

ANNÉE 2009

N°

**MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE HOSPITALIÈRE ET DES COLLECTIVITÉS**

Soutenu devant le jury interrégional

le 15 septembre 2009

par **Clément HUBERT**

Conformément aux dispositions de l'arrêté

du 6 mai 1987 tient lieu de :

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Place des dispositifs présentés comme 'clos' au sein de l'unité de
reconstitution des cytotoxiques à la pharmacie
du Centre Hospitalier du Mans.

Président :

M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie, Nantes.

Directeur de thèse :

Mme Véronique ANNAIX, Maître de Conférences de
Biochimie Générale et Clinique, Angers.

Membres du jury : Mme Catherine NAVEAU-PLOUX,

Pharmacien Praticien Hospitalier, Le Mans.

Mme Lydie PECQUENARD, Pharmacien
Praticien Hospitalier, Chef de service, Le Mans.

Sommaire

Introduction	6
---------------------------	---

I. Première partie - Contexte particulier des médicaments anticancéreux.

A. Médicaments anticancéreux : définition, problématique et historique.	10
A.1- Définition	10
A.2- Voies d'exposition aux anticancéreux pour les manipulateurs	12
A.3- Toxicité des anticancéreux pour les manipulateurs	13
A.3-a. La toxicité aiguë.....	13
A.3-b. La toxicité retardée.....	14
A.4- Histoire de la manipulation des anticancéreux dans les hôpitaux	16
B. Contamination chimique et microbiologique	18
B.1- La contamination chimique	18
B.1-a. Sources et causes d'une contamination chimique	18
B.1-b. Notion de contamination croisée.....	21
B.1-c. Moyens de détecter et d'évaluer la contamination chimique.....	21
B.1-d. Moyens de se protéger de la contamination chimique	23
B.2- La contamination microbiologique	24
C. Aspects financiers	25

II. Deuxième partie - Pharmacotechnie : les moyens utilisés.

A. Les hottes à flux d'air laminaire vertical.....	28
B. Les isolateurs.....	32
C. Comparaison des hottes à flux d'air laminaire et des isolateurs	34
C.1- Délai de disponibilité	34
C.2- Contamination chimique de la zone de travail	35
C.3- Ergonomie de travail.....	35
C.4- Contrôles à effectuer	36
C.4-a. Contrôles communs aux hottes et aux isolateurs	36
C.4-b. Contrôles spécifiques	41
C.5- Aspect financier	43

III. Troisième partie - Dispositifs présentés comme 'clos' pour la préparation des anticancéreux.

A. Définition	45
B. Contexte réglementaire.....	48
C. Dispositifs commercialisés	50

C.1-	Les perforateurs sécurisés équipés d'un filtre	50
C.2-	Les dispositifs sécurisés se solidarisant avec le flacon de médicament.....	53
C.2-a.	Le système PHASEAL®	53
C.2-b.	Le système TEVADAPTOR®	57
C.2-c.	Le système ALARIS®	58
C.3-	Comparaison des coûts d'achat	60
D.	Place de ces dispositifs médicaux : enquête de pratiques	62
D.1-	Objectifs	62
D.2-	Matériel et méthodes.....	62
D.3-	Résultats	64
D.4-	Discussion	65
D.5-	Conclusion de cette enquête.....	66
E.	Evaluation de la manipulation des systèmes ‘clos’	67
E.1-	Objectifs	67
E.2-	Matériel et méthodes.....	67
E.3-	Résultats	68
E.4-	Discussion	71
E.5-	Conclusion de cette évaluation.....	73
IV. Quatrième partie - Applications retenues au Centre Hospitalier du Mans.		
A.	Evaluation financière pour le Centre Hospitalier du Mans	75
A.1-	Activité de l'Unité de Reconstitution des Chimiothérapies	75
A.2-	Estimation financière	75
A.2-a.	Cas d'une utilisation systématique.....	76
A.2-b.	Cas d'une utilisation conjointe des perforateurs sécurisés et des systèmes clos	78
A.2-c.	Cas d'une utilisation des systèmes clos uniquement pour les anticorps monoclonaux et uniquement pour les indications ‘hors cancérologie’	79
B.	Attitude retenue au Centre Hospitalier du Mans	80
B.1-	Prévention des piqûres accidentnelles.	80
B.2-	Prévention des contaminations croisées.....	81
B.3-	Cas de la procédure dégradée.	82
B.3-a.	Le matériel de ventilation fonctionne	82
B.3-b.	Le matériel de ventilation ne fonctionne pas	83
B.4-	Cas des astreintes.....	83
B.5-	Conclusion.....	84
Conclusion.....		84
Annexes.....		86

Table des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

BH : Bilan Hépatique

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

CHM : Centre Hospitalier du Mans

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CLHP-UV : Chromatographie Liquide à Haute Performance couplée à une détection aux UltraViolets

CNHIM : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament

CPG-SM : Chromatographie en Phase Gazeuse couplée à la Spectrométrie de Masse

DASRI : Déchet d'Activité de Soins à Risque Infectieux

DGOP : Société allemande de pharmacie oncologique (*Deutschen Gesellschaft für Onkologische Pharmazie*)

DPTE : Double Porte de Transfert Etanche

ESOP : Société européenne de pharmacie oncologique (*European Society of Oncology Pharmacy*)

GERES : Groupe d'Etude sur le Risque d'Exposition des Soignants

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

HEPA : Haute Efficacité pour les Particules de l'Air (*High Efficiency Particulate Air*)

HFAL : Hotte à Flux d'Air Laminaire

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

ISOPP : Société Internationale des Praticiens en Pharmacie Oncologique (*International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*)

MPPS : Taille des particules les plus pénétrantes (*Most Penetrating Particule Size*)

NFS : Numération Formule Sanguine

NIOSH : Institut national pour la sécurité et la santé professionnelles (*National Institute for Occupational Safety and Health*)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PSC : Poste de Sécurité Cytotoxique

PSM : Poste de Sécurité Microbiologique

PSPH : Participant au Service Public Hospitalier

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

SMIC : Salaire Minimum de Croissance

TAA ou T2A : Tarification A l'Activité

TTC : Toutes Taxes Comprises

UFC : Unité Formant Colonie

UFR : Unité de Formation et de Recherche

ULPA : Ultra haute efficacité pour les particules de l'air (*Ultra Low Penetration Air*)

URC : Unité de Reconstitution des Chimiothérapies

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

Table des figures et tableaux

Figure 1 : Schéma d'un PSM de type II.	30
Figure 2 : Classification des Postes de Sécurité Microbiologique.	31
Figure 3 : Isolateur à parois rigides et en surpression (20).	33
Figure 4 : Perforateur sécurisé de Codan (28).	50
Figure 5 : Perforateur sécurisé de B-Braun (29).	51
Figure 6 : Dispositif SECURMIX®	52
Figure 7 : Connecteur sécurisé SPIROS® (31).	52
Figure 8 : Connecteur sécurisé TEXIUM® (32).	52
Figure 9 : Injecteur du système PHASEAL® (33).	54
Figure 10 : Protecteurs du système PHASEAL® (33).	54
Figure 11 : Perfuseur du système PHASEAL® (33).	55
Figure 12 : Injection d'un médicament conditionné en seringue pour intraveineuse directe (33).	56
Figure 13 : Eléments du système TEVADAPTOR® (37).	57
Figure 14 : Système ALARIS® (41).	59

Tableau 1 : Efficacité minimale des filtres HEPA et ULPA pour les tailles des particules les plus pénétrantes (MPPS) selon la norme EN 1822.	37
Tableau 2 : Caractéristiques particulières des différentes zones d'atmosphère contrôlée (8).	39
Tableau 3 : Niveaux maximums acceptables de contamination microbiologique pour les différents contrôles (8, 12, 25).	41
Tableau 4 : Résumé des dispositifs médicaux équipés d'un filtre et des connecteurs cités.	53
Tableau 5 : Résumé des dispositifs médicaux se solidarisant définitivement avec le flacon de médicament.	60
Tableau 6 : Prix non négociés (hors taxes) des dispositifs médicaux présentés comme 'clos'.	61
Tableau 7 : Résultats de l'évaluation pour la sécurité d'utilisation des dispositifs médicaux.	69
Tableau 8 : Résultats de l'évaluation pour la manipulation des dispositifs médicaux.	70
Tableau 9 : Récapitulatif des surcoûts dûs à une utilisation systématique des dispositifs 'clos'.	76
Tableau 10 : Comparatif des surcoûts annuels pour une utilisation des systèmes clos pour les anticorps monoclonaux et des perforateurs sécurisés pour les autres médicaments.	78
Tableau 11 : Comparaison des coûts annuels des systèmes clos dans le cas d'une utilisation limitée au 'hors cancérologie'.	79

Introduction

En France, 320 000 personnes sont traitées pour un cancer chaque année. C'est un chiffre qui a doublé en 30 ans alors que, parallèlement, le risque de mortalité due à un cancer a été divisé par 4 sur la même période (1). Cette évolution est due à l'augmentation des connaissances médicales et scientifiques sur la naissance d'un cancer, mais aussi à l'amélioration des techniques diagnostiques et thérapeutiques. Le traitement repose généralement sur l'association de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie.

Si les médicaments anticancéreux permettent de traiter de nombreux patients, leur manipulation et leur constante évolution sont un défi pour les établissements de santé, indépendamment des coûts souvent très élevés. En effet, ces médicaments sont toxiques : il est donc nécessaire de protéger les manipulateurs. La préparation des chimiothérapies est réalisée au sein des pharmacies des établissements de santé, dans des unités spécifiques équipées pour protéger le personnel.

Des dispositifs médicaux sont apparus sur le marché pour encore réduire l'exposition des professionnels de santé en contact avec ces produits : manutentionnaires, préparateurs en pharmacie, pharmaciens, aide-soignants, infirmiers, médecins...

Dans le cadre du remplacement de la hotte à flux d'air laminaire par un isolateur, nous avons souhaité réfléchir à nos habitudes de travail et étudier la pertinence d'utiliser ces dispositifs pour la reconstitution des anticancéreux. C'est le thème du travail présenté. La sécurisation de l'administration, pour protéger les infirmiers, a déjà été étudiée en 2007.

Dans les deux premières parties, nous verrons ce que sont les médicaments anticancéreux et mettrons en évidence les problèmes liés à leur manipulation puis les moyens utilisés pour y remédier. Dans les deux autres parties, nous traiterons des dispositifs médicaux pour la manipulation des anticancéreux présentés comme clos et terminerons par les décisions prises au Centre Hospitalier du Mans.

I. Première partie :

Contexte particulier des médicaments anticancéreux.

A. Médicaments anticancéreux : définition, problématique et historique

A.1- Définition

Les médicaments anticancéreux sont regroupés dans la classification internationale « Anatomique, Thérapeutique et Chimique » (ATC) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sous le terme plus large « antinéoplasiques et immunomodulateurs » (2). Ce regroupement des antinéoplasiques est divisé en 6 groupes pharmacothérapeutiques : les cytotoxiques, l'hormonothérapie, les modificateurs de la réponse immunitaire, les anticorps monoclonaux, les autres antinéoplasiques et les antimitotiques locaux (3). Il est possible de retrouver certaines molécules dans plusieurs groupes.

Comme tous les médicaments, et les substances chimiques en général, les anticancéreux sont toxiques à partir d'une certaine dose. La particularité de cette famille de médicaments est que son seuil de toxicité est extrêmement bas. Effectivement, les médicaments cytotoxiques sont, par définition et littéralement, « toxiques pour la cellule ». Lors des études pré-cliniques, toutes les molécules composant cette famille ont montré au moins un pouvoir mutagène, cancérogène ou tératogène. Ce sont d'ailleurs ces propriétés qui sont utilisées en oncologie et qui leur confèrent leur pouvoir « anticancéreux », *via* leur action sur le cycle cellulaire.

