'aide à la navigation qui explique les différents boutons qu'il va retrouver dans le bandeau gris de navigation se trouvant en bas des diapositives suivantes ; ou bien d'accéder directement au contenu du cours.

Objectifs du module

CHU ANGERS
CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE

Durée :
10 minutes

A la fin de ce module :

- Vous vous serez familiarisé avec la présentation d'un plan d'administration CHIMIO®
- Vous serez capable de lire et comprendre un tableau d'administration CHIMIO®

Vous serez évalué sur le quiz de fin, qui vous permettra de valider le module.
Bonne formation !

[? Aide à la navigation](#) [Personne Démarrer la formation](#)

Figure 27 : Présentation des objectifs du module

Le contenu est présenté par un bref sommaire (figure 28). Les encadrés de chapitre fonctionnent comme des boutons et permettent d'aller directement à la notion en cliquant dessus.

The slide is titled "Sommaire" and features the "CHU ANGERS" logo in the top right corner. On the left, a vertical flowchart shows the stages of a pharmaceutical process: Prescription, Validation pharmaceutique, Fabrication, Dispensation, and Administration. A purple puzzle piece graphic with the "chimio" logo is positioned between the Prescription and Administration stages. Below the flowchart, a note states: "⇒ L'ensemble des étapes se fait via le logiciel CHIMIO®". On the right side, three numbered boxes represent the topics to be covered: 1. "Comment se présente un plan d'administration ?"; 2. "Comment lire le tableau d'administration ?"; 3. "Comment lire la case 'DCI/Produit' ?" with sub-points "A. Molécule, solvant, contenant, volume" and "B. Consignes d'administration". At the bottom, a navigation bar contains icons for user profile, help, previous slide, next slide, search, and menu.

Figure 28 : Diapositive de sommaire du module

En cliquant sur le chapitre 1, l'apprenant se retrouve sur une diapositive composée d'un tableau interactif à plusieurs onglets. En cliquant sur chaque onglet, les différentes informations retrouvées sur un plan d'administration CHIMIO® lui sont détaillées et illustrées comme l'exemple ci-après (figures 29 et 30).

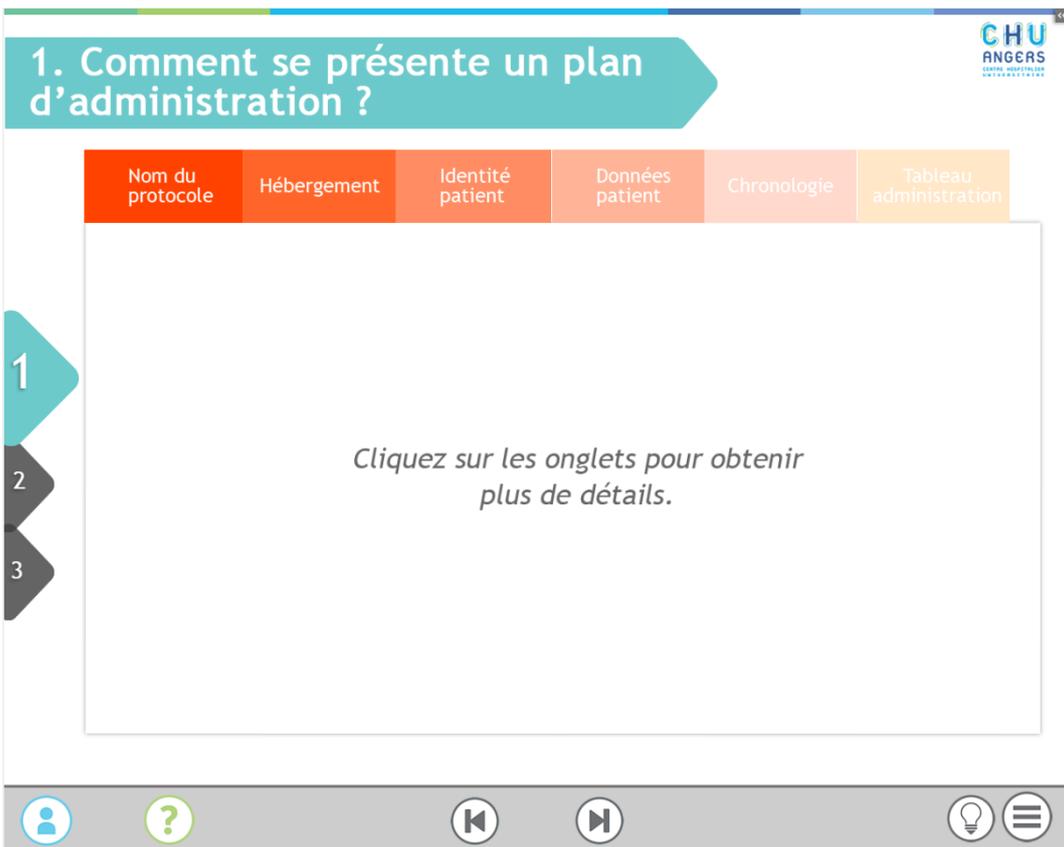


Figure 29 : Tableau à onglets (chapitre 1 module 3)

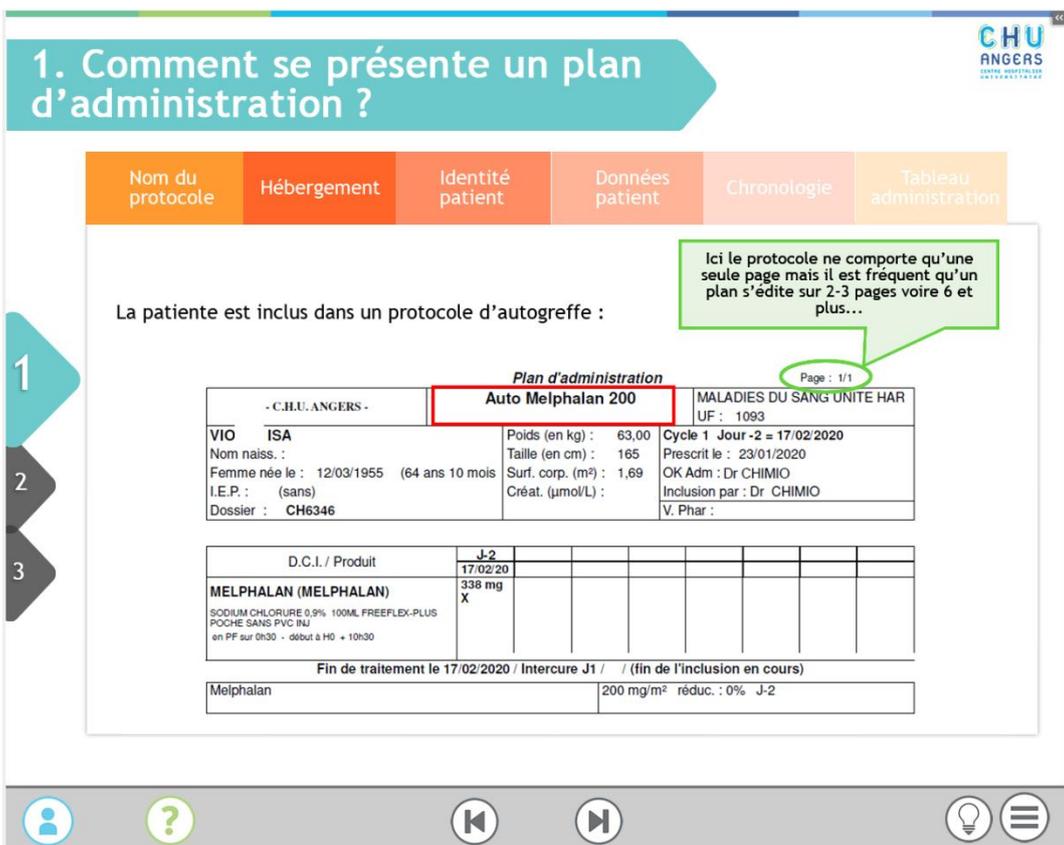


Figure 30 : Onglet 1 du tableau (chapitre 1 module 3)

Le chapitre 2 est dédié à la lecture chronologique du tableau d'administration (figure 31). Les informations sont également présentées sous la forme d'un encadré à différents onglets. En cliquant sur les ronds verts, le contenu apparaît.

2. Comment lire le tableau d'administration ?



Pour un jour J, à l'intersection entre une ligne et une colonne se présente deux cas de figure :

1

2

3

1

Soit une case cochée d'une croix avec la dose en mg = administration prévue au jour J

2

Soit une case vide (blanche) = PAS d'administration prévue au jour J

- C.H.U. ANGERS -	Allo Fluda (150 mg/m²) Busulfan (6,4 mg/kg) once daily hors essai		MALADIES DU SANG UNITE HAR UF : 1093			
KIP BER	Poids (en kg) : 63,00	Cycle 1 Jour -6 = 18/06/2020				
Nom naiss. : Homme né le : 30/04/1958 (62 ans 1 mois)	Taille (en cm) : 173	Prescrit le : 02/06/2020				
I.E.P. : (sans)	Surf. corp. (m ²) : 1,75	OK Adm : DR HEMATO				
Dossier : CH6349	Créat. (µmol/L) :	Inclusion par : Dr DR HEMATO				
		V. Phar :				

D.C.I. / Produit	J-6	J-5	J-4	J-3	J-2	J-1
FLUDARABINE (FLUDARABINE) SODIUM CHLORURE 0.3% 100ML FREEFLEX-PLUS POCHET SANS PVC INJ en PF sur 0930 - début à 140	18/06/20 52 mg X	19/06/20 52 mg X	20/06/20 52 mg X 1	21/06/20 52 mg X	22/06/20 52 mg X	23/06/20
thymoglobuline 25mg pdre pr sol inj fl en PF sur 800 - début à 140				31.5 mg X		
thymoglobuline 25mg pdre pr sol inj fl en PF sur 800 - début à 140					157.5 mg X	
thymoglobuline 25mg pdre pr sol inj fl en PF sur 800 - début à 140					128 mg X	
BUSULFAN (BUSULFAN) SODIUM CHLORURE 0.3% 500ML FREEFLEX-PLUS POCHET SANS PVC INJ en PF sur 2900 - début à 140 - 1100			200 mg X 2	200 mg X		

Fin de traitement le 23/06/2020 / Intercure J8 / (fin de l'inclusion en cours)



Figure 31 : Exemple tiré du chapitre 2 module 3

Le chapitre 3 est dédié à la lecture des informations concernant les molécules (contenant, diluant, où lire le volume final de la préparation) et les consignes d'administration (heure de pose, durée de perfusion). La figure 32 présente une des diapositives de ce chapitre.

B. Consignes d'administration

Concernant la voie d'administration, vous pouvez rencontrer les acronymes suivants :

PO = per os (voie orale)	IT = intrathécale
PF = perfusion (IV)	IVL = intraveineuse lente
PC = perfusion continue (IV)	SC = sous-cutanée

Les consignes d'administration se lisent telles que :

FLUDARABINE (FLUDARABINE)
SODIUM CHLORURE 0,9% 100ML FREEFLEX-PLUS
POCHE SANS PVC INJ
on PF sur 0h30 - début à H0

Voie ↑ ↑ ↑ Chronologie
 Durée



“ En perfusion sur 30 minutes à poser à H0 (heure déterminée par l'IDE ou le médecin) ”

Le “H0” correspond à l'heure de pose de la première préparation.

Son rôle ?

Il est important pour planifier les heures d'administration des prochaines préparations dans le cas où le protocole inclus un enchaînement de plusieurs molécules à administrer.



Figure 32 : Exemple tiré du chapitre 3 module 3

A la fin du cours un quiz d'évaluation est proposé et est nécessaire pour valider le module (figures 33 et 34) : il mélange des questions « vrai / faux », des questions à choix unique ou à choix multiples.