Les médicaments anticancéreux ont des mécanismes d'action divers, ce qui fait qu'ils sont régulièrement associés lors de traitements par chimiothérapie. On retrouve principalement (1) :

- les médicaments alkylants : ils agissent en ajoutant un groupement alkyle sur les bases puriques et pyrimidiques de l'ADN, induisant la mort cellulaire. On retrouve dans cette catégorie les moutardes azotées (exemple : cyclophosphamide), les nitroso-urées (carmustine...) ou les sels de platine (cisplatine...) ;

- les médicaments induisant ou stabilisant des coupures d'ADN : ce groupe est composé des inhibiteurs des ADN-topoisomérases I (ex. : irinotécan) et II (anthracyclines, mitoxantrone...). Ces enzymes sont responsables du niveau de super-enroulement de l'ADN. Le fait de stabiliser les coupures transitoires simple brin dans l'ADN dans le premier cas ou de stabiliser le complexe de clivage dans le second cas est ressenti comme une agression létale par la cellule, entraînant l'apoptose ;
- les antimétabolites, répartis en 3 catégories : les antagonistes foliniques (exemple : méthotrexate), les antagonistes puriques (6-mercaptopurine, cladribine...) et les antagonistes pyrimidiques (5-fluorouracile...). Ce sont des analogues structuraux de molécules indispensables à la synthèse des acides nucléiques. Ils agissent en se substituant à ces molécules physiologiques, entraînant un arrêt de la synthèse de l'acide nucléique ou l'inhibition d'une enzyme nécessaire à cette synthèse ;
- les poisons du fuseau mitotique : on trouve dans cette famille les inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline (vinca-alcaloïdes, exemple : vinblastine) et les inhibiteurs de la dépolymérisation de la tubuline (taxanes, exemple : paclitaxel) ;
- les inhibiteurs de tyrosine-kinase (exemple : imatinib) : les tyrosine-kinases sont des enzymes couplées à un récepteur transmembranaire. L'inhibition de cette enzyme entraîne indirectement une inefficacité de ce récepteur. Il existe plusieurs sous-types de tyrosine-kinases, il y a donc plusieurs inhibiteurs dont l'indication thérapeutique change suivant la répartition physiologique des sous-types d'enzyme ;
- les anticorps monoclonaux (exemple : rituximab), qui sont dirigés contre un récepteur ou une interleukine spécifique ;
- les médicaments d'hormonothérapie (exemple : tamoxifène), qui agissent en interférant avec les stéroïdes physiologiques (inhibition de leur synthèse, antagonisme...) ;

- les médicaments radiopharmaceutiques, qui sont des émetteurs β et agissent en irradiant les cellules autour d'eux (iode-131 (^{131}I) par exemple). Ces médicaments peuvent éventuellement être couplés à un anticorps monoclonal (exemple : ibritumomab tiuxétan-yttrium-90 (^{90}Y)).

D'autres familles d'anticancéreux existent, mais elles regroupent beaucoup moins de molécules. On retrouve, par exemple, les inhibiteurs du protéasome (le seul représentant actuellement est le bortézomib), les inhibiteurs de la protéine mTOR (le temsirolimus est, pour l'heure, le seul principe actif de cette famille utilisé en cancérologie) ou encore les molécules de thérapie photodynamique (porfimère, méthylaminolévulinate et méthoxsalène).

Il existe d'autres médicaments qui ne sont pas des anticancéreux mais qui sont également considérés comme des substances dangereuses. L'institut américain pour la sécurité et la santé professionnelles (NIOSH) a publié en 2004 un document spécifique aux médicaments dangereux (4). Cet organisme considère comme dangereux tout médicament comportant au moins l'une des six caractéristiques suivantes :

- cancérigène,
- tératogène,
- génotoxique,
- toxique pour la reproduction,
- toxique pour un organe à faible dose,
- proche d'une molécule ayant l'une de ces caractéristiques.

La liste des médicaments considérés comme dangereux est présentée en annexe 1. Outre les anticancéreux, on retrouve des anti-infectieux, des immunosuppresseurs ou encore un vaccin.

A.2- Voies d'exposition aux anticancéreux pour les manipulateurs

Les différentes voies d'introduction des substances dangereuses dans l'organisme sont :

- la voie cutanée, par passage transcutané passif (manuportage...) ou actif (piqûre accidentelle...) du principe actif ;
- la voie respiratoire, par inhalation des aérosols ou des vapeurs toxiques ;
- la voie digestive, par absorption accidentelle du principe actif.

Avec le développement des hottes à flux d'air laminaire et des isolateurs, le risque d'inhalation des médicaments anticancéreux a fortement diminué. Aujourd'hui, la principale cause d'exposition aux anticancéreux reste la contamination des mains et des avant-bras, car elle peut entraîner une résorption cutanée voire digestive si les mains sont portées à la bouche. C'est pourquoi le port des gants et des blouses à manches longues est obligatoire, de même qu'il est interdit de manger ou de boire dans ces zones de travail.

A.3- Toxicité des anticancéreux pour les manipulateurs

Dans le domaine des anticancéreux, on définit principalement deux types de toxicités pour le manipulateur : la toxicité aiguë et la toxicité chronique. La toxicité aiguë ou immédiate est secondaire à une exposition ponctuelle et plus ou moins massive à un principe actif. La toxicité chronique ou retardée est la conséquence d'une exposition prolongée ou répétée à un principe actif, ou à une succession de micro-absorptions (1).

A.3-a. La toxicité aiguë

La toxicité immédiate se manifeste lors d'un contact avec des quantités non négligeables de principe actif. Ceci est généralement la conséquence d'accidents de manipulation ou de l'absence ou insuffisance des mesures de protection (1).

Cliniquement, dans la majorité des cas on observera des réactions locales de type irritations, voire des nécroses en cas de piqûre accidentelle. Des réactions systémiques ont également été décrites : céphalées, vertiges, nausées, ulcération de la muqueuse nasale, asthme...(1, 5).

La toxicité aiguë est largement prévenue par des mesures de protection efficaces (masques, gants, lunettes...) et une bonne formation du personnel. D'ailleurs, ces réactions sont de moins en moins souvent décrites.

A.3-b. La toxicité retardée

La toxicité à long terme des anticancéreux est peu mise en évidence à l'heure actuelle. Ceci est d'autant plus vrai que les mesures de protection sont correctement appliquées, voire augmentent au cours du temps. Nous verrons ultérieurement (voir chapitre I.B.1-c) les difficultés à mettre en évidence cette contamination à long terme chez les personnels exposés. La toxicité retardée comprend les effets carcinogènes et mutagènes potentiels, ainsi que les conséquences pour la reproduction.

- Carcinogénicité

Une substance est dite carcinogène ou cancérogène si elle provoque un cancer. Il n'y a pas de preuve que l'exposition à long terme des manipulateurs de produits cytotoxiques provoque des cancers, car les études sont contradictoires (5). Néanmoins, il existe des études rétrospectives montrant une « légère augmentation du risque de cancers de la peau et de lymphomes non-hodgkiniens chez des préparateurs en pharmacie ayant manipulé des produits carcinogènes » (5). De même, une étude danoise a montré une « augmentation des cas de leucémie chez des personnes travaillant avec des cytostatiques » (6).

- Mutagénicité et génotoxicité

Un principe actif est dit mutagène s'il est susceptible de produire des altérations du matériel génétique d'une cellule. S'il y a modification du génome, on parle alors de génotoxicité. Ces deux phénomènes peuvent être à l'origine d'un processus cancéreux.

In vivo, la conséquence de ces altérations est l'apparition d'aberrations chromosomiques, d'échanges de chromatides-sœur ou de micronucleis dans les lymphocytes sanguins périphériques (5). Plusieurs études montrent un taux plus important de ces modifications chez des infirmières manipulant des cytotoxiques, mais les différences ne sont pas statistiquement significatives pour certaines études (5).

Une fois de plus, on retrouve des éléments de présomption, mais pas de preuve formelle.

- Conséquences pour la reproduction

Selon l’Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), « la toxicité pour la reproduction comprend l’altération des fonctions ou de la capacité de reproduction chez l’homme ou la femme et l’induction d’effets néfastes non héréditaires sur la descendance » (7). Autrement dit, cette caractéristique englobe les groupes ‘ tératogène ’ et ‘ toxique pour la reproduction ’ du NIOSH.

Plusieurs études montrent une augmentation significative des malformations, des avortements ou des grossesses extra-utérines chez les femmes enceintes exposées aux cytotoxiques. Du côté masculin, il n’y a pas eu d’étude spécifique sur la spermatogénèse ou les fonctions testiculaires (1).

En conséquence, l’exclusion des femmes enceintes ou allaitantes des Unités de Reconstitution des Chimiothérapies (URC) est devenue obligatoire depuis le 1^{er} février 2001 avec la parution du décret 2001-97 stipulant que « les femmes enceintes et les femmes allaitantes ne peuvent être affectées ou maintenues à un poste de travail les exposant à des agents avérés toxiques pour la reproduction ».

Les personnes exposées aux agents cytotoxiques sont particulièrement suivies par la médecine du travail. Il n’y a pas d’obligation réglementaire pour la réalisation ou la fréquence des examens. Au Centre Hospitalier du Mans, ces personnes ont un Bilan Hépatique (BH) et une Numération Formule Sanguine (NFS) à chaque visite, soit tous les deux ans environ. De plus, le médecin du travail souhaiterait ajouter un BH et une NFS à l’embauche, afin d’avoir des valeurs « T0 » de référence avant l’exposition à ces molécules.

Ces souhaits rejoignent les recommandations de l’ISOPP, qui préconise toutefois d’ajouter à l’examen d’embauche un dosage sanguin d’urée, de créatinine et des électrolytes (12). Ces examens doivent être répétés au minimum tous les ans, et associés à des questionnaires sur l’état de santé général et la reproduction ainsi qu’un examen clinique si un résultat d’analyse est anormal.

A.4- Histoire de la manipulation des anticancéreux dans les hôpitaux

Du fait de la toxicité de ces molécules, il convient de protéger les personnes au contact de ces produits ainsi que l'environnement. C'est pourquoi, au fur et à mesure, un circuit particulier a été mis en place pour les médicaments cytotoxiques, principalement suite au démarrage des URC, dont le développement a encore été renforcé par la publication des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) le 03 décembre 2007.

Au début des traitements anticancéreux, ceux-ci étaient reconstitués extemporanément au sein des services de soins par les infirmières, comme la majorité des traitements injectables. De nombreux services de soins ont tout de même été équipés de hottes à flux d'air laminaire afin qu'il y ait une protection des infirmières. L'apparition des premières URC dans les années 1980 a délocalisé cette reconstitution au sein de la pharmacie à usage intérieur (PUI), permettant une meilleure protection du personnel et des économies en médicaments grâce à une meilleure gestion des préparations, mais au prix d'une contrainte logistique supplémentaire ayant nécessité un gros travail d'organisation au sein des établissements de santé. Le nombre de travaux démontrant la contamination des personnels manipulant des anticancéreux a permis le développement de ces URC, ainsi qu'une amélioration des pratiques avec l'émergence de l'assurance qualité. La réglementation a également progressivement évolué en rendant ces URC obligatoires (8).

Si on s'en tient à cette définition, seuls les médicaments cytotoxiques doivent suivre des procédures particulières de confinement. En réalité, les anticorps monoclonaux anticancéreux suivent le même circuit dans beaucoup d'établissements, bien qu'ils n'aient pas tous montré de pouvoir mutagène ou tératogène lors des études pré-cliniques. Il y a deux raisons principales : l'aspect financier, qui permet d'économiser les reliquats de flacons (cf. chapitre I.C), et le principe de précaution, car on ne connaît pas non plus les conséquences d'une exposition à long terme à des anticorps monoclonaux antinéoplasiques. En effet, l'article 5 de la Charte de l'environnement de 2004 adossée à la Constitution de la République Française, stipule que « *lorsque la réalisation d'un dommage, bien qu'incertaine en l'état des connaissances scientifiques, pourrait affecter de manière grave et irréversible l'environnement, les autorités publiques veillent, par*

I. Première partie - Contexte particulier des médicaments anticancéreux.

application du principe de précaution et dans leurs domaines d'attributions, à la mise en œuvre de procédures d'évaluation des risques et à l'adoption de mesures provisoires et proportionnées afin de parer à la réalisation du dommage » (9). Ce texte, rédigé pour protéger l'environnement est régulièrement utilisé dans d'autres domaines, dont principalement le domaine de la santé.

Après avoir décrit le contexte et l'historique des médicaments anticancéreux, nous allons étudier dans les deux prochains chapitres les notions de contamination chimique et microbiologique ainsi que l'impact financier de ces URC.

B. Contamination chimique et microbiologique

Le premier rôle des URC est de protéger le manipulateur des agents cytotoxiques. De plus les chimiothérapies anticancéreuses injectables se doivent également d'être stériles, comme tous les médicaments injectables. Par conséquent, la préparation des cytotoxiques au sein des URC doit répondre à ces deux exigences, qui peuvent être contradictoires par certains aspects.

Dans ce chapitre, nous allons étudier la contamination chimique avec ses causes, ses conséquences et les moyens de la détecter. Dans un deuxième temps, nous aborderons la contamination microbiologique.

B.1- La contamination chimique

On pourrait définir la contamination chimique comme étant la présence de traces de principe actif à des endroits où il ne devrait pas y en avoir. C'est un phénomène très délicat à mettre en évidence, et qui ne se limite évidemment pas au domaine des médicaments cytotoxiques à l'hôpital. Cette contamination est contrôlée dans différents domaines comme, par exemple, la micro-électronique, l'industrie agroalimentaire, la pharmacie, l'industrie chimique ou encore le nucléaire. Après avoir vu dans le chapitre précédent les conséquences d'une exposition aux agents cytotoxiques, nous allons maintenant développer les causes, les sources et les moyens de se contaminer, les possibilités d'évaluation du niveau de contamination et enfin les moyens disponibles pour limiter cette même contamination.

B.1-a. Sources et causes d'une contamination chimique

Il existe de nombreuses sources de contamination chimique, et on peut différencier les causes habituelles des causes exceptionnelles. En suivant le circuit du médicament anticancéreux dans un établissement de santé, nous allons élucider comment le personnel peut être en contact avec un principe actif cytotoxique à chacune des étapes.

- Première étape : la livraison et le rangement du médicament.

Plusieurs études ont démontré la présence d'une contamination chimique à l'extérieur des flacons en sortie d'usine (10, 11). La proportion de flacons contaminés est estimée entre 30 et 50% des flacons livrés (12). Par conséquent, lors de la sortie des flacons de leur conditionnement de transport (carton, polystyrène...) et de leur rangement, il est possible d'être en contact avec le principe actif contenu dans ces flacons.

Bien que beaucoup d'industriels lavent leurs flacons en bout de chaîne, il arrive que le col du flacon soit mal nettoyé car c'est par ce col que les flacons sont suspendus lors du lavage. Cette étape permet de diminuer la contamination en sortie d'usine, mais ne l'élimine pas complètement. Afin de limiter l'exposition aux agents cytotoxiques, beaucoup d'industriels ont décidé de suremballer dans un conditionnement en plastique le flacon de médicament (col compris).

- Deuxième étape : l'utilisation du médicament.

A cette étape, il convient de différencier les formes galéniques destinées à la voie orale (comprimés, gélules) de celles destinées à la voie parentérale (flacons de verre...).

Bien que ce soit déconseillé, il est parfois nécessaire d'écraser des comprimés ou d'ouvrir des gélules de médicaments cytotoxiques, pour une utilisation pédiatrique par exemple. Une étude publiée en 1992 a montré la présence de particules dans l'environnement autour du mortier (13). Les recommandations de protection s'appliquent donc également pour ce genre de manipulation, d'autant plus que l'aérosol généré à partir d'une poudre a un pouvoir contaminant nettement supérieur à un aérosol engendré par une forme liquide. A ce sujet, les BPP mentionnent : « un système de protection adapté est utilisé : poste de sécurité microbiologique vertical, isolateur ou tout autre système protégeant les personnes, le produit et l'environnement ». D'une façon plus générale, même sans modifier la consistance galénique du médicament, il est conseillé d'utiliser des gants pour manipuler un comprimé d'anticancéreux.

Concernant la manipulation des formes injectables, les différentes étapes peuvent également être sources de contamination. Tout d'abord, le décapsulage du flacon peut provoquer un aérosol, étant donné la possibilité de retrouver une contamination sous la

capsule (appelée également « flip-off ») (14). Ensuite, lors de la reconstitution ou de la dilution, il peut se produire des projections. Ce phénomène peut également être observé lors de l'ouverture des ampoules en verre ou du retrait d'une aiguille. Enfin, la reconstitution proprement dite peut créer une surpression ou une dépression à l'intérieur du flacon qui est elle-même génératrice d'aérosol.

- Troisième étape : le transport du médicament de l'URC au patient.

Une fois le médicament préparé, il sort de l'URC. A cette étape, il est prouvé que les poches sont souvent contaminées à l'extérieur par des agents cytotoxiques (15), particulièrement si l'URC est équipée d'un isolateur. Les personnes touchant la poche pour le transport peuvent donc se contaminer si elles ne portent pas de gants.

- Quatrième étape : l'administration au patient.

Lors des connexions et déconnexions des tubulures, quelques gouttes peuvent s'écouler et potentiellement contaminer l'infirmier.

- Cinquième étape : l'élimination des déchets.

La poche sortant de l'URC pouvant être déjà contaminée, elle le sera au moins autant après l'administration. Il convient donc d'appliquer les mesures de protection jusqu'à l'élimination du médicament, et de le jeter dans des sacs spécifiques fermés définitivement pour incinération (circuit des Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux (DASRI)).

Parallèlement à la contamination due au médicament proprement dit, le patient va lui aussi être vecteur de contamination chimique par ses excréta et ses fluides corporels. C'est d'ailleurs de cette façon que les aide-soignants se contaminent, en changeant le linge par exemple. Les études sur ce thème ne sont toutefois pas pléthoriques (1).

Plus rarement, il peut se produire des accidents, comme par exemple un bris de flacon ou une poche percée. Ceci augmente bien évidemment la contamination chimique de tout l'environnement proche de l'accident, et peut se propager rapidement si elle n'est pas confinée. Dans le cas d'un flacon se brisant durant le transport entre l'industriel et l'hôpital, par exemple, on peut penser que les cartons voisins seront contaminés : la contamination peut donc vite s'étendre, y compris en dehors de l'hôpital. Une solution

serait d'avoir des emballages de protection systématiquement, comme pour les produits chimiques.

B.1-b. Notion de contamination croisée

Dans le glossaire des bonnes pratiques de préparation, la contamination croisée est définie comme étant la « contamination d'un produit par un autre » (8). Le risque de contamination croisée augmente en présence d'un flux turbulent, ce qui peut être le cas dans un isolateur. C'est pourquoi il est désormais recommandé de réaliser les préparations d'anticorps monoclonaux dans un autre isolateur que celui utilisé pour les cytotoxiques d'origine chimique. Cette recommandation est particulièrement valable pour les anticorps monoclonaux qui ne sont pas prescrits en tant qu'anticancéreux, mais utilisés en rhumatologie par exemple (infliximab, rituximab...). En effet, s'il est difficilement acceptable d'administrer à un patient des micro-doses de molécules anticancéreuses qui ne lui sont pas destinées, ceci devient inacceptable pour un patient venant à l'hôpital pour une pathologie non cancéreuse.

B.1-c. Moyens de détecter et d'évaluer la contamination chimique

Il existe plusieurs méthodes, plus ou moins simples, pour mettre en évidence une contamination chimique. La difficulté réside plutôt dans l'interprétation des résultats quantitatifs de cette contamination. On a aussi la possibilité d'utiliser des méthodes qualitatives, mais celles-ci ont plus un rôle pédagogique que scientifique et peuvent donc être utilisées pour la formation des personnels par exemple.

Les méthodes qualitatives consistent à manipuler des produits colorés ou fluorescents. En fin de manipulation, on peut alors constater l'étendue de la contamination sur le champ de travail. Il semblerait que les résultats soient plus réalistes avec des marqueurs fluorescents. En effet, s'agissant de produits incolores lors de la manipulation, on se rapproche plus des conditions réelles de travail, la majorité des médicaments étant des solutions incolores ou des poudres blanches. On révèle en fin de travail les zones contaminées grâce à une lampe à ultraviolets.

Les méthodes quantitatives sont quant à elles divisées en deux groupes : l'échantillonnage pour la contamination de surface et l'échantillonnage de l'air (12). Dans les deux cas, le principe consiste à doser quelques cytotoxiques régulièrement utilisés. Généralement, on choisit le cyclophosphamide (car très volatil) ou le 5-fluorouracile (car très utilisé), mais on retrouve quelquefois dans la littérature l'ifosfamide, le méthotrexate, le paclitaxel, la doxorubicine ou le cisplatine (12).

Pour mesurer la contamination de surface, le principe est de prélever par frottement, à l'aide d'un papier filtre par exemple, les particules présentes sur la surface à examiner. Ce support est ensuite plongé dans un solvant, et les molécules recherchées sont dosées dans la solution ainsi constituée. Le dosage est généralement réalisé par chromatographie liquide à haute performance couplée à une détection aux ultraviolets (CLHP-UV) ou par chromatographie en phase gazeuse couplée à une spectrométrie de masse (CPG-SM). Des sociétés spécialisées dans ces dosages existent, et la méthode de dosage est donc bien maîtrisée. En revanche, la difficulté réside dans la méthode de prélèvement qui doit être reproductible, validée et scrupuleusement appliquée pour pouvoir obtenir des résultats exploitables. De même, les conditions de conservation et de transport de ces échantillons doivent être surveillées et il convient de respecter les recommandations de la société prestataire.

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

Dans les deux cas, la difficulté est l'interprétation des résultats. En effet, on ne dispose pas de données (scientifiques ou réglementaires) sur des niveaux de contamination à ne pas dépasser. L'objectif idéal doit donc être une contamination zéro, même si une « absence totale de contamination est quasi impossible » d'après une étude réalisée à Genève (16). Certains industriels utilisent des limites d'exposition professionnelle sur leurs sites de production, mais généralement, il n'y a qu'un seul médicament manipulé dans un lieu donné à un instant donné (12).

Afin de savoir si les manipulateurs sont exposés aux cytotoxiques, on peut évaluer leur contamination en recherchant ces molécules dans leurs urines. C'est une méthode très spécifique pour le médicament recherché et également très sensible. Là encore, on a des difficultés d'interprétation quant aux résultats chiffrés, d'autant plus qu'on ne recherche que quelques molécules parmi la panoplie d'anticancéreux manipulés quotidiennement.

Quelle que soit la méthodologie employée, l'évolution du niveau de contamination est intéressante car elle peut permettre de mettre en évidence un relâchement dans les mesures de protection par exemple, grâce à un suivi régulier.

B.1-d. Moyens de se protéger de la contamination chimique

Le principal moyen de se protéger de la contamination chimique est bien évidemment la mise en place de l'URC. Toutefois, comme nous l'avons vu précédemment, ceci n'est pas suffisant pour stopper toute contamination. L'application stricte des règles de protection (gants, masque, surblouse...) est indispensable. La formation de base et continue des personnels est également essentielle, de manière à sensibiliser continuellement les équipes aux risques encourus pour eux-mêmes et pour les collègues.

Les règles d'habillage sont détaillées ultérieurement (cf. chapitre II.C.3). Concernant les gants, il existe un débat sur la technique du double voire du triple gantage. Quoi qu'il en soit, il est obligatoire et indispensable de porter des gants. Il existe plusieurs types de gants, notamment quant au choix de leur matière et de la présence ou l'absence de poudre. Il est certain qu'il faut utiliser des gants non poudrés car la poudre est vectrice de contamination. Quant à la composition, la seule matière à ne pas utiliser est le vinyle étant donné sa perméabilité ; le latex, le néoprène et le nitrile peuvent être utilisés, les principaux facteurs de perméation étant l'épaisseur du gant, le matériau et les caractéristiques physico-chimiques du principe actif (12).

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

B.2- La contamination microbiologique

Comme toute préparation injectable, les chimiothérapies anticancéreuses se doivent d'être stériles. On a longtemps pensé que la solution de médicament anticancéreux n'était pas propice au développement bactérien. En réalité, ceci n'inhibe en rien leur croissance. La maîtrise de la contamination microbiologique est toutefois plus aisée que pour la contamination chimique, la principale source de bactéries étant l'être humain (mains, gouttelettes d'expectoration...). Les règles d'habillage, d'hygiène et de désinfection du matériel permettent donc de fortement limiter la contamination microbiologique.

La notion de protection microbiologique peut quelquefois être opposée à celle de protection chimique, car du point de vue des surpressions, les flux sont inversés suivant le but recherché. En effet, pour protéger une préparation d'une contamination extérieure, la zone de travail devra être placée en surpression alors que pour protéger l'environnement extérieur du produit manipulé, on devra travailler en dépression. Ce dilemme résume bien la complexité de la manipulation des cytotoxiques. D'ailleurs, les BPP n'imposent pas de schéma de cascade de pressions pour les Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC), mais simplement que « les différentiels de pression locaux sont à concevoir à la fois pour permettre de garantir la stérilité du produit fini (pour les préparations stériles) et le confinement des contaminants chimiques toxiques » (8).

C. Aspects financiers

Il est évident que la mise en place et le fonctionnement des URC a un coût. Une étude publiée il y a 10 ans a montré une augmentation du coût moyen d'une poche de chimiothérapie de 8,70% par rapport à une préparation dans les services de soins (17). Ce chiffre comprend le budget en cytotoxiques, les frais de maintenance, le matériel de fonctionnement ainsi que les coûts d'amortissement et de personnel. L'élévation du prix de fabrication d'une préparation cytotoxique s'est bien évidemment accompagnée d'une augmentation de la sécurité d'utilisation de ces médicaments, à tous les niveaux du circuit. En effet, avec les URC, l'informatisation et la 'protocolisation' des prescriptions se sont développées, de même que la sensibilisation des différents personnels concernés vis-à-vis du risque toxique de ces médicaments pour l'homme et l'environnement.

En étudiant chaque catégorie de dépenses, on observe que seul le budget de médicaments diminue, d'environ 3,50% (17). Selon les auteurs, ce chiffre corrobore d'autres études qui estiment cette économie entre 2,90 et 14,70% du budget en cytotoxiques de la pharmacie. Afin d'améliorer la 'rentabilité' d'une URC, la logique financière veut que tous les médicaments, et principalement les produits onéreux, soient reconstitués au sein de cette URC. En pratique, la réalité est plus complexe : en effet, du fait des contaminations croisées, on ne peut pas manipuler dans un même lieu des médicaments cytotoxiques et non cytotoxiques. De plus, les BPP exigent que la manipulation de produits toxiques soit faite dans des locaux dédiés (8).

Comme nous l'avons vu dans un chapitre précédent, il existe des médicaments pour lesquels on applique le principe de précaution : ce sont les anticorps monoclonaux à visée anticancéreuse. En l'absence de données, ces médicaments sont souvent reconstitués au sein des URC. Mais la cause sanitaire n'est pas la seule raison, étant donné le prix très élevé de ces produits, les économies réalisées grâce à l'utilisation des reliquats sont importantes.