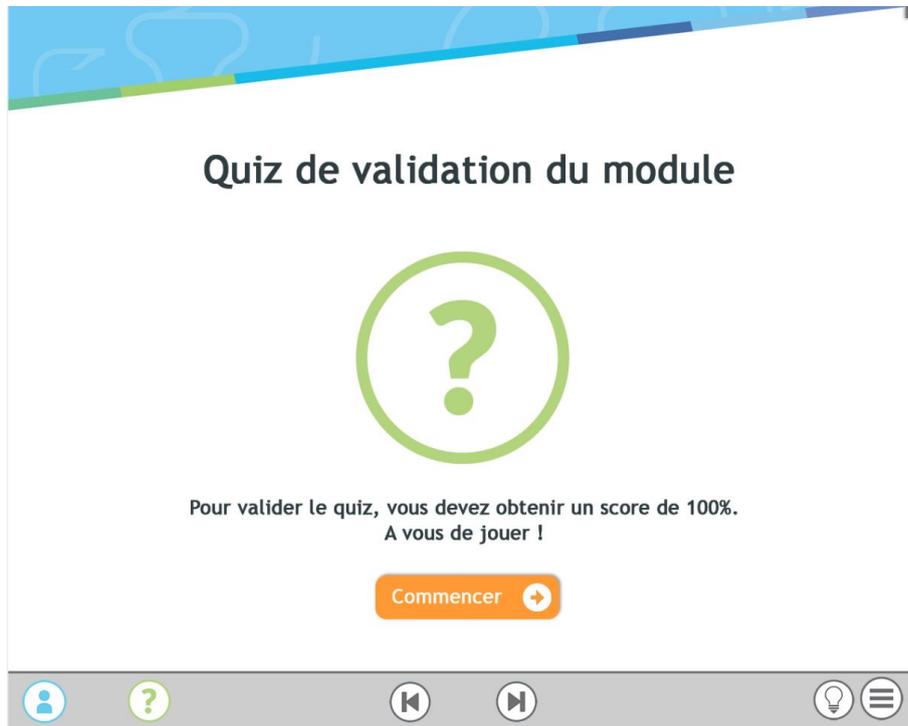


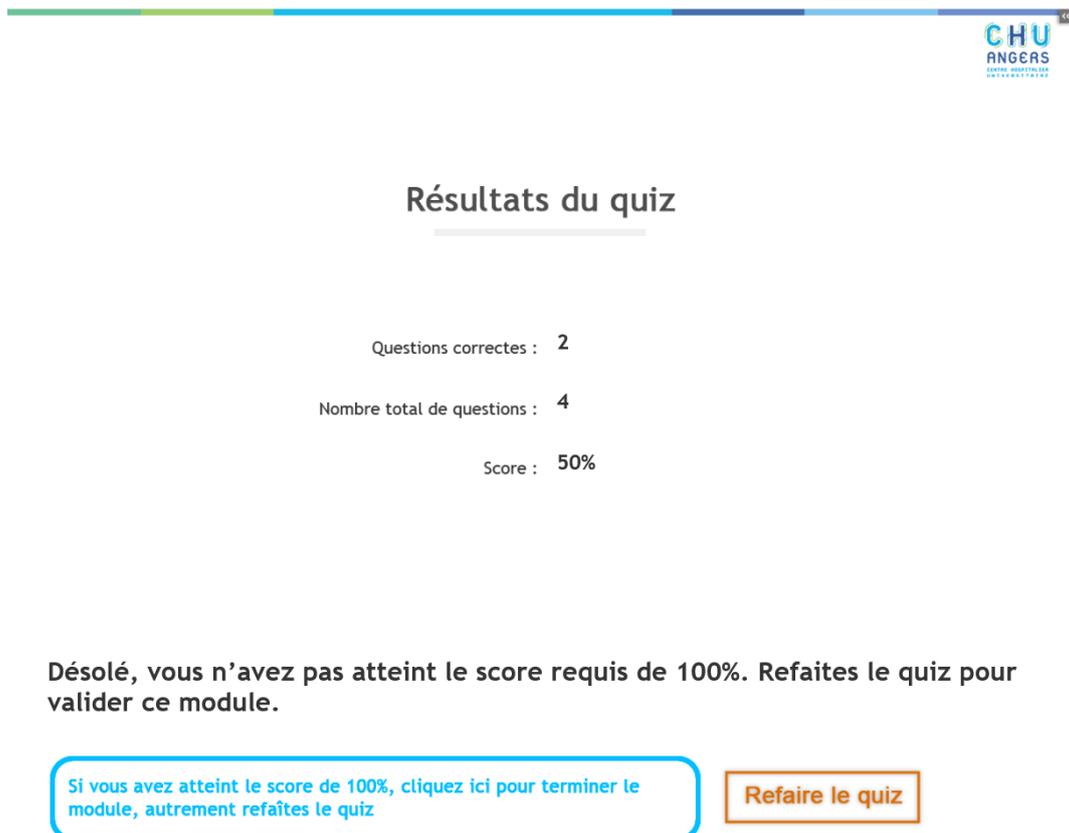
Figure 33 : Diapositive de présentation du quiz du module 3



Figure 34 : Exemple d'une réponse correcte

A la fin du quiz, le score est calculé en fonction des bonnes et mauvaises réponses (figure 35). Si l'apprenant obtient un score de 100%, il est invité à quitter la formation et à passer au module suivant.

Si l'apprenant obtient un score inférieur à 100%, il est invité à refaire le quiz jusqu'à temps qu'il obtienne le score requis (les tentatives sont illimitées). Il peut quitter le module et y revenir autant de fois qu'il le souhaite.



CHU
ANGERS
CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE

Résultats du quiz

Questions correctes : 2

Nombre total de questions : 4

Score : 50%

Désolé, vous n'avez pas atteint le score requis de 100%. Refaites le quiz pour valider ce module.

Si vous avez atteint le score de 100%, cliquez ici pour terminer le module, autrement refaites le quiz

Refaire le quiz

Figure 35 : Exemple de résultat du quiz module 3

D. Actions, mise à jour et ajout de documents qualité

1. Réception et stockage

L'étape de réception est dorénavant effectuée par les IDE et non plus par les AS.

La cadre a mis en place une zone de stockage spécifique pour les chimiothérapies « ambiantes » : il s'agit d'un casier sécurisé à tiroir nominatif (figure 36).



Figure 36 : Casier de stockage des chimiothérapies ambiantes

2. Mesures de protection

Suite au débriefing, la cadre a commandé une paire de lunettes pour chacune de ses IDE et en recommande le port lors de la pose, ainsi qu'une surblouse en plus des gants en nitrile et du masque actuellement en vigueur. Ces mesures décidées par la cadre sont temporaires dans l'attente d'une procédure harmonisée validée par le GT CTX.

3. Documents qualité d'administration

a) Procédure d'administration d'une chimiothérapie

La procédure actuelle contient un arbre décisionnel qui détaille pour chaque étape le lieu de l'action, l'acteur, l'action à faire et l'attitude sécuritaire à avoir mais ne donne pas de précision sur comment s'habiller pour les réaliser en toute sécurité. Les mesures de protection d'habillement ont donc été ajoutées par la cadre dans le document existant.

L'étape de réception a été également ajoutée à l'arbre décisionnel (cf mise à jour de la checklist ci-dessous).

b) Check-list d'administration d'une chimiothérapie

Suite aux remarques de l'équipe IDE, nous avons retravaillé avec la cadre de l'UP la check-list. Les principaux changements sont :

- une présentation au format portrait
- une check-list = une administration
- l'identification de la préparation par son numéro d'ordonnancier pour une meilleure traçabilité
- l'intégration des vérifications à la réception (concordance produit et bon de dispensation)

La double vérification n'étant jamais faite en pratique par manque de temps et de moyen humain, la cadre a proposé d'abandonner ce contrôle au profit de deux autres mesures sécuritaires. Ainsi l'IDE qui effectue les contrôles à la réception d'une préparation d'anticancéreux injectable est différent(e) de l'IDE en charge de son administration. De plus pour le calcul du débit, les IDE doivent désormais remplir l'étiquette des injectables (figure 37) en plus de la check-list et du plan d'administration à renseigner. Cette nouvelle étape les oblige à marquer un temps d'arrêt et de concentration pour faire le calcul du débit, au même titre que les autres traitements injectables préparés dans la salle de soins. Elle servira aussi de support d'autocontrôle lors de la programmation du débit sur la pompe à perfusion.

MÉDICAMENT / DOSE		VOLUME TOTAL (ml)
DÉBIT (D) ml/h	SOLVANT :	Durée Perf
<input type="checkbox"/> D. Variable	VOIE :	
gttes/min	DATE	DÉBUT (Heure)
		FIN Heure : <input type="checkbox"/> Heure Variable

Figure 37 : Etiquette des injectables utilisée à l'UP

Les nouvelles versions de la procédure et de la check-list associée sont présentées en annexes 8 et 9. Ces documents ne sont actuellement que des propositions et devront être validés par la cadre supérieure et la cheffe de service.

4. Volume de rinçage

Actuellement, le volume de rinçage n'est pas harmonisé et est une étape chronophage dans la routine. Nous avons donc déterminé un volume raisonnable de rinçage permettant de rincer la totalité des tubulures tout en réduisant le temps de cette étape. Pour cela, nous

avons tenu compte avec la cadre des volumes résiduels des tubulures depuis le pied à perfusions jusqu'au patient (figure 38). Le volume résiduel total est d'environ 16,8mL. Considérant que les tubulures devaient être rincées deux fois a minima, le volume de rinçage qui a été retenu est de 50mL.

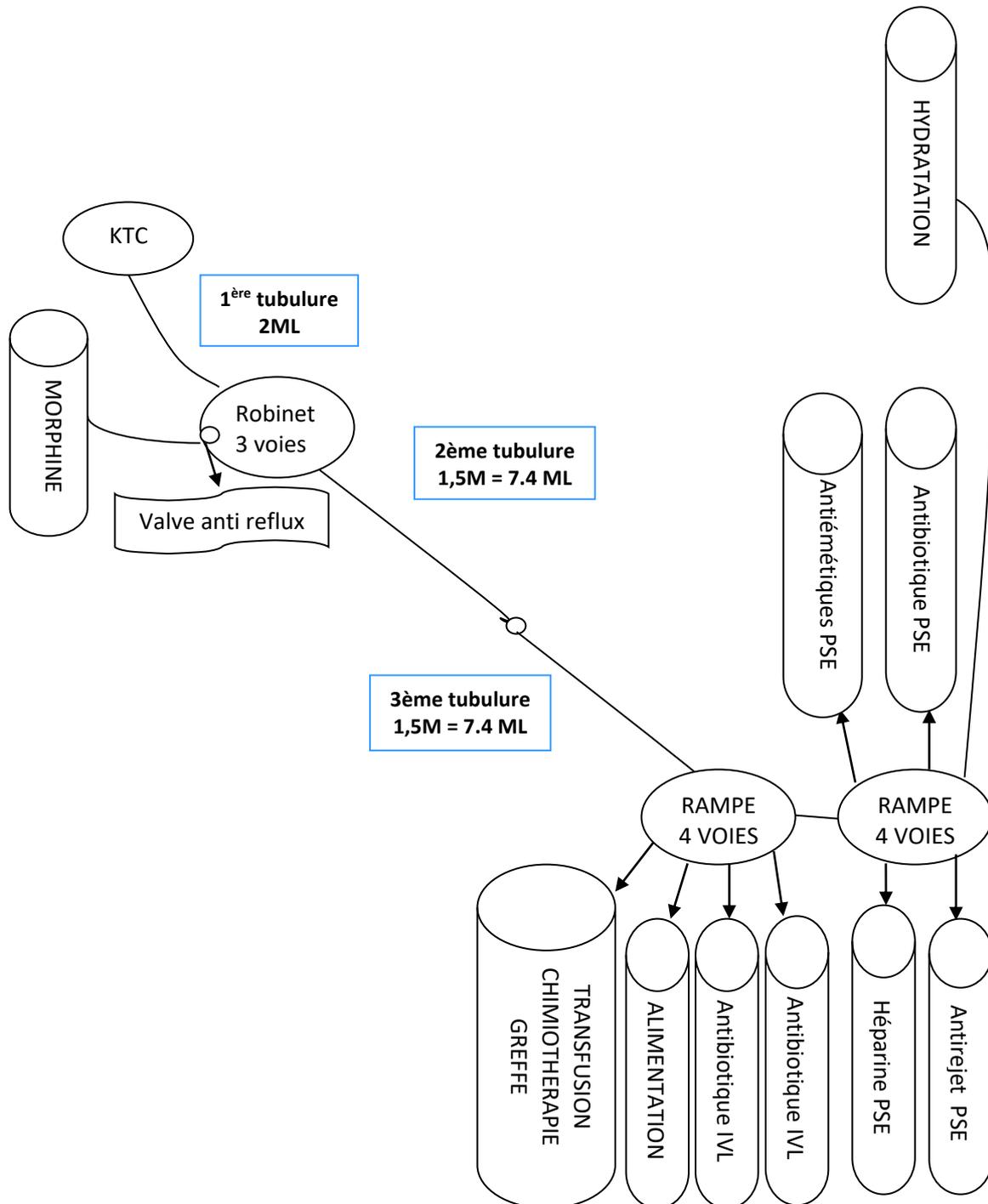


Figure 38 : Schéma de montage des perfusions à l'UP

5. Extravasation

En l'absence de conduite à tenir clairement définie, nous avons voulu créer une check-list de prise en charge précoce de l'extravasation d'un cytotoxique dans les unités de soins concernées. Un premier travail avait été effectué en 2018 dans ce même but : un questionnaire sur le sujet avait été proposé aux IDE des Maladies du Sang, de Gériatrie et d'Oncopédiatrie pour faire un état des lieux des pratiques et évaluer leurs connaissances. Ce travail avait abouti à une check-list globale, que ce soit un produit cytotoxique ou non cytotoxique, qui avait été validée par le chirurgien plasticien. Malheureusement ce document n'a jamais été validé au sein de l'établissement et n'est donc pas effectif à ce jour.