A titre d'exemple, un patient de mensurations standards (c'est-à-dire $1,73 \text{ m}^2$ de surface corporelle) devant recevoir du rituximab à la dose standard (375 mg/m^2) aura une dose prescrite de 649 mg. On utilisera donc un flacon à 500 mg et deux flacons à 100 mg,

I. Première partie - Contexte particulier des médicaments anticancéreux.

mais 51 mg du dernier flacon ne seront pas utilisés, soit l'équivalent de 147 € TTC (2). Grâce à la réutilisation possible des reliquats et une bonne organisation dans la planification des patients, ce reliquat pourra être utilisé dans la majorité des cas. A travers ce rapide et simpliste calcul, on se rend bien compte que les enjeux financiers peuvent rapidement devenir conséquents.

Malgré ces chiffres, il convient de respecter les BPP : en cas de reconstitution centralisée de l'ensemble des médicaments coûteux, la manipulation des produits non anticancéreux devra se faire à l'écart des produits cytotoxiques.

II. Deuxième partie :

Pharmacotechnie : les moyens utilisés.

Pour la reconstitution des anticancéreux, il existe deux groupes d'équipements : les hottes à flux d'air laminaire vertical et les isolateurs. En 2009, il semblerait que seulement la moitié des établissements de santé français utilisent des hottes à flux d'air laminaire. En revanche, une étude publiée en 2006 montrait que, sur 15 établissements de Champagne-Ardenne, seulement 3 utilisaient un isolateur (18). Toutefois, il existe de fortes disparités régionales. Après avoir décrit les principes de fonctionnement de chacun de ces équipements, nous comparerons leurs avantages et inconvénients.

A. Les hottes à flux d'air laminaire vertical

La définition des hottes a évolué au fil du temps : les principaux systèmes existants sont donc énumérés ci-dessous :

- ❖ Le système de hotte le plus simple est appelé « Sorbonne » : il s'agit d'un système d'aspiration sans aucune filtration de l'air, qui est utilisé pour protéger le manipulateur de vapeurs toxiques par exemple.
- ❖ Les postes dépoussiérés sont des hottes à flux d'air laminaire horizontal ou vertical dans lesquels seul l'air entrant est filtré. Leur utilisation ne concerne pas la reconstitution des chimiothérapies cytotoxiques, étant donné qu'il n'y a pas de protection du manipulateur.
- ❖ Les Postes de Sécurité Microbiologique (PSM) sont caractérisés par, au minimum, la filtration de l'air en sortie. Il existe différents types de PSM :
 - Les PSM de type I (PSM I), où seul l'air sortant est filtré. Le manipulateur est donc protégé, mais la contamination de la préparation est favorisée. Ce type de matériel n'intéresse donc pas les pharmacies hospitalières.
 - Les PSM de type II (PSM II), où l'air entrant et l'air sortant sont tous les deux filtrés. Ce type de hotte est le plus retrouvé à l'heure actuelle dans les URC, étant donné que les protections de la préparation, du manipulateur et de l'environnement sont assurées.

- Les PSM de type III (PSM III), où l'air entrant et l'air sortant sont tous les deux filtrés. La différence avec les PSM de type II est la barrière physique entre le manipulateur et la préparation qui est une paroi munie de gants : on a donc une protection du manipulateur et de l'environnement. La préparation est donc bien protégée d'une contamination extérieure, malgré une pression généralement négative du fait du flux laminaire (12). L'entrée et la sortie du matériel se font généralement grâce à un sas double-portes. A la différence de l'isolateur, le PSM III n'est pas stérile et n'est pas stérilisé. Il dispose toutefois d'une fenêtre qui peut être ouverte pour les besoins de nettoyage et de décontamination manuelle.

La classification des PSM est résumée en figure 2 (page 30).

Les hottes couramment utilisées dans les URC sont donc des PSM de type II, mais improprement dénommées « hottes à flux d'air laminaire vertical » car ce ne sont pas des simples postes dépoussiérés (15). Un PSM II est construit sur le principe d'une chambre de manipulation partiellement ouverte sur l'avant. L'air est aspiré au travers du plan de travail (que ce soit un plan perforé ou non) et ensuite divisé en 2 flux. Au maximum 70% de ce flux, correspondant au débit nominal, est renvoyé vers la chambre de manipulation, après passage au travers d'un filtre à haute efficacité (HEPA). L'air restant, correspondant à un minimum de 30% du débit nominal selon la norme EN 12469, est expulsé hors de la hotte. Cet air, correspondant au débit extrait, est totalement compensé par l'air aspiré par la veine de garde. Le rôle de la veine de garde est d'aspirer l'air de la pièce par l'avant de la hotte, créant une barrière entre le manipulateur et le contenu de la chambre car tout l'air entrant passe par cette veine de garde. En effet, il n'y a pas d'air de la pièce qui entre directement dans la chambre de manipulation. Le flux de l'air est dirigé vers le bas de manière à « plaquer » les particules contre le plan de travail.

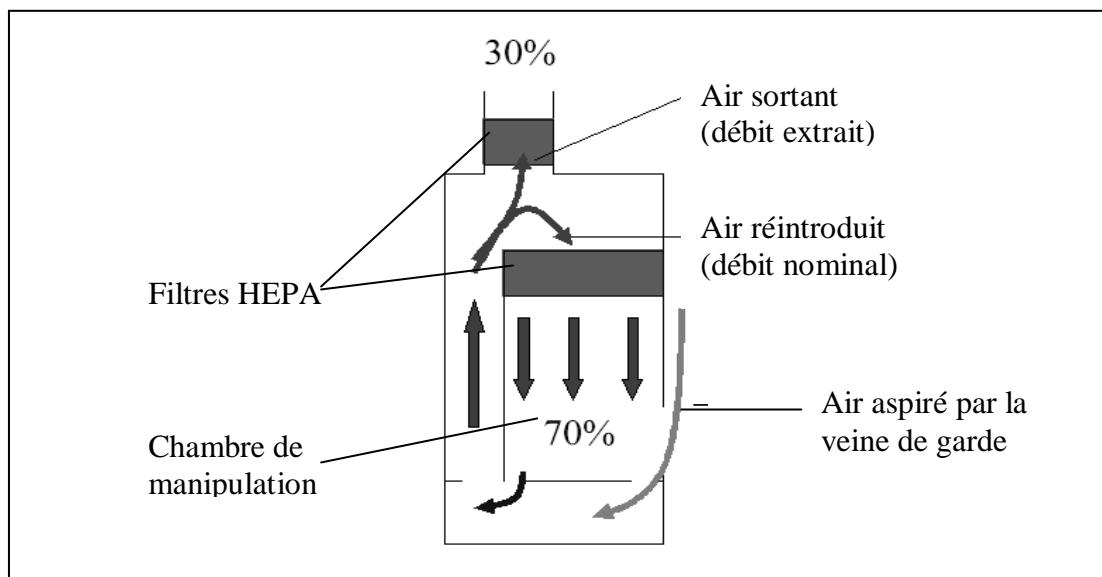
Les PSM de type II sont divisés en 2 catégories (A et B), elles-mêmes divisées en 2 sous-catégories. Leurs caractéristiques sont définies dans la norme NF EN 12469 :

- Les PSM IIA sont constitués d'un seul ventilateur pour la recirculation et l'extraction. Pour le sous-type A1, l'air est évacué dans la pièce, alors que pour le A2 (anciennement B3), l'air est expulsé à l'extérieur du bâtiment.

L'utilisation des PSM de classe IIA1 n'est pas recommandée pour la manipulation des médicaments cytotoxiques (12), étant donné que certains principes actifs (comme le cyclophosphamide par exemple) peuvent se vaporiser et traverser le filtre HEPA, puis être évacués dans le local de travail.

- Les PSM IIB sont constitués de deux ventilateurs : un pour le flux nominal, et un autre pour le flux entrant. Pour le sous-type B1, 30% de l'air de l'enceinte est recyclé alors qu'il n'y a pas de recyclage d'air pour le sous-type B2. Dans les deux cas, l'air est extrait à l'extérieur du bâtiment, sans mélange avec l'air destiné à être recirculé.

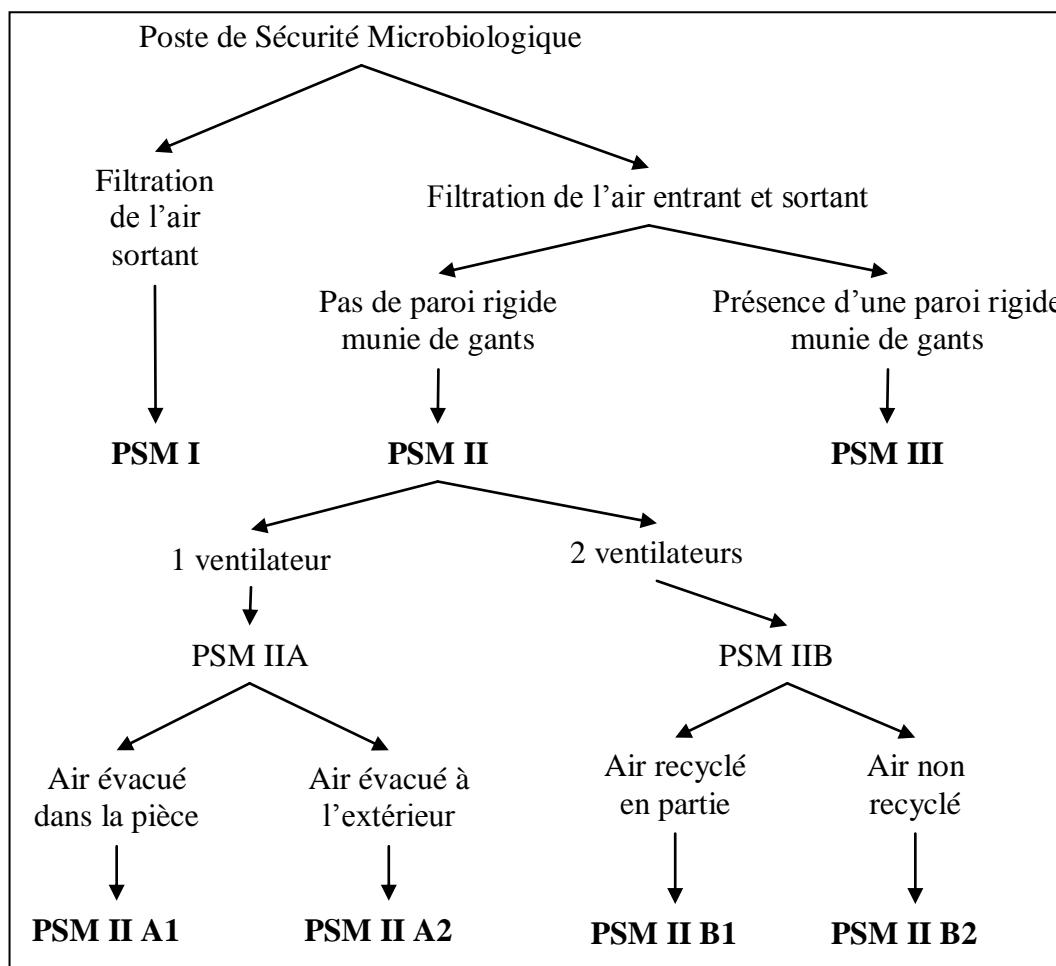
Figure 1 : Schéma d'un PSM de type II.



La barrière entre le manipulateur et la préparation étant constituée par la veine de garde, toute rupture ou menace de rupture doit être signalée par une alarme, de préférence visuelle selon la Société Internationale des Praticiens en Pharmacie Oncologique (ISOPP) (12). Ce doit être le cas lorsque l'ouverture de la façade n'est pas dans une position normale (une vingtaine de centimètres en général) ou encore lorsque le débit de la ventilation est anormal. De même, à la mise en veille des hottes, celles-ci ne doivent pas s'arrêter instantanément mais après au minimum 5 minutes afin de laisser le temps au personnel de sortir de l'URC. Ces mesures de sécurité, et d'autres encore, sont mentionnées dans la norme NF EN 12469.

Les exigences particulières et microbiologiques des zones de travail des PSM seront développées ultérieurement (voir chapitre II.C.4-a). Les Postes de Sécurité Cytotoxique (PSC) sont une amélioration des PSM de type II, car ils sont équipés d'un troisième filtre HEPA situé sous la grille de la zone de travail afin d'augmenter l'efficacité de la filtration (19).

Figure 2 : Classification des Postes de Sécurité Microbiologique.



B. Les isolateurs

Selon les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) publiées par l'AFSSaPS en décembre 2007, un isolateur est un « équipement clos qui n'échange pas d'air non filtré ou de contaminants avec l'environnement adjacent et dont la stérilité est à assurer à l'intérieur. Il réalise une barrière physique étanche entre la préparation, le manipulateur et l'environnement » (8). Le travail sous isolateur, appelé isotechnie, associe les principes de confinement, de transfert et de stérilisation de surface.

L'Association pour les médicaments injectables (*Parenteral Drug Association, PDA*) donne une définition plus détaillée d'un isolateur « pour la fabrication et les tests des produits de santé » et qui est reprise dans les standards de pratique ISOPP (12) : « *Un isolateur est hermétique ou approvisionné en air par l'intermédiaire d'un système de filtration à rétention microbiologique (au minimum HEPA) et peut être stérilisé de façon reproductible. Lorsqu'il est fermé, il utilise uniquement des interfaces décontaminées ou des ports de transfert rapide pour le matériel. Les isolateurs offrent des avantages significatifs par rapport aux systèmes de type barrière : ils peuvent être stérilisés en utilisant des méthodes reproductibles et validées, empêchent la pénétration d'une contamination aéroportée provenant de l'environnement extérieur, et préviennent l'introduction d'une contamination portée par le personnel. Au contraire, un système barrière est un système ouvert dans lequel des échanges d'air non filtré avec le milieu environnant sont possibles, la désinfection est uniquement manuelle et l'accès par le personnel est direct* ».

Il existe plusieurs types d'isolateurs, suivant le type de parois (rigide ou souple), le nombre de places (2, 3, 4 paires de gants), la présence ou non d'un héli-scaphandre ou encore l'existence d'une surpression ou d'une dépression par rapport à la pression de la pièce.

La surpression ou la dépression de l'enceinte de l'isolateur est assurée par un système de ventilation qui doit être autonome et pourvu de filtres HEPA en amont et en aval. Les BPP mentionnent que « les isolateurs permettant de préparer des médicaments stériles sont essentiellement en pression positive (surpression) par rapport à l'environnement externe,

sauf dans les cas prévus par le chapitre [sur les] préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement ». Le cas des médicaments cytotoxiques est donc complexe : il s'agit de substances dangereuses mais également de médicaments stériles. Les deux options sont retrouvées au sein des URC, mais suivant l'option retenue, le classement de la ZAC dans laquelle se trouve l'isolateur sera différent. En effet, pour un isolateur en dépression, l'exigence de qualité particulière sera plus élevée que pour un isolateur en surpression. Les BPP exigent une ZAC de classe C pour un isolateur en dépression, alors qu'une classe D suffit dans le cas d'une enceinte placée en surpression (voir définition des classes page 38). La zone de préparation elle-même, c'est-à-dire l'enceinte de l'isolateur, doit être une classe A dans les deux cas (comme pour une hotte à flux d'air laminaire).

Figure 3 : Isolateur à parois rigides et en surpression (20).



Les points faibles de la structure de l'isolateur sont les manchettes et les systèmes de transfert. L'entrée des produits et du matériel dans l'enceinte de l'isolateur se fait généralement par un sas servant également de stérilisateur. En réalité, il s'agit d'une stérilisation de surface avec diffusion d'un agent de stérilisation gazeux : l'acide peracétique ou le peroxyde d'hydrogène. Cette étape doit être validée et une surveillance en routine doit être effectuée (étanchéité des portes du sas...). De même, l'étanchéité de l'isolateur lui-même doit être régulièrement vérifiée avec contrôle des gants de manipulation, des manchettes, des annexes... Tous ces éléments vont être détaillés dans le chapitre suivant comparant les hottes aux isolateurs.

C. Comparaison des hottes à flux d'air laminaire et des isolateurs

Les deux équipements ont leurs avantages et leurs inconvénients, et il convient de bien évaluer l'importance de chacun d'entre eux lors du choix d'un nouvel équipement. Selon la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO), « ces deux systèmes apportent une sécurité vis-à-vis du médicament, du manipulateur et de l'environnement mais la hotte à flux d'air laminaire vertical nécessite une formation aux techniques de préparation aseptique plus approfondie, alors que l'isotechnie nécessite une formation à l'entretien et à la maintenance de l'isolateur » (21). Différents critères vont être étudiés : le délai de disponibilité, la contamination chimique de la zone de travail, l'ergonomie de travail, les contrôles à effectuer et enfin l'aspect financier.

C.1- Délai de disponibilité

Le principal inconvénient de l'isolateur est le délai nécessaire à l'obtention du produit fini. En effet, tout le matériel, y compris les flacons de médicament, entrant dans l'enceinte aseptique de l'isolateur doit être stérilisé. Cette étape pouvait durer jusqu'à 45 minutes sur les premières générations d'isolateurs. Les dernières générations d'isolateurs ont des stérilisations qui durent environ 15 minutes, ce qui est plus facilement acceptable dans l'organisation de l'URC. De plus, des petits sas d'introduction rapide ont été développés pour pouvoir répondre à l'urgence (15), grâce au système d'entrée et de sortie par DPTE® (Double Porte de Transfert Etanche). Cet inconvénient est toutefois à pondérer avec le fait que les urgences sont très rarement vitales, mais essentiellement organisationnelles (études cliniques, patients non prévus, changement de protocole...). On ajoutera également que cette durée de 15 minutes correspond à peu près au temps nécessaire au nettoyage et à la désinfection réalisés avec une hotte à flux d'air laminaire (22). Enfin, on peut également pallier ce problème en ayant un stock tampon de médicaments et de dispositifs médicaux à l'intérieur de l'isolateur.

Les hottes à flux d'air laminaire vertical ont l'avantage d'être utilisables plus rapidement, mais l'inconvénient principal est le risque plus élevé de rupture de l'asepsie, phénomène beaucoup plus facile sous hotte. En effet, la précipitation, ou tout simplement

l'oubli, peut engendrer une entrée des produits sous la hotte sans avoir appliqué ou respecté la procédure de désinfection préalable.

C.2- Contamination chimique de la zone de travail

Un autre aspect lié à l'étanchéité physique de l'équipement est le degré de contamination chimique à l'intérieur de l'enceinte aseptique. En effet, tous les recoins de la zone aseptique étant facilement accessibles dans une hotte, il n'y a peu ou pas d'accumulation de contamination par des anticancéreux. Dans le cas de l'isolateur, l'enceinte de travail aseptique étant physiquement fermée, et le passage des mains se faisant par l'intermédiaire de manchettes, le nettoyage de cette enceinte est plus difficile. Il se produit donc au sein de l'enceinte de travail un phénomène d'accumulation de cytotoxiques. Le produit fini sortant d'un isolateur est donc extérieurement plus contaminé qu'avec une hotte : les infirmiers manipulant les chimiothérapies lors de l'administration au patient sont donc probablement moins exposés aux agents cytotoxiques dans le cas d'une manipulation sous hotte à flux d'air laminaire. De la même manière, le risque de contamination croisée des préparations est supérieur sous isolateur que lors du travail sous hotte, et ceci d'autant plus que la quantité de matériel stocké (dispositifs médicaux ou médicaments) dans l'isolateur est nettement plus importante que dans la hotte. Une étude de 2001 d'une équipe lyonnaise (23) a comparé les niveaux de contamination entre les enceintes des isolateurs et celles des hottes : le niveau de contamination chimique interne à l'isolateur est bien supérieur à celui observé dans une hotte. On notera toutefois dans cette étude qu'il n'y a pas de corrélation entre le niveau de contamination et l'activité, on peut donc penser que le type d'équipement utilisé n'est sûrement pas le seul facteur de contamination (procédures d'hygiène, classement de la ZAC...).

C.3- Ergonomie de travail

L'isolateur présente des avantages sur le plan de l'ergonomie de travail. En effet, les contraintes d'hygiène sont moindres avec un isolateur qu'avec une hotte à flux d'air laminaire vertical. Les BPP de décembre 2007 recommandent d'avoir une pièce de classe D pour un isolateur en surpression, de classe C pour un isolateur en dépression alors qu'il

est nécessaire d'avoir une ZAC de classe B ou C (suivant le niveau de risque de contamination microbiologique) pour travailler avec une hotte à flux d'air laminaire. En pratique pour le personnel, les BPP recommandent (8) pour une ZAC de classe D de recouvrir les cheveux et la barbe, de porter une blouse et des chaussures ou sur-chaussures adaptées. En revanche, pour une ZAC de classe A ou B, l'équipement du personnel est beaucoup plus contraignant et est constitué d'une cagoule enfermant les cheveux et la barbe, d'un masque, de gants stériles et non poudrés, de bottes stérilisées ou désinfectées en plus du vêtement protecteur qui ne doit pas libérer de fibres, ni de particules. Le vêtement protecteur doit être enserré dans les bottes et dans les gants de manière à bien recouvrir l'ensemble du corps, afin de retenir les particules éliminées par l'opérateur.

C.4- Contrôles à effectuer

Comme pour tout appareil, des contrôles sont à effectuer régulièrement de manière à s'assurer que ce matériel est toujours conforme aux spécifications. Ces tests sont à effectuer au moment de l'installation du matériel et à répéter régulièrement. La fréquence de ces contrôles varie suivant leur nature, mais elle doit être clairement définie dans le manuel d'assurance qualité de l'URC. En plus de ces contrôles réguliers, ces tests doivent être réalisés à chaque opération de maintenance effectuée sur ce matériel, comme par exemple le remplacement d'un filtre. Si beaucoup de ces contrôles sont communs aux hottes à flux d'air laminaire et aux isolateurs, certains sont spécifiques.

C.4-a. Contrôles communs aux hottes et aux isolateurs

Nous allons détailler les contrôles devant être effectués sur les deux types d'appareils. On retrouve dans cette catégorie : le test d'intégrité des filtres HEPA, le contrôle du débit d'air, le test à la fumée, le contrôle de pression, le contrôle de température et d'humidité, le contrôle de la contamination particulaire, le contrôle du niveau sonore et les tests microbiologiques. Le test de fuite est également retrouvé pour les deux catégories d'équipements, mais il ne concerne que les hottes du type PSM III.

- Test de l'intégrité des filtres HEPA

Ce test est capital dans la mesure où les filtres HEPA sont extrêmement fragiles, et de mauvaises conditions de transport ou de montage peuvent les détériorer sérieusement. Le principe de ce test consiste à pulvériser un aérosol en amont du filtre et à mesurer la qualité de l'air en aval à l'aide d'un photomètre à aérosol. Pour ce faire, on utilise classiquement du DOP (dioctyl phtalate) ou de l'EMERY 3004[®] (constitué de poly-alpha-oléfine), qui est un produit plus récent mais surtout moins toxique que le DOP qui a été classé dans les substances suspectes d'être cancérogènes en 1980 (24). De même, des aérosols de latex ou de DEHS (di-2-éthylhexylsebacat, également appelé DOS) sont de plus en plus utilisés.

Pour être conforme, le résultat doit être cohérent avec le filtre monté sur la hotte ou l'isolateur, et dont les caractéristiques normatives sont résumées dans le tableau ci-dessous. Selon l'ISOPP, ce test est à réaliser une à deux fois par an (12).

Tableau 1 : Efficacité minimale des filtres HEPA et ULPA pour les tailles des particules les plus pénétrantes (MPPS) selon la norme EN 1822.

Classe de filtre	Efficacité de filtration (%)	Pénétration (%)
H10	85	15
H11	95	5
H12	99,5	0,5
H13	99,95	0,05
H14	99,995	0,005
U15	99,9995	0,0005
U16	99,99995	0,00005
U17	99,999995	0,000005

- Contrôle du débit d'air

Ce test est à effectuer sur les hottes et sur les isolateurs à flux unidirectionnel. La vitesse de l'air à l'intérieur du flux est mesurée grâce à un anémomètre et doit être comprise entre 0,36 et 0,54m/s. La vitesse moyenne de l'air entrant est calculée, et doit être au minimum de 0,40m/s. Les mesures doivent être répétées au moins 8 fois, sans aucune valeur écartée de plus de 20% par rapport à la valeur de référence (12).

- Le test à la fumée

Le but de ce test est de visualiser la circulation de l'air au sein de la zone de travail de la hotte ou de l'isolateur. Les fumées sont produites par un bâtonnet délivrant des vapeurs d'acide sulfurique. Grâce à la fumée, les zones mortes ou de turbulence sont facilement repérées.

- Le contrôle de pression

Les différentiels de pression, entre les filtres au niveau du poste de travail et entre les pièces, doivent être contrôlés visuellement au moins une fois par jour et de façon permanente grâce à des alarmes. Pour les hottes à flux d'air laminaire, la différence de pression se situe entre les différentes salles qui composent l'URC. Pour les isolateurs, il y a en plus la différence de pression entre l'intérieur de l'isolateur (c'est-à-dire la zone de travail) et la pièce où se situe l'isolateur.

Réglementairement, les différentiels entre deux pièces adjacentes sont de l'ordre de 10 à 15 Pascals (8). Pour les isolateurs, la surpression doit être comprise entre +35 et +60 Pascals tandis que la dépression doit se situer entre -50 et -200 Pascals (12).

La mesure du différentiel de pression en amont et en aval des filtres HEPA de plafond doit être effectuée au moins tous les 6 mois (12).