J'ai donc repris ce travail pour l'adapter au seul cas des médicaments cytotoxiques et j'y ai ajouté un tableau de classification des anticancéreux en fonction de leur niveau de risque en cas d'extravasation. Cette nouvelle version du document a été validée par le même chirurgien plasticien.

La check-list et le tableau sont présentés en annexe 10. Ils sont en cours de validation par le Centre de Coordination de Cancérologie.

E. Plan de suivi des actions

Suite à la mise en place du e-learning et des autres actions d'amélioration, il est prévu un suivi pour en évaluer l'impact (tableau 11). Nous souhaitons d'abord faire valider le format et le contenu des modules de e-learning par l'équipe IDE via un questionnaire de satisfaction, et cela sur les deux premiers mois afin que chacun ait eu le temps d'y accéder. Ce plan inclut également une Evaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) sur le circuit des chimiothérapies à long terme afin de vérifier le respect des procédures, la bonne intégration des mesures d'amélioration et des bonnes pratiques du service.

Le suivi des déclarations d'EI des MDS nous indiquera si ces mesures ont permis de diminuer les EI sur le circuit des chimiothérapies dans l'unité de soins.

De plus, il sera possible pour la cadre de suivre la progression de formation de son équipe IDE sur le e-learning ; l'objectif étant que 100% de l'effectif ait validé le parcours de formation à 6 mois.

Un rendez-vous avec la formation continue est prévu pour intégrer l'outil dans un temps de formation dédié et le pérenniser.

Actions	Indicateurs ou moyens d'évaluation		
	A T0 jusqu'à 2mois	à 6 mois	à > 12 mois
E-Learning	Questionnaire de satisfaction (validation du format et du contenu)	Nombre d'IDE ayant validé 100% des modules	Suivi des EI déclarés en MDS EPP (audit de pratique) Intégration pérenne au processus de formation
Nouvelle zone stockage ambiant			EPP (audit de pratique)
Révision procédure et checklist d'administration		Bon usage de la checklist (nouveau recueil de checklist et prescription)	EPP (audit de pratique)
Volume rinçage			EPP (audit de pratique)
Habillage			EPP (audit de pratique)

Tableau 11 : Plan de suivi des actions

1. Questionnaire de satisfaction

Cette phase d'évaluation étant en cours, il s'agit des premiers retours et les résultats présentés ne sont donc pas exhaustifs.

Nous avons récupéré 7 questionnaires sur les deux premières semaines. Le détail des résultats est présenté en annexe 11.

Globalement les premiers avis sont très positifs. Les IDE ont jugé que la durée annoncée des modules était correcte. Le contenu leur paraît clair, les quiz adaptés et ils sont tous satisfaits du format e-learning. De plus, ils trouvent que c'est un complément indispensable à la formation pratique par compagnonnage. 1 IDE juge que le contenu ne correspond pas à ses attentes et 2 IDE considèrent qu'ils ne se seraient pas sentis plus à l'aise en ayant fait cette formation avant leur prise de poste.

Enfin tous recommanderaient cette formation à un nouvel arrivant dans le service.

Discussion

L'état des lieux a permis de mettre en évidence des points forts et des points d'amélioration dans les pratiques et les documents qualité existants.

Concernant les points forts, nous avons observé que les contrôles de concordance sécuritaire, dans la salle de soins et au lit du patient, lors de la pose d'une chimiothérapie injectable, sont correctement réalisés ainsi que leur traçabilité sur la check-list, quand celle-ci est utilisée. La traçabilité sur le plan d'administration papier est faite en temps réel.

De plus les résultats du questionnaire montrent que le profil d'expérience des IDE ne prédétermine pas le taux de bonnes réponses aux questions posées. Les résultats sur les mises en situation sont globalement très satisfaisants et reflètent notamment la bonne mise en application de la procédure d'administration, de l'identitovigilance et de la gestion des déchets cytotoxiques. Ces résultats concordent avec les observations faites dans le service lors des journées de présence et valorisent la formation des IDE par compagnonnage.

Cependant, les réponses sur les connaissances théoriques sont plus mitigées et peuvent s'expliquer par l'absence de formations spécifiques et de documents sur des sujets comme les traitements anticancéreux, la conduite à tenir en cas d'extravasation ou de fuite de cytotoxiques. Ces sujets font partie des points d'amélioration à développer.

Concernant la traçabilité de l'administration, les supports informatiques et papiers sont multiples dans le service, en particulier pour les protocoles de greffes où s'ajoutent des prescriptions manuscrites appelées « feuille de route ». La traçabilité n'est donc pas faite dans sa totalité et en temps réel. Le débit calculé et programmé sur la pompe à perfusion est uniquement tracé sur la check-list dont l'utilisation est obligatoire. Or, noyée parmi les divers supports, elle ne représente qu'un énième document à remplir par les IDE et n'est de fait que trop peu utilisée. Il serait intéressant de mener un travail pour simplifier les supports de prescription et d'administration. Ce sujet conjoint médecin-pharmacien est en cours pour l'informatisation des « feuilles de route ».

De plus les IDE trouvent que les contrôles de concordance entre la salle de soins et le lit du patient sont redondants et la double vérification théorique est en pratique non réalisable avec les effectifs actuels. La révision de la check-list et de la procédure associée, permet de

redonner du sens à cet outil de sécurisation et à l'importance des contrôles demandés pour en améliorer l'usage par les IDE. Notamment, une traçabilité de l'étape de réception a été ajoutée pour que l'ensemble du circuit soit pris en compte. La double vérification étant trop contraignante il a été proposé de l'enlever sur la nouvelle version qui devra être soumise à validation.

Les IDE avaient des doutes sur la technique de rinçage appliquée, et le volume de solvant à passer après administration posait question. En effet, cette étape n'est décrite dans aucun document qualité du service ou de l'établissement. La technique de rinçage a été confirmée par les données du laboratoire fabricant le PCHMIX®. Un volume raisonnable de rinçage a été statué. Les consignes concernant le rinçage ont été intégrées au e-learning mais il serait pertinent de les formaliser sous la forme d'une procédure.

Concernant la formation, les principaux sujets plébiscités par les IDE sont : les anticancéreux, la conduite à tenir en cas de fuite et en cas d'extravasation. Deux sujets sur trois ont été traités mais seul celui sur les anticancéreux injectables a pris forme dans le e-learning et est disponible en ligne. En effet, le document sur l'extravasation n'est pas encore validé. Les autres modules publiés traitent de la réception, de la lecture des plans d'administration de chimiothérapie et de l'administration. Ils intègrent les consignes relatives à chaque étape ainsi que les mises à jour et ajouts des documents qualité.

Le lancement du e-learning étant récent, un faible nombre de questionnaire de satisfaction a été récupéré mais les premiers retours des soignants sont plutôt positifs. Ce format semble leur convenir et leur apporte un complément satisfaisant à la formation par compagnonnage. La grille de conformité pourra servir de support à la création d'une grille d'audit pour l'EPP prévue à un an.

L'équipe soignante (AS inclus) a été très demandeuse d'informations sur les consignes d'habillage lors de l'administration, des divers soins au patient et de la gestion des excréta. Cette discussion a mené la cadre à modifier les mesures de protection individuelles en vigueur pour son personnel par l'ajout de lunettes et de surblouses. Les EPI se résumaient jusqu'à présent au seul port de gants en nitrile qui était globalement bien respecté. Le port du masque chirurgical s'est greffé aux habitudes avec l'arrivée de la COVID.

En parallèle, ce sujet est actuellement traité à l'échelle de l'établissement par l'ingénieure des risques professionnels et le GT CTX dont la constitution a pris du retard avec la COVID. Son

objectif est d'harmoniser les EPI dans les unités de soins que ce soit pour les IDE ou pour les AS. Un état des lieux des pratiques d'habillage sur l'ensemble des situations en lien avec la manipulation des cytotoxiques a été fait par l'ingénieure dans les 5 principaux services concernés. Pour chaque service, elle a rencontré la cadre et une IDE a minima.

La situation sanitaire liée à la COVID n'a pas été sans impact sur le déroulement de ce travail qui est resté en suspens pendant deux mois et demi. Nous n'avons pas pu interroger l'effectif de nuit comme prévu au mois de mars pour la phase d'état des lieux. Les étapes suivantes ont pris inévitablement du retard comme le débriefing avec les soignants et la mise en forme des modules du e-learning qui a été très chronophage. Certains ne sont pas encore publiés bien que leur contenu soit rédigé.

Il n'en demeure pas moins que les échanges avec l'équipe soignante et la cadre ont été très intéressants et humainement enrichissants. La formation du personnel soignant qu'il soit nouvel arrivant ou un ancien du service est primordiale pour maintenir les connaissances des bonnes pratiques de soins et des recommandations, en restant conscient des situations à risque que le personnel peut rencontrer. Il est important de ne pas rentrer dans une routine de banalisation du risque.

Conclusion

Ce travail de thèse a permis la mise en place d'un nouvel outil support de formation initiale et continue sur le circuit des chimiothérapies injectables à l'unité protégée en complément de la formation par compagnonnage. Cet outil se veut vivant et sera amené à évoluer avec notamment l'ajout des modules manquants et des consignes statuées par le groupe de travail sur les cytotoxiques concernant l'habillage. Les premières utilisations sont très encourageantes quant à la satisfaction des soignants.

Ce e-learning est également un élément de réponse aux événements indésirables recensés concernant principalement l'étape d'administration. Cette action corrective permettra la clôture des dossiers.

Ce travail s'inscrit aussi dans la démarche d'accréditation JACIE en apportant un élément de formation sur l'administration des chimiothérapies pour répondre aux critères d'exigences du référentiel.

Ce travail a permis enfin la mise à jour et l'amélioration des outils de sécurisation préexistants à l'unité protégée.

Les résultats définitifs du plan de suivi des actions permettront de juger de l'impact des mesures d'amélioration et en particulier du e-learning à court, moyen et long terme. La réalisation de l'audit prévu dans un an est essentielle pour évaluer si l'apport de cet outil pédagogique est un moyen efficace pour maintenir les connaissances et les bonnes pratiques. Il permettra aussi de vérifier si son intégration dans le parcours de formation des IDE est effective.

Cela déterminera l'intérêt à l'étendre dans un premier temps aux trois autres unités des Maladies du Sang puis aux autres unités de soins de l'établissement en ciblant prioritairement les 5 principaux services qui administrent des préparations de chimiothérapie injectables.

BIBLIOGRAPHIE

1. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse [Internet]. Santé publique France; 2019 [cité 15 août 2020]. Disponible sur: <http://www.santepubliquefrance.fr/>
2. Institut National du Cancer. Chiffres clés de la chimiothérapie - Chimiothérapie [Internet]. INCA. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie2/Chiffres-cles-de-la-chimiotherapie>
3. Haute Autorité de Santé. Sécuriser la prise en charge médicamenteuse en établissement de santé [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2015 [cité 10 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2574453/fr/securiser-la-prise-en-charge-medicamenteuse-en-etablissement-de-sante
4. Institut National du Cancer. Définition chimiothérapie [Internet]. INCA. [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/chimiotherapie>
5. Jestin-Le Tallec V. Traitements anti-cancéreux Toxicités « usuelles » [Internet]. 2018 [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: https://www.oncobretagne.fr/wp-content/uploads/2018/06/toxicites-usuelle_jestin_letaltec_ucog2018.pdf
6. Hôpital Européen Georges Pompidou. Chimiothérapie - Traitements spécifiques - Oncologie Médicale [Internet]. Oncologie Médicale HEGP. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.oncologie-medicale-hegp.fr/chimiotherapie/>
7. Institut National du Cancer. Chimiothérapie: quels effets indésirables possibles? - Chimiothérapie [Internet]. INCA. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Chimiotherapie-quels-effets-indesirables-possibles>
8. République française. Article R4412-3. Code du travail, R4412-3.