- Le contrôle de température et d'humidité

Il vise à s'assurer que l'atmosphère est bien contrôlée de façon à limiter au maximum le développement microbien. La mesure est réalisée en continu grâce à un thermomètre et un hygromètre. En réalité, les valeurs retenues sont un compromis entre la limitation du développement microbien, le confort de travail et la génération d'électricité statique (en cas d'air trop sec).

En pratique, il convient de maintenir une température comprise entre 18°C et 22°C, et une hygrométrie comprise entre 30% et 70%. Toutefois, il est important de noter que pour les isolateurs qui stérilisent à partir d'eau oxygénée, l'hygrométrie doit être encore plus

étroitement surveillée afin de ne pas désactiver le peroxyde d'hydrogène : l'humidité cible doit être de 50%, sans dépasser $\pm 10\%$.

- Le contrôle de la contamination particulaire

L'objectif de ces contrôles est de vérifier que la concentration des particules en suspension dans l'air est conforme aux exigences. Le comptage est à effectuer au niveau des zones sensibles comme les postes de travail, les gants ou les connexions à l'aide d'un compteur optique de particules.

Les exigences des différentes zones d'atmosphère contrôlée, mentionnées dans les BPP, sont résumées dans le tableau ci-dessous (8).

Tableau 2 : Caractéristiques particulières des différentes zones d'atmosphère contrôlée (8).

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par mètre cube, de taille supérieure ou égale à :			
	<i>0,5 μm</i>	<i>5 μm</i>	<i>0,5 μm</i>	<i>5 μm</i>
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	352 0000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

- Contrôles microbiologiques

Le classement de la ZAC tient compte des particules mais également des microorganismes. Il convient donc de contrôler le niveau de contamination microbiologique.

Les tests microbiologiques sont divisés en 3 parties : l'échantillonnage d'air passif, l'échantillonnage d'air actif et le contrôle de surface.

- L'échantillonnage d'air passif.

Ce contrôle s'effectue avec des boîtes de Pétri de 90mm de diamètre (8) posées sur la surface de travail, avec la gélose au contact de l'air, durant une période de 4 heures dans des conditions normales de fonctionnement (12). Leur répartition doit respecter un plan qui a été préalablement défini avec le service d'hygiène. Les exigences sont répertoriées dans le tableau 3 (page 40).

- L'échantillonnage d'air actif.

Le principe de ce contrôle est d'aspirer l'air de la zone de travail grâce à un biocollecteur qui projette l'air sur une gélose nutritive. Le débit d'aspiration et la durée (donc le volume total d'air) sont définis à l'avance. Les exigences sont répertoriées dans le tableau 3.

- Le contrôle de surface.

Le contrôle de surface peut s'effectuer avec des boîtes de Pétri de 55mm de diamètre (8) ou des écouvillons. A la différence des deux contrôles précédents, on s'intéresse ici à la contamination de la surface de travail proprement dite.

L'avantage des boîtes de Pétri est la plus grande reproductibilité des prélèvements (12) mais leur utilisation dans des recoins est délicate voire impossible. Dans ces cas là, on peut utiliser des écouvillons qu'on applique dans ces recoins, avant ensemencement d'une boîte de Pétri. En revanche, il n'y a pas de recommandations concernant les niveaux maximums acceptables avec les écouvillons : l'interprétation est donc plus délicate. Les exigences du contrôle de surface sont répertoriées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Niveaux maximums acceptables de contamination microbiologique pour les différents contrôles (8, 12, 25).

	Classe A	Classe B	Classe C	Classe D	Fréquence minimale recommandée
Air passif (UFC/4h)	<1	5	50	100	A chaque séance de travail
Air actif (UFC/m³)	<1	10	100	200	1/semaine
Surfaces (UFC/plaque)	<1	5	25	50	1/semaine
Empreintes des 5 doigts des gants (UFC/gant)	<1	5	-	-	A chaque séance de travail

- Contrôles du niveau sonore et de la luminosité

L'objectif de ces tests est de s'assurer des bonnes conditions de travail pour les manipulateurs. Ainsi, le niveau sonore de la hotte ou de l'isolateur ne doit pas excéder 85dB(A) et l'intensité lumineuse au niveau de la zone de travail doit être au minimum de 400 Lux.

C.4-b. Contrôles spécifiques

- Test de rétention du flux d'air

L'objectif de ce contrôle est de vérifier l'efficacité de la barrière créée par la veine de garde dans un PSM de type I ou II. Il s'effectue grâce à un aérosol d'iodure de potassium (KI) créé au sein du PSM et en comptabilisant à l'extérieur du PSM le nombre de particules d'iodure de potassium retrouvées. Les particules d'iodure de potassium sont révélées grâce à une membrane imprégnée de chlorure de palladium, qui réagit en formant une coloration brune (12).

- Test de fuites

Ce test permet de vérifier l'étanchéité de l'isolateur ou du PSM III et doit être effectué tous les mois (12). Le test de fuites est composé en réalité de deux contrôles : la localisation des fuites et le taux de fuite.

▪ La localisation des fuites.

Comme son nom l'indique, le but de ce test est de visualiser les éventuelles fuites. Pour ce faire, on sature l'atmosphère intérieure de l'isolateur en ammoniac en exerçant une surpression de 100 Pascals. Au bout de 15 minutes, le révélateur, composé de bromophénol, est déposé tout autour de l'isolateur, en insistant plus particulièrement sur les jonctions. L'ammoniac réagit avec le bromophénol, ce qui provoque le virage du jaune au bleu indiquant la présence d'une fuite.

▪ Le taux de fuite.

L'objectif de cette épreuve est de contrôler la perte de pression de l'isolateur. Pour ce faire, on applique au sein de l'isolateur une pression supérieure de 20 à 50 Pascals par rapport à la pression de travail. Ensuite, on mesure la diminution de pression pendant une minute dans l'enceinte de l'isolateur, dans des conditions de température ne variant pas de plus de 0,05°C (12).

Les valeurs du taux de fuite sont généralement de l'ordre de 0,1% pour les isolateurs à paroi souple et de 0,5% dans le cas d'une paroi rigide.

La majorité de ces contrôles sont obligatoires. Ainsi, au moment de choisir un nouveau matériel, il est important de bien tenir compte de ces contraintes et de correctement les évaluer, aussi bien en temps qu'en coût (certains contrôles peuvent être sous-traités à des entreprises spécialisées). Il est de plus indispensable d'assurer une bonne traçabilité des contrôles effectués et de leurs résultats, afin de pouvoir prouver le bon fonctionnement du matériel utilisé ou constater la dégradation d'un élément (filtre arrivant à saturation par exemple).

C.5- Aspect financier

Du point de vue financier, les deux équipements ont des coûts d'acquisition différents, mais il convient de prendre en compte le fonctionnement de l'URC dans sa globalité pour pouvoir comparer. En effet, un isolateur est plus cher à l'achat qu'une hotte à flux d'air laminaire (70 000 € pour un isolateur 2 places *versus* 15 000 € pour un PSM II). Toutefois, à l'usage, il semblerait que la hotte à flux d'air laminaire ait un coût de revient plus élevé, malgré des frais de maintenance plus faibles (15, 22). En effet, les contraintes d'habillement (surblouses, masques, charlottes...) ainsi que la nécessité d'avoir une ZAC de classe B ou C défavorisent la hotte. Effectivement, l'ordre de prix croît en fonction du niveau de sécurité : de 2 000 €/m² pour une ZAC de classe D à 5 000 €/m² pour une ZAC de classe A.

III. Troisième partie :

Dispositifs présentés comme clos pour la préparation
des anticancéreux.

Dans cette partie, nous allons étudier plus en détail les dispositifs médicaux annoncés comme clos et utilisés pour la reconstitution des anticancéreux. Dans un premier temps, nous définirons ces matériels puis, dans un deuxième temps, nous ferons une revue des différentes études publiées. Ensuite, nous traiterons des possibilités envisagées au Centre Hospitalier du Mans après analyse des résultats d'une enquête effectuée auprès d'une cinquantaine de pharmaciens en établissement de santé français au sujet de ces dispositifs, ainsi que des résultats de l'étude comparative réalisée avec l'équipe pharmaceutique.

A. Définition

Il n'existe pas de définition consensuelle des dispositifs présentés comme clos utilisés pour la reconstitution des anticancéreux. Avant toute chose, il convient de rappeler que le critère 'clos' concerne deux aspects : la contamination microbiologique d'un côté et la contamination chimique de l'autre. S'agissant de préparations injectables, elles se doivent d'être aseptiques : il ne doit donc pas y avoir de germe pénétrant dans la préparation. Parallèlement, le principe actif est un cytotoxique : il doit donc être confiné dans une zone la plus restreinte possible.

Dans ses standards de pratique de 2007, l'ISOPP a recensé quelques définitions du système clos de différents pays (12).

Si on se place dans le cas d'une contamination microbiologique, on retrouve les définitions suivantes :

- « produit qui n'est pas en communication ouverte avec l'environnement extérieur »,
- « caractéristiques d'un produit se trouvant dans un contenant fermé et sur lequel l'activité se limite à l'addition d'un liquide » (Pays-Bas),
- « transfert aseptique d'un produit pharmaceutique fini stérile, apyrogène (par exemple à partir de flacons ou d'ampoules) obtenu auprès d'un industriel licencié, dans un contenant final stérile » (Etats-Unis),

III. Troisième partie - Dispositifs présentés comme clos pour la préparation des anticancéreux.

- « prélèvement dans une ampoule ou ponction à travers le septum en caoutchouc d'un flacon dans un environnement de classe A » (Royaume-Uni),
- « système pouvant empêcher une contamination » (OMS).

Les BPP françaises définissent le système clos comme étant un « procédé de répartition aseptique permettant le prélèvement et le transfert d'un produit stérile vers un autre contenant stérile dans lequel les systèmes de fermeture des contenants et le matériel de transfert restent en place pendant toute la durée du processus de transfert, uniquement assuré par une aiguille stérile, une tubulure stérile ou tout autre dispositif de transfert stérile. Le transfert du produit stérile est réalisé de telle manière qu'il ne soit jamais en contact avec l'environnement » (8). Il est par ailleurs précisé que : « il peut être admis que le prélèvement d'une solution stérile à partir d'une ampoule dans un environnement de classe A peut être considéré comme un transfert en système clos si celui-ci est immédiat », dans le cas où le produit manipulé ne présente pas de risque toxique.

Comme énoncé précédemment, dans le cadre des anticancéreux, le caractère clos d'un dispositif de manipulation ne peut se limiter à l'aspect microbiologique. L'ISOPP a également recensé quelques définitions du système clos dans le cadre de la contamination chimique (12) :

- « système semi-clos (liquide ou poudre) : lorsqu'une surpression se produit dans le flacon, l'air peut s'échapper dans l'air environnant à travers un filtre de ventilation » (Pays-Bas),
- « système clos (poudre) : lorsqu'une surpression survient dans le flacon, l'air ne peut pas s'échapper dans l'air environnant » (Pays-Bas),
- « un système qui peut fonctionner sans connexion ouverte entre l'espace interne contaminé et l'environnement au cours du mélange et de la préparation » (normes de qualité allemandes (DGOP) et européennes (ESOP)),
- « 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 » (NIOSH, Etats-Unis).

III. Troisième partie - Dispositifs présentés comme clos pour la préparation des anticancéreux.

On ne retrouve pas dans les BPP de définition du système clos vis-à-vis de la contamination chimique. En revanche, le groupe de travail GERPAC-Europharmat définit un système clos comme étant un « dispositif qui empêche mécaniquement le transfert de contaminants environnementaux notamment microbiologiques et chimiques dans le système et le transfert d'agents toxiques sous forme vapeur, liquide et solide à l'extérieur du dispositif ». Cette définition française intègre l'aspect microbiologique et l'aspect particulaire, et se rapproche beaucoup de la définition américaine qui, selon l'ISOPP, est la plus précise et la plus complète car elle inclut la notion de vapeurs. C'est d'ailleurs la seule qui contient le terme 'médicament', elle adhère donc tout particulièrement au domaine des anticancéreux. Il est précisé par ailleurs que « les filtres d'un diamètre de 0,22µm et les filtres HEPA ne retiennent pas les vapeurs de produits cytotoxiques » et que « les filtres à charbon actif peuvent absorber les vapeurs uniquement de manière temporaire » (12).

En se basant sur la réglementation française, on ne trouve pas de définition satisfaisante du système clos pour la manipulation des anticancéreux. La définition admise est donc celle énoncée par le groupe de travail GERPAC-Europharmat, qui se rapproche beaucoup de celle retenue par la société savante internationale de pharmacie oncologique (ISOPP) et qui correspond à la définition américaine éditée par le NIOSH. En se basant sur ces définitions, les isolateurs et les PSM pourraient logiquement être considérés comme des systèmes clos, puisqu'ils sont prévus pour protéger le produit, le manipulateur et l'environnement. En réalité, ils sont effectivement clos vis-à-vis de l'environnement et des manipulateurs, mais en aucun cas vis-à-vis des produits eux-mêmes, étant donné que l'intérieur du PSM ou de l'isolateur n'est pas protégé de la contamination chimique.