9. INRS. Hôpitaux et cliniques - Risques chimiques : des risques à connaître et à prévenir [Internet]. INRS - Santé et sécurité au travail. 2020 [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/metiers/sante-aide-personne/hopitaux-cliniques.html>
10. Le Garlantezec P, Rizzo-Padoin N, Lamand V, Aupée O, Broto H, Alméras D. Manipulation des médicaments anticancéreux à l'hôpital : le point sur l'exposition et sur les mesures de prévention. Arch Mal Prof Environ [Internet]. 1 févr 2011 [cité 13 févr 2020];72(1):24-35. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1775878510004455>
11. INRS. Médicaments cytotoxiques et soignants [Internet]. 2018 [cité 19 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/>
12. INRS. Agents chimiques CMR. Ce qu'il faut retenir [Internet]. Santé et sécurité au travail. 2017 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/risques/cmr-agents-chimiques/ce-qu-il-faut-retenir.html>
13. INSERM. Immunothérapie des cancers [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2019 [cité 19 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/immunotherapie-cancers>
14. Gorvel A, Falcy M. Toxicité professionnelle des anticorps monoclonaux. Références en santé au travail [Internet]. juin 2013 [cité 22 avr 2020];(134):29-38. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TC%20144>
15. EU-OSHA. CLP – Classification, étiquetage et emballage des substances et mélanges [Internet]. Agence européenne pour la sécurité et la santé au travail. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <https://osha.europa.eu/fr/themes/dangerous-substances/clp-classification-labelling-and-packaging-of-substances-and-mixtures>
16. INRS. Agents chimiques CMR. Réglementation [Internet]. Santé et sécurité au travail. 2017 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/risques/cmr-agents-chimiques/reglementation.html>
17. Centre Léon-Bérard. Classification européenne des substances cancérigènes [Internet]. Cancer et environnement. 2018 [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: https://www.cancer-environnement.fr/482-Classification-europeenne.ce.aspx#Les_substances_et_m_langes_chimiques_canc_rog_nes

18. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Note d'appui scientifique et technique de l'ANSES relatif à l'identification de nouveaux procédés à inscrire à l'arrêté du 5 janvier 1993 modifié fixant la liste des substances, préparations et procédés cancérigènes. ANSES; 2018 avr p. 34. Report No.: 2017-SA-0237.
19. Centre Léon-Bérard. Classification du CIRC [Internet]. Cancer et environnement. 2020 [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/478-Classification-des-substances-cancerogenes.ce.aspx>
20. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016. 2016 [cité 26 août 2020];(2016-161):1-17. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/niosh>
21. Haute Autorité de Santé. Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments [Internet]. 2013 [cité 15 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/>
22. République française. CIRCULAIRE N° DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie. DHOS/SDO/2005/101 févr 22, 2005.
23. Neuss MN, Gilmore TR, Belderson KM, Billett AL, Conti-Kalchik T, Harvey BE, et al. 2016 Updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration Safety Standards, Including Standards for Pediatric Oncology. *Oncol Nurs Forum* [Internet]. 1 janv 2017 [cité 9 sept 2020];44(1). Disponible sur: <https://onf.ons.org/onf/44/1/2016-updated-american-society-clinical-oncologyoncology-nursing-society-chemotherapy>
24. Carrington C, Stone L, Koczwara B, Searle C, Siderov J, Stevenson B, et al. The Clinical Oncological Society of Australia (COSA) guidelines for the safe prescribing, dispensing and administration of cancer chemotherapy: Cancer medication safety guidelines. *Asia Pac J Clin Oncol* [Internet]. sept 2010 [cité 10 sept 2020];6(3):220-37. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1743-7563.2010.01321.x>
25. Falck K, Gröhn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet Lond Engl*. 9 juin 1979;1(8128):1250-1.

26. Stücker I, Caillard JF, Collin R, Gout M, Poyen D, Hémon D. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. *Scand J Work Environ Health*. avr 1990;16(2):102-7.
27. International Society of Oncology Pharmacy Practicioners Standards Committee. ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2007;13 Suppl:1-81.
28. INRS. Administration. Travailler en sécurité avec les cytotoxiques [Internet]. 2018 [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/>
29. Gallant C, Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales. Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux. Montréal: ASSTSAS; 2008.
30. République française. Section 1: Dispositions applicables aux agents chimiques dangereux (Articles R4412-1 à R4412-57). Code du travail, R4412-5 ; R4412-11.
31. Prescrire. Exposition des soignants aux médicaments cytotoxiques : un risque avéré à prévenir. mars 2020;40(437):223-5.
32. INRS. Mesure des expositions aux agents chimiques et biologiques. Réglementation [Internet]. Santé et sécurité au travail. 2015 [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/risques/mesure-expositions-agents-chimiques-biologiques/reglementation.html>
33. Société Française de Pharmacie Oncologique. Recommandations SFPO - Adaptations des ressources liées à la pharmacie oncologique [Internet]. 2019 [cité 13 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/blog/2015/05/21/travaux-publications-sfpo/>
34. Jost M, Rüegger M, Liechti B, Gutzwiller A. Sécurité dans l'emploi des cytostatiques. :69.
35. American Society of Health System Pharmacists. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. *Am J Health-Syst Pharm*. 2018;75:132-64.
36. INRS. Décontamination en cas de déversement accidentel. Travailler en sécurité avec les cytotoxiques [Internet]. 2018 [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/>
37. Institut National du Cancer. Les autorisations de traitement du cancer - Traitements du cancer : les établissements autorisés [Internet]. INCA. 2018 [cité 14 sept 2020]. Disponible

sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Traitements-du-cancer-les-etablissements-autorises/Les-autorisations-de-traitement-du-cancer>

38. Commission européenne. Sécurité et santé au travail dans le secteur de la santé [Internet]. Union Européenne. Luxembourg: Office des publications de l'Union Européenne; 2012 [cité 20 sept 2020]. 298 p. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2767/2741>
39. Bartel SB, Tyler TG, Power LA. Multicenter evaluation of a new closed system drug-transfer device in reducing surface contamination by antineoplastic hazardous drugs. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 15 févr 2018 [cité 20 sept 2020];75(4):199-211. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ajhp/article/75/4/199/5101904>
40. Parlement Européen. Preventing occupational exposure to cytotoxic and other hazardous drugs - European Policy Recommendations [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.europeanbiosafetynetwork.eu/wp-content/uploads/2016/05/Exposure-to-Cytotoxic-Drugs_Recommendation_DINA4_10-03-16.pdf
41. ANSM. Bonnes Pratiques de Préparation [Internet]. 2007. Disponible sur: <http://www.ansm.sante.fr>
42. Lê L, Caudron E. Exposition des professionnels de santé à des résidus médicamenteux cytotoxiques. *sept 2015*;(27):18-22.
43. Ndaw S, Robert A, Ricolfi C, Denis F, Marsan P. Soignants et médicaments cytotoxiques. Place de la biométrie dans la maîtrise des risques dans le temps. *BEH* [Internet]. 22 mai 2018 [cité 19 janv 2020];(12-13):252-7. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/12-13/2018_12-13_7.html
44. Bordessoule D. Greffes de cellules souches hématopoïétiques [Internet]. *Hématolim*. 2018 [cité 31 déc 2019]. Disponible sur: <https://hemato.chu-limoges.fr/hematolim/Enseignement/H%C3%A9matologie/Objectifs-ECN>
45. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers. Hématopoïèse, cellules souches hématopoïétiques, facteurs de croissance [Internet]. *Hematocell*. 2016 [cité 18 août 2020]. Disponible sur: <http://www.hematocell.fr>
46. Agence de la biomédecine. Activité nationale de greffe de CSH. 2018.

47. République française. Article L1243-1. Code de la santé publique.
48. COMAN T, KARLIN L. Hématologie. Onco-hématologie. 2ème. Elsevier Masson; 2011. 342 p. (Cahier des ECN).
49. SFGM-TC. Recevoir une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [Internet]. 2016 [cité 19 août 2020]. Disponible sur: <http://www.sfgm-tc.com>
50. Etablissement français du sang. Qu'est-ce que le prélèvement par aphérèse ? [Internet]. Don de sang. 2017 [cité 17 août 2020]. Disponible sur: <https://dondesang.efs.sante.fr/quest-ce-que-le-prelevement-par-apherese>
51. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Thérapie cellulaire et thérapie génique. In: Anticancéreux : utilisation pratique. 7ème. 2013. p. 102-3. (Dossier du CNHIM; vol. 34).
52. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Intensification thérapeutique en cancérologie. In: Anticancéreux : utilisation pratique. 7ème. 2013. p. 87-9. (Dossier du CNHIM; vol. 34).
53. Masson E. Allogreffe et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 31 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/677760/allogreffe-et-autogreffe-de-cellules-souches-hemat>
54. Abbas AK, Lichtman AH. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. 3ème édition. Issy-Les-Moulineaux (Hauts-de-Seine): Elsevier Masson; 2009. 283 p.
55. Yafour N, Couturier MA, Azarnoush S, Girault S, Hermet E, Masouridi Levrat S, et al. Seconde allogreffe : recommandations de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer (Paris) [Internet]. janv 2019 [cité 1 sept 2020];106(1):S40-51. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.05.018>
56. République française. Article L1242-1. Code de la santé publique.
57. Agence de la biomédecine. Liste des établissements de santé autorisés par les Agences régionales de santé à la date du 5 février 2020 [Internet]. 2020 [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Etablissements-autorises>

58. Agence de la biomédecine. Etablissements autorisés [Internet]. 2020 [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/Etablissements-autorises>
59. République française. Article L1243-6. Code de la santé publique.
60. République française. Article L1243-2. Code de la santé publique.
61. Joint Accreditation Committee Isct Ebmt. JACIE Welcome Guide [Internet]. 2014 [cité 15 août 2020]. Disponible sur: https://www.ebmt.org/sites/default/files/migration_legacy_files/document/JACIE_Welcome_Guide_2014.pdf
62. Chabannon C, Pamphilon D, Vermynen C, Gratwohl A, Niederwieser D, McGrath E, et al. Ten years after the first inspection of a candidate European centre, an EBMT registry analysis suggests that clinical outcome is improved when hematopoietic SCT is performed in a JACIE accredited program. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. janv 2012 [cité 31 août 2020];47(1):15-7. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/bmt201132>
63. Gratwohl A, Brand R, McGrath E, Biezen A van, Sureda A, Ljungman P, et al. Use of the quality management system "JACIE" and outcome after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* [Internet]. mai 2014 [cité 31 août 2020];99(5):908. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4008105/>
64. European Society for Blood and Marrow Transplantation. FACT-JACIE 7th Editions Standards. 2018.
65. Catherine Boccaccio, Hélène Esperou, Hélène Rouard, Cécile Pautas, Marie Robin, Sébastien Maury, et al. Le programme JACIE (Joint Accreditation Committee of ISCT-Europe and EBMT). *Pourquoi ? Pourquoi ? Hématologie*. 7 avr 2008;14(1):48-55.
66. SFGM-TC. Guide des indicateurs qualités proposés dans le processus de greffe de cellules souches hématopoïétiques [Internet]. 2015 [cité 12 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.sfgm-tc.com/images/documents/GuideindicateursSFGMJACIEVF20151.pdf>
67. République française. Arrêté du 3 avril 2009 relatif au contenu du document d'évaluation des activités de greffes d'organes et de greffes de cellules hématopoïétiques [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2009/4/3/SASH0908415A/jo/texte>

68. Ministère des solidarités et de la santé. Plan 2017-2021 pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques [Internet]. 2017 [cité 12 avr 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_2017-2021_pour_la_greffe_de_cellules_souches_hematopoiétiques.pdf
69. JACIE. List of accredited centres updates 21 august 2020 [Internet]. 2020 [cité 31 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ebmt.org/jacie-accredited-centres>
70. Pharmacie des Hôpitaux de Genève. Extravasation de chimiothérapies : procédure de prise en charge [Internet]. 2019 [cité 29 janv 2020]. Disponible sur: <https://pharmacie.hug.ch/>
71. Rohrbach P, Vallance C, Loboda C. Extravasation de cytotoxiques. Version 16 [Internet]. Réseau Oncolor; 2019 [cité 29 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.oncolor.org/>
72. Boulanger J, Gosselin C, Almanric K, Dufour A, Fortier S, Genest M-E, et al. Guide de prise en charge de l'extravasation des agents antinéoplasiques: mise à jour. Québec, Qc: Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS); 2019. 70 p.
73. Ministère des solidarités et de la santé. Déchets d'activité de soins à risques - Comment les éliminer? [Internet]. 2009 [cité 27 janv 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_Dasri_BD.pdf
74. Ministère des solidarités et de la santé. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. Base de données publique des médicaments. 2020 [cité 10 juill 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
75. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Monographies. In: Anticancéreux : utilisation pratique. 7ème. 2013. p. 190-191 ; 195-197 ; 206-209 ; 227-229 ; 230-233 ; 241-242 ; 253-255 ; 274-277 ; 323-325 ; 331-336 ; 385-387 ; 406-407 ; 420-6. (Dossier du CNHIM; vol. 34).

ANNEXES

Annexe 1 : Pose d'une chimiothérapie dans le service des Maladies du Sang

	CHU/SOINS/POLE MEDECINES SPECIALISEES ET INTENSIVES/Maladies du sang	DO-2160
	Pose d'une chimiothérapie dans le service des Maladies du Sang	Version 1
		22/09/2015
		Page 1 sur 2

1. OBJECTIF et DOMAINE D'APPLICATION

Décrire les étapes de réalisation de l'administration d'un traitement par chimiothérapie et identifier les méthodes de sécurisation de l'acte.

La pose de traitement de chimiothérapie est réalisée en utilisant les équipements de protection individuels adéquats (gants)

Les étapes identifiées par un fond coloré sur le processus font l'objet d'une traçabilité sur la check-list associée. La traçabilité a pour but de valider la réalisation de façon conforme de l'étape concernée (il n'est pas utile de noter sur la check-list un résultat ou une heure)

La traçabilité se fait en notant les initiales du professionnel (ou des professionnels en cas de contrôle croisé) en face de l'étape réalisée. Quand deux professionnels doivent valider l'étape, l'IDE en charge du patient coche dans la colonne « check1 », la deuxième IDE dans la colonne « check2 ».

2. DESTINATAIRES POUR APPLICATION

Equipe paramédicale du service « Maladies du Sang »

3. DOCUMENTS LIES

- FO-1245 - Check-list « contrôle et administration d'une chimiothérapie »
- DO-2146 - Réalisation du bilan Entrées-Sorties
- DO-0782 - Précautions standards
- DO-0308 - Annexe 1 : Précautions standards
- DO-0529 - Cathéter veineux périphérique
- DO-0904 - Les déchets à risque infectieux
- BP-0049 - Identitovigilance : les principes généraux de l'utilisation d'un bracelet

4. REFERENCES

Néant

5. DEFINITIONS et ABBREVIATIONS

IDE : Infirmier Diplômé d'Etat

6. POSE D'UNE CHIMIOTHERAPIE DANS LE SERVICE DES MALADIES DU SANG : VOIR PAGE 2

7. DESCRIPTION DU PROCESSUS EN MODE DEGRADE

Néant

8. EVALUATION

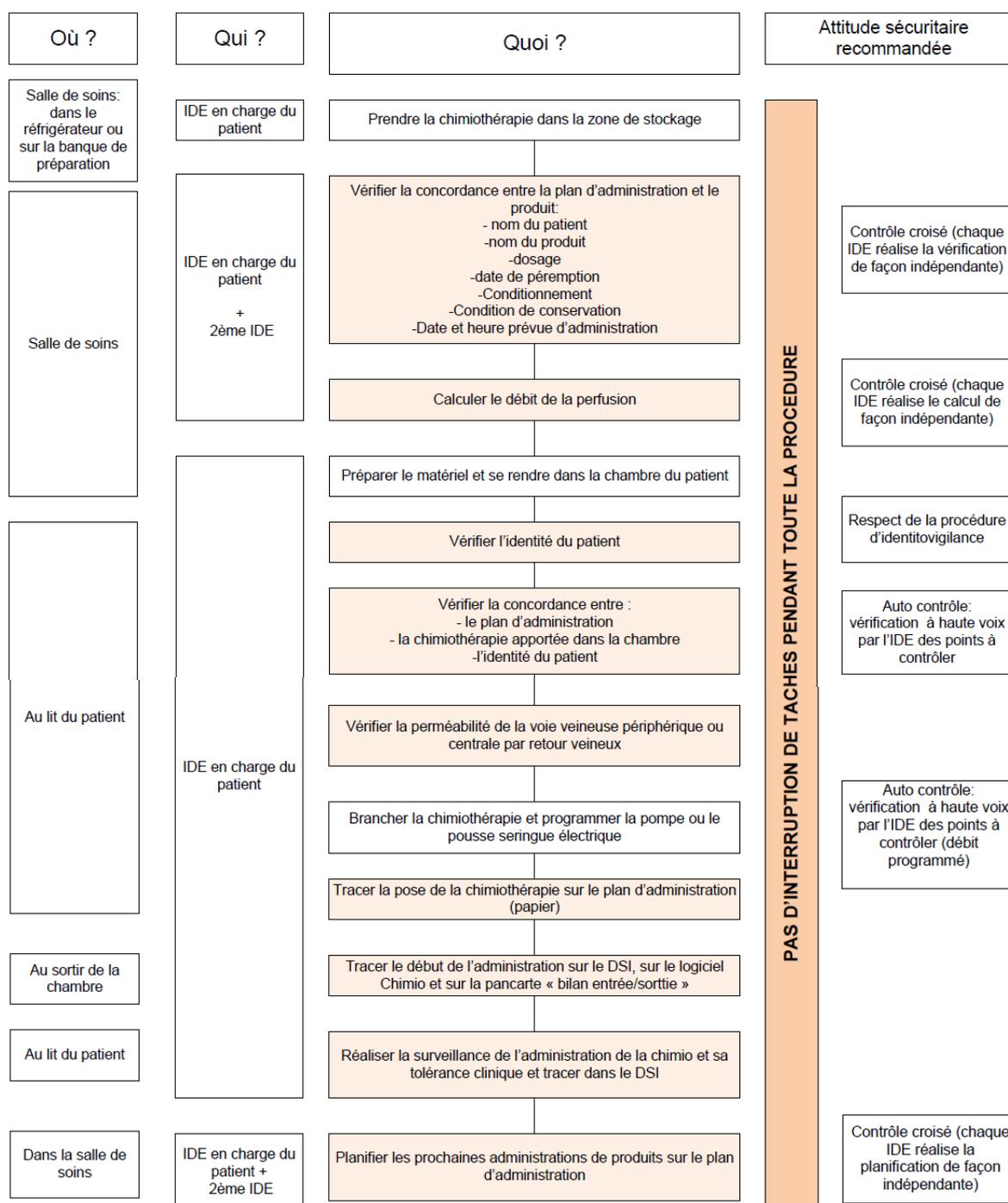
Audit de pratique

9. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

NOM Prénom	Fonction	Secteur d'activité	Rôle
	FFCS	Maladies du sang	rédacteur
	CS	Service qualité	rédacteur

Validation (Expertise)	Approbation (Responsabilité)
Nom(s) : Fonction(s) : PH directeur du programme Secteur d'activité : Maladies du Sang Signé le 06/07/2015	Nom : Fonction : PU PH chef de service Secteur d'activité : Maladies du Sang Signé le 21/07/2015
Vérification (Normes documentaires)	
Nom : Signé le 06/07/2015	Secteur d'activité : Direction de la Qualité et de la Gestion des Risques

6. POSE D'UNE CHIMIOThERAPIE DANS LE SERVICE DES MALADIES DU SANG



Annexe 2 : Check-list de contrôle d'administration d'une chimiothérapie dans le service des Maladies du Sang

	CHU/SOINS/POLE MEDECINES SPECIALISEES ET INTENSIVES/Maladies du sang
FO-1245	Version 1
Check-list de contrôle d'administration d'une chimiothérapie dans le service des Maladies du Sang	22/09/2015

1. DESTINATAIRES POUR APPLICATION : Equipe médicale et paramédicale du service des Maladies du Sang

*Coller ici
l'étiquette patient*

CHECK LIST DE CONTROLE D'ADMINISTRATION D'UNE CHIMIOTHERAPIE
(à remplir par les IDE en notant ses propres initiales dans les cases respectives lorsque l'action a été réalisée)

	Date et heure		check1		check2		check1		check2		check1		check2	
	Produit de chimiothérapie													
Dans la salle de soins	Vérification adéquation entre plan d'administration et produit													
	Nom du patient													
	Nom du produit													
	Dosage du produit													
	Date de péremption													
	Conditionnement du produit conforme													
	Condition de conservation respectée													
Date et heure prévues d'administration														
Calcul du débit de perfusion (renseigner check list et plan d'administration)														
Au lit du patient	Vérification de l'identité du patient													
	Le patient donne ses noms d'usage et de naissance, prénoms, date de naissance et vérification concordance avec bracelet d'identification													
	Vérification adéquation entre identité de prescription, du patient et du produit livré													
	Vérification perméabilité voie veineuse													
Au sortir de la chambre	Traçabilité du début d'administration													
	- sur plan d'administration (version papier)													
	Traçabilité du début d'administration													
Dans la salle de soins	- sur DSI													
	- sur logiciel "chimio"													
	- sur pancarte bilan "entrée/ sortie"													
	Planification/vérification des dates et heures de l'administration des autres produits													
Au lit du patient	Traçabilité de fin d'administration													
	- sur "chimio"													
Traçabilité de la tolérance (TC dans DSI)														

Annexe 3 : Bilan 2017-2019 des EI sur le circuit des chimiothérapies injectables dans les unités de soins

Etape du circuit	Période	Service déclarant	Résumé des faits	Type d'erreur	Causes immédiates identifiées
Réception	02/2019	Maladies du Sang	Produit conservé au froid alors qu'il doit être laissé à température ambiante	Conditions de conservation	Défaut de contrôle à réception Absence de procédure formalisée
	09/2019	Maladies du Sang	Oubli d'une seringue de cytarabine dans la glacière	Livraison non sécurisée	
	11/2019	Oncopédiatrie	Produit conservé à température ambiante alors qu'il doit être mis au froid	Conditions de conservation	
Administration	06/2017	Dermatologie	Administration de cetuximab en 21 minutes au lieu d'une heure : confusion entre le volume de la poche vide 250ml indiqué sur le plan et le volume réel 84ml indiqué sur l'étiquette	Erreur de débit d'administration	Erreur d'application de procédure Méconnaissance de procédure Défaut d'autocontrôle sur un acte
	02/2018	Maladies du Sang	Oubli d'une perfusion d'acide folinique au sein d'un protocole de méthotrexate haute dose dont le plan est édité sur 3 pages	Erreur d'omission	
	03/2018	Maladies du Sang	Oubli de 3 perfusions de MESNA au sein d'un protocole de cyclophosphamide, finalement rattrapées	Erreur d'omission	
	05/2018	Maladies du Sang	Administration d'eculizumab en 21 minutes au lieu de 45 minutes : confusion entre le volume de la poche vide 250ml indiqué sur le plan et le volume réel 120ml indiqué sur l'étiquette	Erreur de débit d'administration	
	08/2018	Maladies du Sang	Cytarabine posée sur 12h au lieu de 2h : confusion à la lecture du plan entre la durée de perfusion et l'heure de pose (H0+12h00)	Erreur de débit d'administration	
	06/2019	Oncopédiatrie	Cisplatine posée sur 3h au lieu de 6h : confusion à la lecture du plan entre la durée de perfusion et l'heure de pose (H0+3h00)	Erreur de débit d'administration	
	08/2019	Maladies du Sang	Perfusion d'amsacrine sans arrêt des perfusions contenant des ions chlorures et sans rinçage des tubulures par du Glucose 5% comme indiqué sur le plan	Erreur de technique d'administration	

Etape du circuit	Période	Service déclarant	Résumé des faits	Type d'erreur	Causes immédiates identifiées
Administration	09/2019	Maladies du Sang	Administration de cytarabine décalée de 30 minutes : protocole d'essais cliniques associant daunorubicine et cytarabine à débiter en même temps et des prélèvements de pharmacocinétique à faire ; confusion entre l'heure des prélèvements et l'heure de pose	Erreur de moment d'administration	Erreur d'application de procédure Méconnaissance de procédure Défaut d'autocontrôle sur un acte
	10/2019	Maladies du Sang	Rituximab conditionné dans une seringue de 50ml alors que le plan indique 12ml mais volume final identique : modification à la fabrication pour adaptation au pousse-seringue, incompréhension entre volume du contenant et volume final	Erreur de dose	
	10/2019	Maladies du Sang	Administration de rituximab à 220ml/h au lieu de 20ml/h	Erreur de débit d'administration	
	10/2019	Dermatologie	Perfusion de cemiplimab à 700ml/h au lieu de 100ml/h : confusion lors de la programmation de la pompe entre la dose et le volume	Erreur de débit d'administration	

Annexe 4 : Grille de conformité pour la sécurisation de l'administration des chimiothérapies injectables en Maladies du Sang – Unité Protégée