B. Contexte réglementaire

Ces dispositifs ont le statut de dispositif médical, et sont donc soumis à la directive européenne 93/42/CEE du 14 juin 1993, modifiée le 05 septembre 2007 par la directive 2007/47/CE. Cette directive impose, depuis le 14 juin 1998, que tous les dispositifs médicaux aient le marquage CE. Les contraintes liées à ce marquage diffèrent suivant le type de dispositif. En effet, ils sont classés en 4 classes (I, IIa, IIb, III) suivant leur utilisation. De façon résumée, les critères pour leur classification comprennent :

- la durée d'utilisation,
- l'aspect invasif ou non, et si oui s'il s'agit d'un abord chirurgical ou non,
- le caractère actif ou non.

Ainsi, l'annexe 9 de la directive 93/42/CEE définit les règles de classification : on retrouve les catégories suivantes :

- les dispositifs non invasifs (règles 1 à 4),
- les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps autres que le type chirurgical (règle 5),
- les dispositifs invasifs de type chirurgical à usage temporaire (règle 6),
- les dispositifs invasifs de type chirurgical à usage à court terme (règle 7),
- les dispositifs implantables ou invasifs de type chirurgical à usage à long terme (règle 8),
- les dispositifs actifs (règles 9 à 12),
- les règles spéciales (règles 13 à 18).

L'ensemble de ces règles est résumé en annexe 2.

Les dispositifs médicaux étudiés dans ce travail font partie de la classe I. Pour obtenir le marquage CE, le fabricant est simplement contraint d'effectuer une déclaration CE de conformité. Concrètement, il « assure et déclare que les produits concernés satisfont aux exigences de la [...] directive qui leur sont applicables » (26). Il est de plus tenu de rédiger une fiche technique comprenant les informations suivantes :

- une description générale du produit ;

III. Troisième partie - Dispositifs présentés comme clos pour la préparation des anticancéreux.

- les schémas de conception et de fabrication, avec les explications nécessaires à leur compréhension ;
- les résultats de l'analyse de risque ;
- les rapports d'essais ;
- l'étiquetage et les instructions d'utilisation.

Pour cette classe de dispositifs médicaux, le fabricant n'est donc pas tenu de démontrer l'intérêt de son dispositif, contrairement aux médicaments. Ceci explique le peu d'études convaincantes qu'on peut retrouver sur certains dispositifs médicaux.

C. Dispositifs commercialisés

De nombreux dispositifs sont présentés comme étant clos, mais tous ne sont pas comparables et il convient de les différencier en deux grands groupes. En effet, on peut distinguer les perforateurs sécurisés équipés d'un filtre d'une part, et les dispositifs se solidarisant avec le flacon de médicament d'autre part.

C.1- Les perforateurs sécurisés équipés d'un filtre

Plusieurs fabricants commercialisent ce type de perforateur sécurisé. Il s'agit en réalité de simples dispositifs d'accès au flacon sans aiguille (couramment appelés trocards ou « spikes »), en matière plastique, sur lesquels un filtre de 0,22µm est ajouté (voir figures 4 et 5). Ce filtre est utilisé pour que l'air pénétrant dans le flacon de médicament soit dépourvu de bactéries. Quelques modèles sont équipés en plus d'un filtre à solution de 5µm qui empêche d'éventuelles particules de passer dans la poche prête à être administrée.

Ce type de dispositif est très utilisé pour éviter les accidents de piqûre : ils sont en effet une bonne alternative à l'utilisation des aiguilles et leur utilisation est recommandée (27).



Figure 4 : Perforateur sécurisé de Codan (28).



Figure 5 : Perforateur sécurisé de B-Braun (29).

Ces trocards sont quelquefois présentés comme étant des systèmes clos. Comme nous l'avons vu précédemment, la notion de système clos en pharmacotechnie oncologique revêt deux aspects, la microbiologie et le particulaire. En réalité, ces dispositifs assurent uniquement que l'air entrant dans le flacon de médicament est aseptique. En aucun cas, l'aérosol expulsé *via* le filtre de $0,22\mu\text{m}$ pourrait être considéré comme non contaminé chimiquement car les vapeurs ne sont pas retenues. De plus, une fois ces trocards en place, comme ils ne sont pas définitivement solidaires du flacon de médicament, on peut les décrocher, ce qui est bien sûr générateur d'une forte contamination chimique (aérosol généré, embout ayant trempé dans le médicament cytotoxique, septum ne se refermant pas). Toutefois, certains de ces dispositifs (le CLAVE[®] de la société Hospira par exemple) sont équipés d'un système de fermeture permettant d'empêcher l'écoulement de la solution en l'absence de seringue connectée.

Une fois la solution de médicament reconstituée et prélevée, la seringue doit être déconnectée du dispositif sans aiguille pour être ensuite connectée à la poche, soit directement si celle-ci est équipée d'une valve luer-lock, soit par l'intermédiaire d'un perfuseur équipé d'une connectique luer-lock. A moins d'utiliser une connectique sécurisée montée sur la seringue, cette étape expose la solution à l'air de la zone de travail, et par conséquent au risque de contamination croisée.

Si en pratique ces perforateurs sont très utiles pour diminuer le risque de piqûre, en revanche leur place vis-à-vis des contaminations est moins évidente. Toutefois, le Groupe d'Etude sur le Risque d'Exposition des Soignants (GERES) n'a pas émis d'avis sur le niveau de sécurité de ce type de dispositif (30).

Dans cette catégorie de dispositifs, on retrouve le SECURMIX[®] (société Eurohospital) qui est à mi-chemin entre le perforateur sécurisé et le set de transfert (voir figure 6). En

III. Troisième partie - Dispositifs présentés comme clos pour la préparation des anticancéreux.

effet, il permet la reconstitution du médicament en transférant directement le soluté du contenant final au flacon, et *vice-versa*. Toutefois, ce dispositif est équipé d'une aiguille : il n'y a donc pas, *a priori*, de diminution du risque de piqûre accidentelle.



Figure 6 : Dispositif SECURMIX®.

A l'heure actuelle, il existe deux connectiques sécurisées luer-lock commercialisées spécifiquement pour la préparation des anticancéreux (voir figures 7 et 8). Elles fonctionnent toutes les deux sur le même principe : une valve bidirectionnelle qui s'ouvre lors de la connexion et se referme à la déconnexion. De plus, lors de la déconnexion, une légère aspiration (entre 0,01 et 0,03 mL) se produit permettant d'éviter la proéminence d'une gouttelette de cytotoxique à l'extrémité du dispositif.



Figure 7 : Connecteur sécurisé SPIROS® (31).



Figure 8 : Connecteur sécurisé TEXIUM® (32)

L'ensemble des dispositifs cités précédemment est résumé dans le tableau ci-après.

Tableau 4 : Résumé des dispositifs médicaux équipés d'un filtre et des connecteurs cités.

Dispositif médical	Fournisseur	Type	Caractéristique(s) principale(s)	Remarques
MINISPIKE®	Codan	Perforateur sécurisé	Equipé d'un filtre à air de 0,22µm	Dispositif de petite taille
CHEMO MINI-SPIKE PLUS®	B-Braun	Perforateur sécurisé	- Equipé d'un filtre à air de 0,22µm - Equipé d'un filtre à particules de 5µm	Dispositif de grande taille
SECURMIX®	Eurohospital	Perforateur sécurisé	- Ressemble à un set de transfert - Equipé d'un filtre à air de 0,22µm	Présence d'une aiguille
CLAVE®	Hospira	Perforateur sécurisé	Equipé d'un filtre à air de 0,22µm	
SPIROS®	Hospira	Connecteur sécurisé	Valve bi-directionnelle luer-lock	
TEXIUM®	Cardinal	Connecteur sécurisé	Valve bi-directionnelle luer-lock	

C.2- Les dispositifs sécurisés se solidarisant avec le flacon de médicament

A ce jour, trois dispositifs présentés comme clos et se solidarisant définitivement avec le flacon sont commercialisés en France. Il s'agit du PHASEAL®, du TEVADAPTOR® et de ALARIS®. Ces trois dispositifs ont des principes de fonctionnement totalement différents que nous allons développer, et nous verrons également pourquoi il est difficile de les comparer.

C.2-a. Le système PHASEAL®

Développé par la société suédoise Carmel Pharma, le principe de ce dispositif est de retenir totalement l'aérosol formé en le contenant dans un ballonnet. Le système est composé de 3 éléments distincts :

III. Troisième partie - Dispositifs présentés comme clos pour la préparation des anticancéreux.

- l'injecteur (figure 9), qui se connecte à la seringue d'un côté et au protecteur de l'autre afin de pouvoir injecter le solvant de reconstitution dans le flacon de médicament grâce à une aiguille protégée ;



Figure 9 : Injecteur du système PHASEAL® (33).

- le protecteur (figure 10), qui se fixe de manière irréversible sur le flacon de médicament, grâce à des crochets, et qui a pour but de retenir, dans un ballonnet, l'aérosol créé par la reconstitution du médicament ;



Figure 10 : Protecteurs du système PHASEAL® (33).

- le perfuseur (figure 11), qui s'adapte à la poche de soluté d'un côté et à l'injecteur de l'autre afin d'introduire le médicament dans cette poche de soluté. Ce perfuseur permet également de connecter une tubulure pour la perfusion.



Figure 11 : Perfuseur du système PHASEAL® (33).

Plusieurs études réalisées avec PHASEAL® ont montré que, s'il est bien utilisé, une nette diminution de la contamination chimique provoquée par la manipulation est observée (1, 34, 35). La notion de ‘bonne utilisation’ est capitale car, comme nous allons le voir ci-dessous, l'utilisation de ce dispositif n'est pas très intuitive.

La première étape pour l'utilisation de PHASEAL® consiste à enfoncez le protecteur sur le flacon de médicament ainsi que le perfuseur sur la poche de soluté si besoin. La deuxième étape diffère suivant que le médicament manipulé est une poudre à reconstituer ou une solution prête à l'emploi :

- dans le cas d'une poudre : si le solvant de reconstitution est le même que le solvant de dilution, on préleve dans une seringue (équipée d'un injecteur) à partir de la poche de soluté (préalablement montée d'un perfuseur) le volume nécessaire ;
- dans le cas d'une solution : il faut prélever un volume d'air de la zone de travail dans la seringue, avant de l'équiper de l'injecteur. Ce volume d'air doit être au moins égal au volume de solution à prélever.

Ensuite, il faut connecter l'injecteur au protecteur *via* la connexion luer-lock. Après avoir enlevé la sécurité de l'injecteur et l'avoir enfoncé, il faut presser la seringue pour introduire le fluide (air ou liquide) dans le flacon de médicament. Pour prélever, on retourne l'ensemble flacon-protecteur-injecteur-seringue et on tire le piston jusqu'au volume désiré. Afin de remettre l'ensemble en position de sécurité, on lève le piston de l'injecteur de manière à enfermer l'aiguille dans l'injecteur, avant de désolidariser l'injecteur du protecteur. Enfin, on adapte l'injecteur au perfuseur, et de la même façon, on introduit le médicament dans la poche à perfuser.

Dans le cas de la préparation d'une seringue, la dernière étape n'est pas réalisée. La seringue est envoyée dans le service montée avec l'injecteur. Les infirmières connectent alors cet injecteur à un adaptateur prévu pour ces administrations en intraveineuse directe (figure 12).

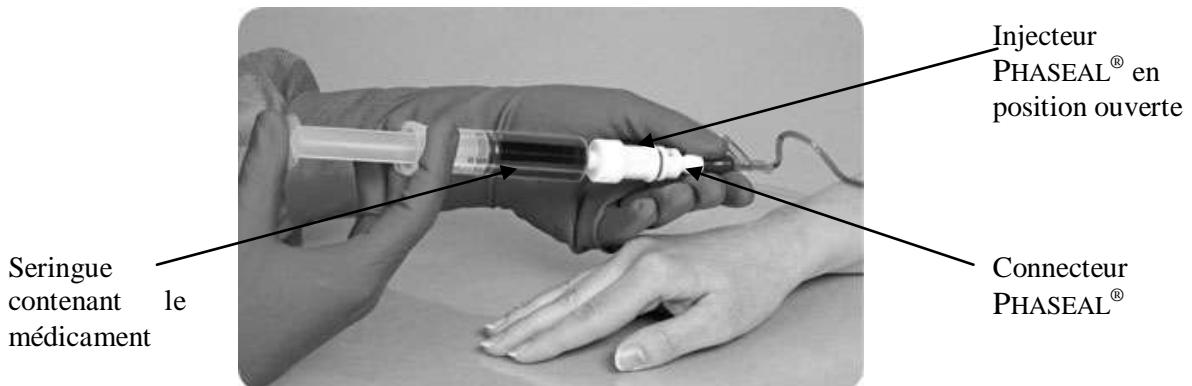


Figure 12 : Injection d'un médicament conditionné en seringue pour intraveineuse directe (33).