ITEMS		SUPPORT PEDAGOGIQUE	EVALUATION
ANTICANCEREUX INJECTABLES			
1. Connaissances théoriques sur les molécules des protocoles de greffe de CSH et protocoles courants : indication, consignes de manipulation, d'administration, effets indésirables et surveillance		E-learning Module n°1 (20min)	Quiz (11Q) Objectif : 75%
RECEPTION ET STOCKAGE			
2. Port de gants non stériles bleus en nitrile pour la manipulation des chimiothérapies		E-learning Module 2 (10min)	Quiz (4Q) Objectif : 100%
3. Contrôle de concordance entre les chimiothérapies injectables reçues et le bon de dispensation			
4. Stockage des chimiothérapies injectables selon leurs conditions de conservation (réfrigérateur [2°-8°] ou ambiant)			
5. Rangement nominatif selon le numéro de chambre au réfrigérateur (1 case = 1 chambre = 1 patient)			
6. Rangement des chimiothérapies injectables ambiantes dans le casier dédié			
7. Traçabilité sur la Check list des points 3, 6 et/ou 7			
LECTURE ET COMPREHENSION DU PLAN D'ADMINISTRATION CHIMIO®			
8. Produit préparé : molécule, diluant utilisé (NaCl 0,9% ou G5%), conditionnement (poche ou seringue), volume final		E-learning Module n°3 (10min)	Quiz (4Q) Objectif : 100%
9. Consignes d'administration : voie, temps de perfusion, chronologie, commentaire(s)			
POSE DE LA CHIMIOTHERAPIE			
Dans la salle de soins	10. Port de gants non stériles bleus en nitrile pour la manipulation des chimiothérapies injectables	E-learning Module n°4 (15min)	Quiz (8Q) Objectif : 100%
	11. Utilisation d'un plateau pour le transport de la chimiothérapie injectable et la préparation du matériel		
	12. Vérification de l'adéquation entre le plan d'administration et le produit à voix haute :		
	a) Données patient : nom, prénom, date de naissance, cohérence poids/taille		
	b) Chronologie : date et heure prévues d'administration		
	c) Produit : nom, dosage, date de péremption et validité du produit jusqu'à la fin de l'administration, conditionnement conforme, condition de conservation respectée		
	13. Calcul du débit de perfusion et débit calculé renseignés sur le plan d'administration papier		
14. Traçabilité sur la Check list des points 11 et 12			

POSE DE LA CHIMIOThERAPIE (suite)				
Au lit du patient	15. Identitovigilance : le patient donne ses noms d'usage et de naissance, prénoms, date de naissance et vérification de la concordance avec le bracelet		E-learning Module n°4 (15min)	Quiz (8Q) Objectif : 100%
	16. Vérification de l'adéquation entre l'identité sur le plan, le patient et le produit livré à voix haute			
	17. Vérification de la perméabilité de la voie veineuse			
	18. Traçabilité sur la Check list des points 15, 16 et 17			
	19. Retrait de la chimiothérapie injectable de son emballage scellé juste avant la pose			
	20. Purge de la tubulure avec la poche de rinçage			
	21. Branchement de la tubulure sur le robinet de la rampe au plus près du patient			
22. Programmation de la pompe et autocontrôle à voix haute avec le plan d'administration				
Dans la salle de soins	23. Planification des dates et heures de l'administration des produits suivants et traçabilité sur la Check list			
RINCAGE DE LA CHIMIOThERAPIE				
Au lit du patient	24. Maîtrise de la technique de rinçage : utilisation correcte du raccord Y		E-learning Module n°5 (2min)	
	25. Programmation du débit de perfusion du rinçage = au débit de perfusion de la chimiothérapie injectable			
	26. Programmation du volume de rinçage = 50mL			
DEPOSE DE LA CHIMIOThERAPIE				
27. Port de gants non stériles bleus en nitrile pour la manipulation des chimiothérapies injectables		E-learning Module n°6 (15min)		
28. Elimination de la chimiothérapie injectable dans son emballage de protection et des gants dans un container DASRI « incinération » spécifique				
TRACABILITE				
29. Utilisation de la Check list de contrôle d'administration d'une chimiothérapie injectable à chaque pose		E-learning Module n°7 <i>En cours de réalisation</i>	Quiz Objectif : 100%	
30. Report du débit calculé lors de la pose sur la check list				
Au lit du patient	31. Début d'administration : inscription de l'heure et des initiales de l'IDE sur le plan d'administration papier			
Dans la salle de soins	32. Début et fin d'administration : sur le DSI, sur CHIMIO®, sur la pancarte bilan « entrée/sortie »			
33. Enregistrement de la tolérance dans le DSI				
34. Enregistrement de la traçabilité en temps réel				

PROTECTION DU PERSONNEL		
35. Connaissance de la tenue en vigueur pour la pose et la dépose des chimiothérapies	<i>En cours : Sujet traité par le Groupe de Travail sur les Cytotoxiques</i>	
GESTION D'ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES		
36. Connaissance de la conduite à tenir en cas de fuite	<i>En cours : Sujet traité par le Groupe de Travail sur les Cytotoxiques</i>	
37. Connaissance de la conduite à tenir en cas d'extravasation	E-learning Module n°8 <i>En cours de réalisation</i>	

QUESTIONNAIRE ANONYME A VISEE PEDAGOGIQUE
ETAT DES LIEUX ET FORMATION A L'ADMINISTRATION DES CHIMIOETHERAPIES INJECTABLES

PREAMBULE

❖ Depuis quand êtes-vous diplômé(e) ?

.....

❖ Depuis quand êtes-vous affecté :

- aux Maladies Du Sang ?

- à l'Unité Protégée ?

❖ Avez-vous reçu une formation spécifique en lien avec l'administration des chimiothérapies ?

OUI

NON

Si OUI

a. La formation reçue était

Théorique

Par compagnonnage

Les deux

b. La dernière formation date de :

< 1 an

entre 1 et 5 ans

> 5 ans

c. Sur quels thématiques portai(en)t la (les) formation(s) ?

Cytotoxiques courants (indication, effets secondaires, conservation, surveillance)

Règles d'habillage et de protection

Logiciel CHIMIO, lecture et compréhension du plan d'administration

Pratique d'administration (pose, rinçage, ablation)

Conduite à tenir en cas d'exposition (fuite d'une poche ou seringue)

Gestion des déchets cytotoxiques

Conduite à tenir en cas d'extravasation d'un cytotoxique

❖ Souhaiteriez-vous avoir un rappel sur une des thématiques listée ci-dessus ?

Cytotoxiques courants (indication, effets secondaires, conservation, surveillance)

Règles d'habillage et de protection

Logiciel CHIMIO, lecture et compréhension du plan d'administration

Pratique d'administration (pose, rinçage, ablation)

Conduite à tenir en cas d'exposition (fuite d'une poche ou seringue)

Gestion des déchets cytotoxiques

Conduite à tenir en cas d'extravasation d'un cytotoxique

Autre :

QUESTIONS

1. Le flush est un effet inhabituel lié à l'administration de carmustine (BICNU®) qui nécessite d'appeler le médecin immédiatement.

VRAI FAUX

2. L'administration de cyclophosphamide à forte dose (> 3g/m²) nécessite la prescription de MESNA du fait d'une toxicité vésicale.

VRAI FAUX

3. Toute réaction faisant suite à l'administration d'asparaginase doit être communiquée au médecin.

VRAI FAUX

4. La vincristine a pour effets secondaires des neuropathies périphériques à type de paresthésies et des diarrhées.

VRAI FAUX

5. L'administration de méthotrexate haute dose nécessite : un pH urinaire alcalin uniquement en début d'administration, la prescription d'un protocole d'acide folinique et une méthotrexatémie pour suivre son élimination.

VRAI FAUX

6. Une détermination de la carte de groupe doit être faite avant la 1^{ère} injection de daratumumab.

VRAI FAUX

7. Suite à une ponction lombaire et à l'administration de la chimiothérapie par voie intrathécale par le médecin, quel événement indésirable peut survenir ? Quels sont les signes ?

.....
.....

8. Lors de la pose et de la dépose d'une chimiothérapie, que vous semble-t-il nécessaire de porter ?

- une surblouse
- une paire de gants en nitrile
- une paire de gants en nitrile et un masque
- une paire de gants en nitrile et des lunettes
- tous les éléments cités dans les propositions précédentes

9. Vous utilisez la check list de contrôle d'administration d'une chimiothérapie :

Toujours Souvent Rarement Jamais

10. Connaissez-vous la conduite à tenir en cas de fuite d'une poche ou seringue d'anticancéreux ?

OUI NON

Si OUI, que faites-vous ?

.....
.....
.....

11. Vous suspectez une extravasation chez votre patient, que faites-vous ?

.....
.....
.....

CAS PRATIQUES

Cas n°1 « Mme BLA Car est hospitalisée pour une autogreffe de cellules souches prévue le 26/02/20. A J-2, la patiente reçoit sa chimiothérapie de conditionnement. »

1. Il est 10h30, vous recevez la poche de MELPHALAN :
 - Vous la manipulez avec des gants en vinyle non stériles
 - Vous vérifiez la poche reçue avec le bon de dispensation
 - Vous la stockez au réfrigérateur en attendant de pouvoir la poser
 - C'est un produit stable, il n'y a pas d'urgence à la poser
 - La pose de la poche est prioritaire, il ne vous reste qu'une heure avant la limite de péremption
 2. Vous vérifiez l'adéquation entre le plan et la poche reçue :
 - Dans la salle de soins
 - Dans la chambre de la patiente
 - Le nom du produit et le dosage concordent
 - La poche protégée par un Opabag® est à température ambiante, les conditions de conservation sont respectées
 - L'identité de la patiente concorde
 3. A la lecture du plan, vous comprenez que :
 - La perfusion est à passer sur 30 minutes
 - La perfusion est à passer sur 10h30
 - Le débit de perfusion est de 200ml/h
 - Le débit de perfusion est de 100ml/h
 - Le débit de perfusion est de 676ml/h
 4. En fin de perfusion, la patiente sonne :
 - L'administration est terminée, vous éteignez la pompe et débranchez la ligne de perfusion
 - Vous lancez un rinçage en augmentant le débit à 300ml/h
 - La poche de rinçage est une poche de NaCl 0,9%
 - La poche de rinçage est une poche de Glucose 5%
 - Le rinçage permet d'administrer la totalité de la chimiothérapie
-

Cas n°2 « Mme VIO Isa est hospitalisée pour une allogreffe de cellules souches prévue le 22/03/20. »

1. Concernant le protocole de conditionnement :
 - Il n'y a pas d'hydratation prescrite mais ce n'est pas grave, vous avez conseillé au patient de boire beaucoup d'eau
 - A J-6, après la pose de la poche de fludarabine, vous planifiez au crayon de bois l'heure théorique des prochaines administrations
 - 1h après la pose de fludarabine, la patiente se sent légèrement nauséux, vous lui donnerez un antiémétique si les nausées s'aggravent
 - 1h après la pose de fludarabine, la patiente se sent légèrement nauséux, vous lui donnez immédiatement un antiémétique selon le protocole prescrit
 - A J-3, l'administration de thymoglobuline ne nécessite pas de surveillance particulière

2. A J-4, vous rentrez dans la chambre de la patiente pour poser la poche de fludarabine :
 - Vous demandez à la patiente son nom, prénom et date de naissance
 - Vous n'avez pas besoin de vérifier l'adéquation entre l'identité sur le plan, la poche et la patiente
 - Vous purgez la ligne de perfusion avec la poche de chimiothérapie
 - Vous purgez la ligne de perfusion avec la poche de rinçage
 - Vous branchez la tubulure sur un des robinets de la rampe, cela n'a pas d'importance

3. A J-4, la poche de fludarabine a été posée à 12h00 et vous devez poser la poche de busulfan :
 - En théorie, la poche de busulfan doit être posée à 13h00
 - Le volume final de la poche de busulfan est de 500mL
 - Le volume final de la poche de busulfan est de 404mL
 - Au lit du patient, vous reportez le calcul du débit sur la Check list, soit $\sqrt{250}$
 - Une prescription d'anticonvulsivant doit être associée à l'administration de busulfan

4. Le rinçage de la poche de busulfan est terminé :
 - La poche est vide donc vous pouvez la manipuler à mains nues sans risque
 - Vous déconnectez la perfusion et vous emballez la poche dans son emballage
 - Vous la jetez dans la poubelle de la chambre de la patiente
 - Vous la jetez dans la poubelle des déchets ménagers du service
 - Vous la jetez dans un container DASRI dans la salle de décontamination

Concernant les plans d'administration CHIMIO®

- ❖ Quels protocoles vous posent problème (compréhension, planification horaire, concordance avec les autres supports...) ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Commentaires :

« MERCI POUR VOTRE PARTICIPATION ! »



Cas n°1 : Mme BLA Car

Plan d'administration

Page : 1/1

- C.H.U. ANGERS -	Auto Melphalan 200	MALADIES DU SANG UNITE HAR UF : 1093
BLA CAR Nom naiss. : Femme née le : 01/05/1960 (59 ans 9 mois) I.E.P. : (sans) Dossier : CH6347	Poids (en kg) : 62,00 Taille (en cm) : 170 Surf. corp. (m ²) : 1,72 Créat. (µmol/L) :	Cycle 1 Jour -2 = 24/02/2020 Prescrit le : 04/02/2020 OK Adm : DR HEMATO Inclusion par : Dr DR HEMATO V. Phar :

D.C.I. / Produit	J-2						
	24/02/20						
MELPHALAN (MELPHALAN) <small>SODIUM CHLORURE 0,9% 100ML FREEFLEX-PLUS POCHE SANS PVC INJ en PF sur 0h30 - début à H0 + 10h30</small>	344 mg X						

Fin de traitement le 24/02/2020 / Intercure J1 / / (fin de l'inclusion en cours)

Melphalan	200 mg/m ² réduc. : 0% J-2
-----------	---------------------------------------

N° Ordo. : 245 362

Pharmacie - C.H.U. ANGERS -	
MELPHALAN 344 mg	
MELPHALAN	
NaCl 0,9 % QSP 100,00 ml	
Perfusion	
BLA COR	
né(e) le 01/05/1960 - IPP : CH6348	
N° Ordo. : 245 362	
1093 - HARVEY	Admin. le 24/02/2020
à T° ambiante	Prép. le : 24/02/2020
Abri Lumière	Stabilité : 2 Heures
A utiliser avant le 24/02/20 à 11h30	
Liste 1 : respecter les doses prescrites	

Bon de dispensation

Page 1/1

MALADIES DU SANG UNITE HARVEY(1093)					
BLA COR (Dossier : CH6348 ; N° : 14055 ; né(e) le : 01/05/1960)					
DCI	Dose	Cy. Jo.	N° ordo	Administration le	Conservation
Melphalan	344,00 mg	C1J-2	245362	24/02/2020 à 10:30	temp. ambiante , Abri lumière

Cas n°2 : Mme VIO Isa

Plan d'administration

Page : 1/1

- C.H.U. ANGERS -	Allo Fluda (150 mg/m²) Busulfan (6,4 mg/kg) once daily hors essai	MALADIES DU SANG UNITE HAR UF : 1093
VIO ISA Nom naiss. : Femme née le : 12/03/1955 (64 ans 10 mois) I.E.P. : (sans) Dossier : CH6346	Poids (en kg) : 63,00 Taille (en cm) : 165 Surf. corp. (m ²) : 1,69 Créat. (μmol/L) :	Cycle 1 Jour -6 = 16/03/2020 Prescrit le : 05/02/2020 OK Adm : DR HEMATO Inclusion par : Dr DR HEMATO V. Phar :

D.C.I. / Produit	J-6	J-5	J-4	J-3	J-2	J-1		
	16/03/20	17/03/20	18/03/20	19/03/20	20/03/20	21/03/20		
FLUDARABINE (FLUDARABINE) <small>SODIUM CHLORURE 0,9% 100ML FREEFLEX-PLUS POCHE SANS PVC INJ en PF sur 0h30 - début à H0</small>	51 mg X	51 mg X	51 mg X	51 mg X	51 mg X			
thymoglobuline 25mg pdre pr sol inj fl <small>en PF sur 8h00 - début à H0</small>				31.5 mg X				
thymoglobuline 25mg pdre pr sol inj fl <small>en PF sur 8h00 - début à H0</small>						157.5 mg X		
thymoglobuline 25mg pdre pr sol inj fl <small>en PF sur 8h00 - début à H0</small>					126 mg X			
BUSULFAN (BUSULFAN) <small>SODIUM CHLORURE 0,9% 500ML FREEFLEX-PLUS POCHE SANS PVC INJ en PF sur 2h00 - début à H0 + 1h00</small>			202 mg X	202 mg X				

N° Ordo. : 245 363

Pharmacie - C.H.U. ANGERS -	
FLUDARABINE 51 mg	
FLUDARABINE NaCl 0,9 % QSP 100,00 ml	
Perfusion	
VIO ISA	
né(e) le 12/03/1955 - IPP : CH6346	
N° Ordo. : 245 363	
1093 - HARVEY	Admin. le 18/03/2020
à 4° C	Prép. le : 18/03/2020
	Stabilité : 7 Jours
A utiliser avant le 25/03/20 à 10h00	
Liste 1 : respecter les doses prescrites	

N° Ordo. : 245 364

Pharmacie - C.H.U. ANGERS -	
BUSULFAN 202 mg	
BUSULFAN NaCl 0,9 % QSP 404,00 ml	
Perfusion	
VIO ISA	
né(e) le 12/03/1955 - IPP : CH6346	
N° Ordo. : 245 364	
1093 - HARVEY	Admin. le 18/03/2020
à 4° C	Prép. le : 18/03/2020
	Stabilité : 19 Heures
A utiliser avant le 19/03/20 à 6h00	
Liste 1 : respecter les doses prescrites	

Annexe 6 : Questionnaire de satisfaction

QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION

Parcours TUITIZ : « Les anticancéreux injectables à l'unité protégée (Maladies du Sang) »

Suite à la mise en place des premiers modules de formation, nous sollicitons votre avis !

	Correcte	Trop courte	Trop longue
La durée de chaque module (10-20min) était			

	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
Je me suis connectée facilement à la plateforme e-learning avec ma carte ou mes identifiants				
Le contenu des modules e-learning était clair				
Le contenu des modules e-learning correspondaient à mes attentes/besoins				
Les quiz étaient en adéquation avec le contenu du module				
Le format d'apprentissage et d'auto-évaluation en e-learning est un support pédagogique adapté à mes attentes/besoin				
La formation e-learning est un complément théorique indispensable à la formation pratique par compagnonnage				
Si j'avais eu cette formation en arrivant en Maladies du Sang, je me serai senti plus à l'aise à ma prise de poste				
Je recommanderai cette formation à un nouvel arrivant en Maladies du Sang				

MERCI POUR VOTRE PARTICIPATION !



Annexe 7 : Synthèse des traçabilités IDE sur la checklist de contrôle d'administration d'une chimiothérapie

Lieux	Etape	Critères à vérifier	Tracée	Non tracée	TOTAL
Dans la salle de soins	Généralités	Initiales IDE	39	21	60
		Date de pose	60	0	60
		Heure de pose	57	3	60
		Nom du produit	55	5	60
		Check 1	60	0	60
		Check 2	0	60	60
	Vérification adéquation entre plan d'administration et produit	Nom du patient	60	0	60
		Nom du produit	60	0	60
		Dosage du produit	60	0	60
		Date de péremption	60	0	60
		Conditionnement du produit conforme	60	0	60
		Condition de conservation respectée	60	0	60
	Calcul du débit de perfusion	Date et heure prévues d'administration	59	1	60
Renseigner le plan d'administration		2	57	59	
Checklist renseignée		55	4	59	
		Checklist cochée	6	53	59
Au lit du patient	Vérification de l'identité du patient	Le patient donne ses noms d'usage et de naissance, prénoms, date de naissance et vérification concordance avec bracelet d'identitovigilance	59	1	60
	Vérification adéquation entre identité de prescription, du patient et du produit livré		59	1	60
	Vérification de la perméabilité de la voie veineuse		59	1	60
Au sortir de la chambre	Traçabilité du début d'administration	Sur plan d'administration papier	58	2	60
		Sur DSI	29	31	60
		Sur logiciel CHIMIO	35	25	60
		Sur pancarte bilan « entrée / sortie »	38	22	60
	Planification/vérification des dates et heures de l'administration des autres produits		13	32	45
Dans la salle de soins	Traçabilité de fin d'administration	Sur logiciel CHIMIO	19	40	59
		Traçabilité de la tolérance (TC dans DSI)	9	50	59

Annexe 8 : Nouvelle version du document « Pose d'une chimiothérapie dans le service des Maladies du Sang »

	Signet_entite	<P_REF>
	RECEPTION ET POSE D'UNE CHIMIOTHERAPIE DANS LE SERVICE DES MALADIES DU SANG	Version <P_REVISION>
		<P_APPLICATION_DATE>
		Page 1 sur 2

- OBJECTIF et DOMAINE D'APPLICATION**

Décrire les étapes de réalisation de l'administration d'un traitement par chimiothérapie et identifier les méthodes de sécurisation de l'acte.

La pose de traitement de chimiothérapie est réalisée en utilisant les équipements de protection individuels adéquats (gants, lunettes, surblouse)

Les étapes identifiées par un fond coloré sur le processus font l'objet d'une traçabilité sur la check-list associée. La traçabilité a pour but de valider la réalisation de façon conforme de l'étape concernée

La traçabilité se fait en notant les initiales du professionnel en face de l'étape réalisée. Une check-list par poche de chimiothérapie. Celle-ci est initiée par l'IDE qui reçoit le produit avec différents items à compléter, puis est finalisée par l'IDE référente du patient qui administre la chimiothérapie.

- DESTINATAIRES POUR APPLICATION**

Equipe paramédicale du service « Maladies du Sang »

- DOCUMENTS LIES**

FO-1245 - Check-list « contrôle et administration d'une chimiothérapie »

DO-2146 - Réalisation du bilan Entrées-Sorties

DO-0782 - Précautions standards

DO-0308 - Annexe 1 : Précautions standards

DO-0529 - Cathéter veineux périphérique

DO-0904 - Les déchets à risque infectieux

BP-0049 - Identitovigilance : les principes généraux de l'utilisation d'un bracelet

- REFERENCES**

Néant

- DEFINITIONS et ABREVIATIONS**

IDE : infirmier Diplômé d'Etat

- RECEPTION ET POSE D'UNE CHIMIOTHERAPIE DANS LE SERVICE DES MALADIES DU SANG : VOIR PAGE 2**

- DESCRIPTION DU PROCESSUS EN MODE DEGRADE**

Néant

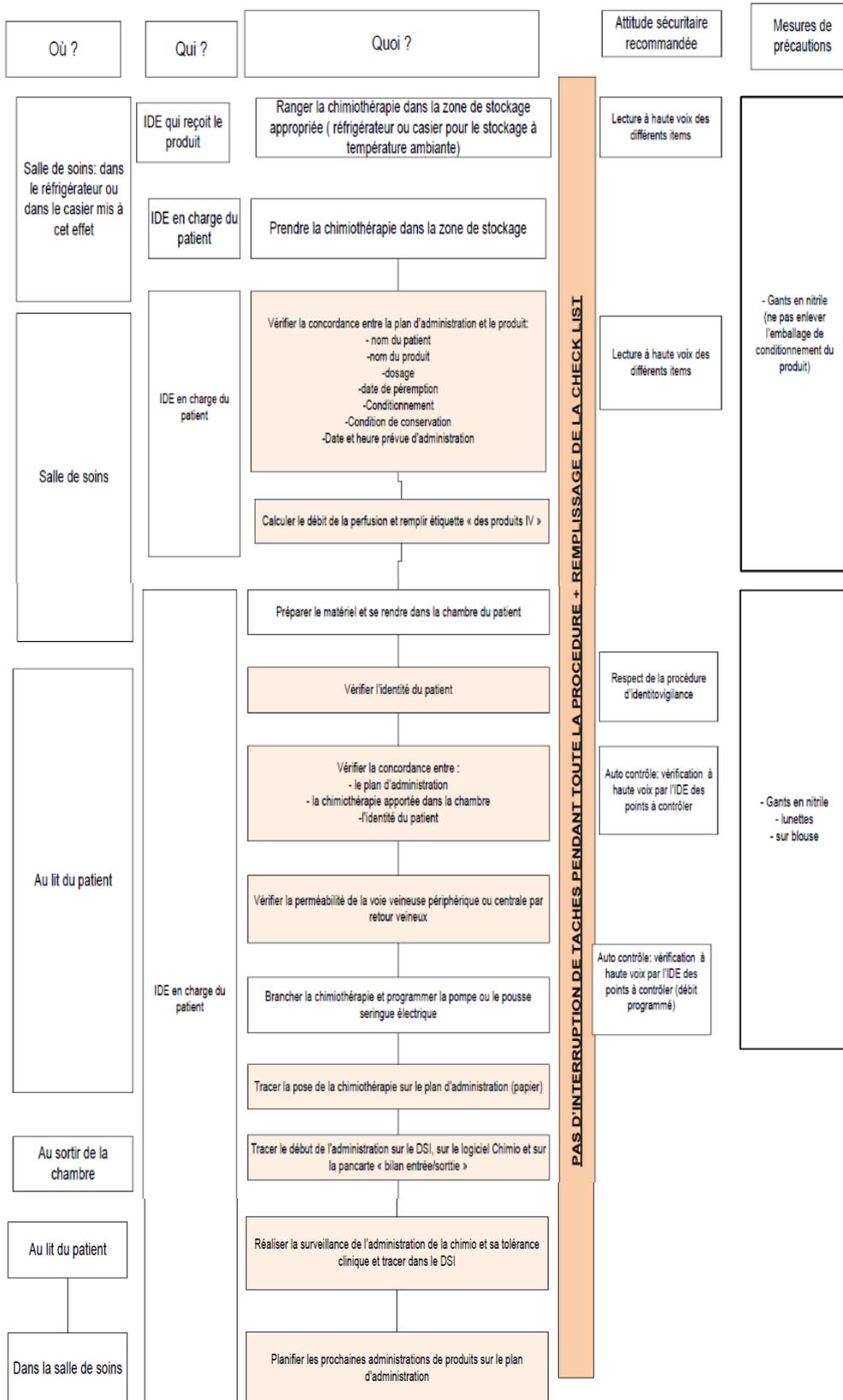
- EVALUATION**

Audit de pratique

- COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL**

NOM Prénom	Fonction	Secteur d'activité	Rôle
	CS	Maladies du sang	rédacteur
Validation (Expertise)		Approbation (Responsabilité)	
Nom : Fonction : PH directeur du programme Secteur d'activité : Maladies du Sang Visa :		Nom : Fonction : PU PH chef de service Secteur d'activité : Maladies du Sang Visa :	
Vérification (Normes documentaires)			
Nom : ACT_PARTICIPANTS_NAME_SIGN1 Signé le ACT_PARTICIPANTS_DATE_SIGN1_NOTIME		Secteur d'activité : Direction de la Qualité et de la Gestion des Risques	

6. RECEPTION ET POSE D'UNE CHIMIOThERAPIE DANS LE SERVICE DES MALADIES DU SANG



Annexe 9 : Nouvelle version du document « Check-list de contrôle d'administration d'une chimiothérapie dans le service des Maladies du Sang »

	Service des Maladies du Sang	FO-1245
	Check list de contrôle de réception et d'administration d'une chimiothérapie	Version 2
		05/08/2020

DESTINATAIRES POUR APPLICATION : Equipes médicale et paramédicale du service des Maladies du Sang

Coller ici
l'étiquette patient

CHECK LIST DE CONTROLE DE RECEPTION ET D'ADMINISTRATION D'UNE CHIMIOTHERAPIE
(à remplir par les IDE en notant ses propres initiales dans les cases respectives lorsque l'action a été réalisée)

Date et heure			
Numéro d'ordonnancier de la chimiothérapie			
		check1	check2
		(IDE qui receptionne)	(IDE qui administre)
Dans la salle de soins	Vérification adéquation entre bordereau de livraison pharmacie et produit		
	Nom du patient		
	Numéro d'ordonnancier		
	Nom du produit		
	Dosage du produit		
	Date d'administration		
	Rangement du produit : -Au réfrigérateur dans le bon casier correspondant au numéro de chambre du patient Ou - dans le casier à température ambiante en l'annotant avec une étiquette du patient.		
	Vérification adéquation entre plan d'administration et produit		
	Nom du patient		
	Nom du produit		
	Dosage du produit		
	Date de péremption		
	Conditionnement du produit conforme		
	Condition de conservation respectée		
Date et heure prévues d'administration			
Calcul du débit de perfusion (renseigner check list et plan d'administration)+ remplir étiquette « des produits IV)			
Au lit du patient	Vérification de l'identité du patient		
	Le patient donne ses noms d'usage et de naissance, prénoms, date de naissance et vérification concordance avec bracelet d'identitovigilance		
	Vérification adéquation entre identité de prescription, du patient et du produit livré		
	Vérification perméabilité voie veineuse		
Au sortir de la chambre	Traçabilité du début d'administration		
	- sur DSI		
	- sur logiciel "chimio"		
Dans la salle de soins	Planification/vérification des dates et heures de l'administration des autres produits		
	Traçabilité de fin d'administration		
Au lit du patient	- sur "chimio"		
	Traçabilité de la tolérance (TC dans DSI)		

Annexe 10 : Check-list de prise en charge d'une extravasation et son tableau

Coller l'étiquette
PATIENT

CHECK LIST – EXTRAVASATION DE CHIMIOThERAPIE

Coller l'étiquette
SERVICE



**Absence de retour veineux
Brûlure, rougeur, douleur, induration, œdème au point d'injection**



ETAPES	ACTIONS	NOTER INFORMATION DEMANDEE OU COCHER ACTION REALISEE
1 STOPPER	STOPPER la perfusion	
	Noter l'heure d'arrêt <i>NB : importance du délai +/- 6h</i>	Heure :
2 IDENTIFIER	Identifier le produit et sa toxicité avec le tableau au verso	Produit : Classe :
	Identifier la voie et le dispositif d'administration	Voie : Dispositif :
3 PREVENIR	Appeler le médecin	Médecin prévenu :
4 SE PROTEGER	Revêtir : - une blouse de protection - 2 paires de gants stériles Si risque projection : lunettes Si risque inhalation : masque	
5 ENTREPRENDRE LES PREMIERS GESTES	<ul style="list-style-type: none"> ➢ Déconnecter la perfusion du KT ➢ Aspirer le maximum de produit extravasé + 3 à 5mL de sang ➢ Retirer le dispositif veineux et laisser la zone d'extravasation à l'air libre ➢ Délimiter au crayon les contours de la zone extravasée (<u>photographier si possible</u>) ➢ Immobiliser et surélever le membre si perfusion sur VVP et œdème 	
	➢ Evaluer le volume extravasé	Volume =mL
6 LAISSER LE PATIENT A JEUN	Noter la date et l'heure de la dernière prise alimentaire	Date : Heure :
	Rechercher si le patient est sous traitement anticoagulant ou à risque hémorragique	
La suite de la prise en charge dépend des instructions médicales du médecin du service et du chirurgien plasticien		



Contact chirurgien plasticien

Heures ouvrables : 54627
Nuit et week-end : 53553

EXTRAVASATION : CLASSIFICATION DES ANTICANCEREUX SELON LEUR TOXICITE



Quel que soit la classification, tout agent extravasé à forte concentration peut être irritant !

MOLECULES VESICANTES	Anthracyclines Daunorubicine Doxorubicine Epirubicine Idarubicine	Vinca Alcaloïdes Vinblastine Vincristine Vindésine Vinflunine Vinorelbine	Amsacrine Busulfan Carmustine Catumaxomab Cisplatine (si concentration > 0,4mg/MI ou volume > 20mL) Copansilib Dacarbazine Dactinomycine	Docétaxel Fotémustine Mitomycine C Mitoxantrone Paclitaxel Paclitaxel Albumine Streptozocine Trabectédine Treosulfan
MOLECULES IRRITANTES	Arsenic trioxyde Bendamustine Blinatumomab Brentuximab Vedotin Cabazitaxel Carboplatine Cisplatine (si concentration < 0,4mg/mL) Cytarabine-liposomale	Daunorubicine-liposomale Doxorubicine-liposomale Durvalumab Elotuzumab Eribuline Etoposide Etoposide phosphate Fluorouracile	Gemtuzumab ozogamicine Ifosfamide Ipilimumab Irinotecan Irinotecan-liposomal Melphalan Nelarabine Nivolumab	Oxaliplatine Panitumumab Pentostatine Pixantrone Temozolomide Topotecan Trastuzumab emtansine
MOLECULE NON IRRITANTES	Alemtuzumab Asparaginase Atezolizumab Avelumab Azacitidine Bevacizumab Bleomycine Bortezomib Carfilzomib Cetuximab	Cladribine Clofarabine Crisantaspase Cyclophosphamide Cytarabine Daratumumab Décitabine Dinutuximab Fludarabine Gemcitabine	Inotuzumab ozogamicine Methotrexate Mitoguazone Obinutuzumab Ofatumumab Olaratumab Pegaspargase Pembrolizumab Pemetrexed Pertuzumab	Raltitrexed Ramucirumab Rituximab Romidepsine Temsirolimus Thiotepa Trastuzumab

NB : Selon les sources les avis divergent pour certaines molécules ; nous avons retenu le risque le plus élevé.

Sources :

1.Extravasation de chimiothérapie : procédure de prise en charge. Révisée le 19/07/2019. Pharmacie des Hôpitaux de Genève – <http://pharmacie.hug-ge.ch/>

2.Extravasation de cytotoxiques. Version 0-16 - 04/2019. P. Rohrbach – C. Vallance – C. Loboda. Réseau Oncolor – <http://www.oncolor.org>

3.Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Guide de prise en charge de l'extravasation des agents antinéoplasiques : mise à jour. Rédigée par Jim Boulanger, Cathy Gosselin, Karine Almanric, Annick Dufour, Sophie Fortier, Marie-Elaine Genest et Geneviève Langlois. Québec, Qc : INESSS ; 2019. 70p.

Annexe 11 : Premiers résultats du questionnaire de satisfaction

	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
Je me suis connectée facilement à la plateforme e-learning avec ma carte ou mes identifiants	7	0	0	0
Le contenu des modules e-learning était clair	4	3	0	0
Le contenu des modules e-learning correspondaient à mes attentes/besoins	3	3	1	0
Les quiz étaient en adéquation avec le contenu du module	5	2	0	0
Le format d'apprentissage et d'auto-évaluation en e-learning est un support pédagogique adapté à mes attentes/besoin	4	3	0	0
La formation e-learning est un complément théorique indispensable à la formation pratique par compagnonnage	4	3	0	0
Si j'avais eu cette formation en arrivant en Maladies du Sang, je me serai senti plus à l'aise à ma prise de poste	4	1	2	0
Je recommanderai cette formation à un nouvel arrivant en Maladies du Sang	6	1	0	0

Vu, le Président du jury,

Sylvie PLESSARD

Vu, le Directeur de thèse,

Anne LEBRETON

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénoms : CARDINAUD Maureen, Cécile, Laure

Titre de la thèse : Sécuriser l'administration des préparations de chimiothérapie injectables : outils pédagogiques destinés à l'équipe soignante de l'unité protégée d'hématologie

Résumé de la thèse :

Les chimiothérapies injectables sont des médicaments à risque pour le patient du fait d'une marge thérapeutique étroite. Elles sont également reconnues comme agents chimiques dangereux et constituent un risque pour le soignant. Des mesures de prévention, prenant en compte ces deux caractéristiques, doivent donc être mises en place lors de l'administration. Il s'agit d'une part d'assurer la sécurité du patient par le respect des bonnes pratiques d'administration pour éviter la survenue d'événements indésirables ; et d'autre part d'assurer la sécurité du soignant par la maîtrise du risque d'exposition. Ainsi, l'objectif de ce travail est d'améliorer la sécurité d'administration des chimiothérapies injectables par l'apport d'un nouvel outil support de formation initiale et continue à destination de l'équipe soignante de l'unité protégée d'hématologie du Centre Hospitalier Universitaire d'Angers. Pour y parvenir, nous avons tout d'abord réalisé un état des lieux des connaissances et des pratiques. Une grille de conformité a ensuite été construite permettant de dégager les thématiques de formation. L'état des lieux a mis en évidence des points forts et des points d'amélioration des pratiques du service et des documents qualité. L'outil de formation a pris la forme d'un e-learning. Il est composé de différents modules qui traitent des anticancéreux, de la réception, de la lecture des plans d'administration et de l'administration (pose, rinçage, dépose). De plus, une proposition d'amélioration des documents qualité relatifs à l'administration a été faite en collaboration avec la cadre. Un plan d'évaluation est en cours pour mesurer l'impact de la mise en place du e-learning à court, moyen et long terme. Les premiers retours des soignants sur cet outil sont positifs et encourageants.

**MOTS CLÉS : CHIMIOETHERAPIES, RISQUE, SECURITE, FORMATION,
E-LEARNING**

JURY

**PRÉSIDENT : Mme Sylvie PLESSARD, PU-PH de Chimie Thérapeutique
Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ASSESEURS : M Olivier DUVAL, PU-PH de Chimie Thérapeutique
Faculté de Pharmacie d'Angers**

**Mme Anne LEBRETON, Pharmacien – Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier Universitaire d'Angers
Mme Séverine SAUZE, Cadre de Santé
Centre Hospitalier Universitaire d'Angers**

Adresse de l'auteur : *maureen.cardinaud@gmail.com*