Lors de l'introduction dans le flacon du solvant ou de l'air, le ballonnet du protecteur se gonfle et retient donc toutes les particules contenues dans l'aérosol. A l'inverse, l'inconvénient de ce ballonnet se présente lorsqu'on manipule une solution prête à l'emploi : on est alors contraint d'introduire de l'air dans le flacon afin de pouvoir effectuer le prélèvement. Cette étape pose le problème des contaminations possibles à partir de cet air. En effet, si l'air prélevé est celui d'une ZAC de classe A, le risque microbiologique est quasiment nul, mais on peut toujours avoir des contaminations croisées avec les autres produits manipulés au sein de cette ZAC.

L'autre gros inconvénient du système PHASEAL® est le nombre de références à gérer : le système compte 3 éléments distincts, et en plus, il existe 3 tailles de protecteurs qui correspondent aux principales tailles de flacons rencontrées en cancérologie. En ajoutant le connecteur, cela fait donc 6 éléments à acheter, stocker et gérer.

Une remarque qui est souvent retrouvée dans les études réalisées sur le dispositif PHASEAL® est son manque d'intuitivité. Il nécessite donc une formation des équipes (35, 36) pour une utilisation en toute sécurité. En effet, le risque le plus évident est la rupture du système clos qui peut se faire en déconnectant l'injecteur de la seringue ou en oubliant de

rentrer l'aiguille avant de séparer l'injecteur du protecteur. Dans ces cas de figure, en plus de la contamination chimique, le risque de se piquer est donc au moins similaire à celui qui existe avec les aiguilles utilisées habituellement. Toutefois, une amélioration a été apportée sur la deuxième génération du PHASEAL®, en limitant la possibilité d'erreurs de manipulation.

C.2-b. Le système TEVADAPTOR®

Le dispositif TEVADAPTOR® a été commercialisé par la société Téva plus récemment que son concurrent suédois. Son principe repose sur l'utilisation conjointe d'un filtre à charbon actif et d'un filtre 0,22µm. Tout comme le PHASEAL®, il est composé de 3 éléments et d'un connecteur (figure 13) :

- l'adaptateur de flacon qui se fixe irréversiblement sur le col du flacon de médicament (grâce à la présence de crochets) ;
- l'adaptateur de seringue, qui se visse à la seringue de prélèvement d'un côté, et de l'autre à l'adaptateur de flacon ou de poche (suivant l'étape de la manipulation) ;
- l'adaptateur de poche, qui se percute à la poche de perfusion grâce à un trocard. A l'autre extrémité, il y a une tubulure munie d'un clamp et d'un embout luer-lock à son extrémité.

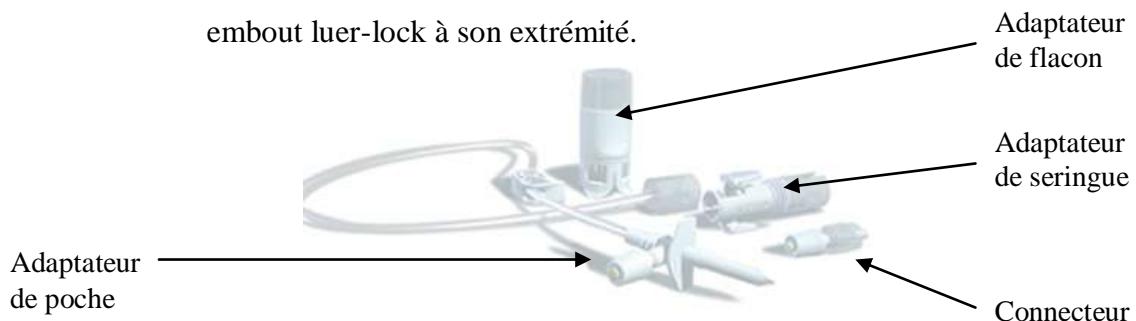


Figure 13 : Eléments du système TEVADAPTOR® (37).

La première étape de l'utilisation du système TEVADAPTOR® est la fixation des différents adaptateurs énumérés ci-dessus sur leur cible (flacon, seringue ou poche). Ensuite, la manipulation se fait presque de façon routinière, en connectant les différents adaptateurs les uns aux autres par l'intermédiaire de l'embout spécifique. L'air sortant du flacon de médicament est filtré sur du charbon actif afin de retenir les particules de

cytotoxique, tandis que l'air entrant passe dans un filtre de $0,22\mu\text{m}$ afin de garantir la stérilité du médicament.

La manipulation de ce dispositif est intuitive (38), étant donné que l'on conserve les gestes habituels. Un autre avantage est qu'il n'existe qu'une seule référence pour l'adaptateur de flacon : celui-ci est en effet universel et s'adapte à toutes les tailles de flacons rencontrés en pharmacie oncologique.

Le principal inconvénient de ce système est son caractère 'clos' qui fait beaucoup débat aujourd'hui au sein de la profession. En effet, la filtration sur charbon actif est-elle efficace à 100% contre les contaminations chimiques et pendant combien de temps ? Les études à ce sujet sont relativement contradictoires. Le test à la fumée de tétrachlorure de titane (TiCl_4) n'est pas très concluant dans la mesure où la rétention des fumées varie suivant les études (39). Certains auteurs critiquent ce test car le tétrachlorure de titane est un dérivé minéral, alors que la majorité des cytotoxiques est composée de molécules organiques et, surtout, les filtres à charbon actif retiennent principalement les composés organiques (40). C'est pourquoi d'autres méthodologies ont été employées, comme la manipulation du technétium 99-métastable ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) (38) ou encore la fluorescéine (40). Là encore, les conclusions de ces études ne concordent pas : la première affirme que le TEVADAPTOR[®] peut tout à fait être assimilé à un système clos, alors que la deuxième l'infirme. Il faut toutefois préciser que le technétium 99-métastable n'est pas un composé volatil, et n'est donc pas très propice à créer un aérosol. De même, il s'agit là aussi d'un composé minéral.

Pour conclure sur le dispositif TEVADAPTOR[®], on peut retenir qu'il est facile à manipuler mais il n'est probablement pas parfaitement clos, étant donné que les études sont contradictoires à ce sujet.

C.2-c. Le système ALARIS[®]

Développé par la société Cardinal Health, le principe de fonctionnement de ALARIS[®] est relativement similaire à celui du TEVADAPTOR[®], à savoir le passage de l'aérosol au travers d'un filtre hydrophobe. Dans la documentation du produit, il est

expliqué que ce filtre a pour rôle de « minimiser la contamination chimique ». En revanche, il n'y a pas de filtre à charbon.

C'est un dispositif qui se fixe de manière définitive au flacon de médicament, mais ceci est tributaire de la taille du col du flacon. Il n'existe qu'une seule taille permettant l'adaptation aux flacons ayant un col de 20 mm de diamètre : pour les autres flacons, ce dispositif n'est donc pas très adapté.

Tout comme les deux dispositifs précédents, ALARIS[®] est composé de 3 éléments (figure 14) :

- le dispositif ventilé d'accès aux flacons avec SMARTSITE[®] (valve sans aiguille), qui se fixe au flacon de médicament grâce à des crochets ;
- un luer mâle fermé (TEXIUM[®], voir figure 8 page 51), qui s'adapte à la seringue d'un côté et à la valve SMARTSITE[®] de l'autre ;
- un adaptateur de poche équipé d'une valve SMARTSITE[®] permettant d'introduire le médicament dans une poche pour la perfusion. La connectique étant luer-lock, cet élément n'est pas captif de chez Cardinal Health.

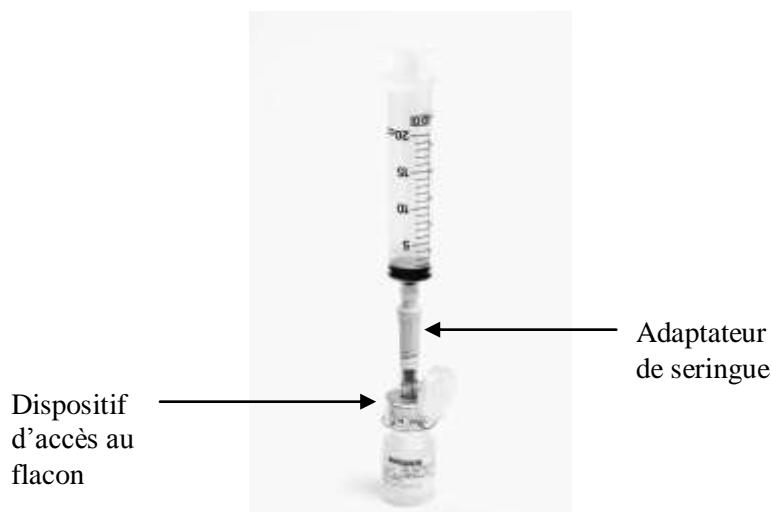


Figure 14 : Système ALARIS[®] (41).

Les avantages et inconvénients de ce dispositif sont comparables à ceux du TEVADAPTOR[®], à savoir une bonne intuitivité d'utilisation mais un aspect 'clos' controversé, renforcé par la notion de « minimisation » de la contamination chimique

inscrite dans la documentation. En revanche, ce système présente l'avantage d'avoir des connectiques universelles, l'adaptateur de poche n'est donc pas captif du dispositif.

Les caractéristiques de ces trois dispositifs sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résumé des dispositifs médicaux se solidarisant définitivement avec le flacon de médicament.

Dispositif médical	Fournisseur	Caractéristique(s) principale(s)	Remarques
PHASEAL®	Carmel	Aérosol retenu par un ballonnet	Connectiques spécifiques
TEVADAPTOR®	Téva	- Aérosol filtré par un filtre à charbon - Présence d'un filtre à air de 0,22µm	Connectiques spécifiques
ALARIS®	Cardinal	Présence d'un filtre à air de 0,22µm	Connectiques luer-lock

C.3- Comparaison des coûts d'achat

Bien évidemment, la complexité et les capacités différentes entre ces dispositifs font qu'il y a un important écart de prix entre les deux catégories de dispositifs citées précédemment. De plus, il y a en France au moins 5 fournisseurs différents de perforateurs sécurisés équipés d'un filtre, ce qui entraîne une forte concurrence tarifaire. Celle-ci a abouti à des prix relativement homogènes se situant globalement aux alentours de 1€ l'unité (prix hors taxes). Une forte consommation de ces dispositifs permet toutefois d'obtenir des tarifs inférieurs.

Concernant les dispositifs sécurisés présentés comme 'clos', les tarifs sont plus disparates et plus élevés compte tenu de la complexité plus élevée du matériel. Les prix mentionnés au catalogue des fournisseurs sont résumés dans le tableau 6. A la fin de ce tableau, le surcoût brut de fabrication d'une seule poche est estimé, en se basant sur l'utilisation d'un seul flacon de médicament par poche. En effet, pour connaître le surcoût

III. Troisième partie - Dispositifs présentés comme clos pour la préparation des anticancéreux.

réel de l'utilisation de ces dispositifs (voir quatrième partie), il faut tenir compte du coût du matériel non utilisé (aiguilles, compresses, tubulures courtes...), de la gestion de stock, du volume des déchets, du nombre de stérilisations supplémentaires...

Tableau 6 : Prix non négociés (hors taxes) des dispositifs médicaux présentés comme 'clos'.

	PHASEAL®	TEVADAPTOR®	ALARIS®
Adaptateur de flacon	P14 : 5,60 € P21 : 4,90 € P50 : 5,90 €	3,01 €	4,82 €
Adaptateur de seringue	4,60 €	3,38 €	2,21 €
Adaptateur de poche	3,50 €	1,83 €	Non captif
Connecteur	2,15 €	0,70 €	-
<i>Surcoût (brut) de fabrication d'une poche</i>	<i>13,00 €</i>	<i>8,22 €</i>	<i>7,03 €</i>

Outre leur prix, le choix du matériel doit aussi se faire suivant les caractéristiques du produit. Or, comme nous l'avons vu, il est difficile de comparer ces dispositifs. C'est pourquoi nous avons réalisé une enquête de pratiques et une enquête de manipulation que nous allons développer dans les paragraphes suivants.

D. Place de ces dispositifs médicaux : enquête de pratiques

Ces dispositifs médicaux ont été développés et sont commercialisés pour être utilisés au sein d'une zone de travail de classe A, c'est-à-dire sous un isolateur ou une hotte à flux d'air laminaire vertical. Bon nombre d'études montrent qu'ils diminuent très fortement le risque de piqûre, et pour les plus perfectionnés (TEVADAPTOR® et PHASEAL®), ils diminuent la contamination chimique de la zone de travail. Etant donné le peu de données sur les conséquences de ce phénomène, la question qui se pose alors est : quelle est leur réelle utilité ?

A la pharmacie du Centre Hospitalier du Mans, nous allons prochainement remplacer notre hotte à flux d'air laminaire par un isolateur. Au travers de ce changement, nos méthodes de travail au sein de l'URC vont changer, et nous nous sommes demandés quelle est la place de ces dispositifs médicaux en routine. Comme nous l'avons développé précédemment, leur utilisation est controversée. Toutefois, nous avons tenu à connaître l'avis de plusieurs de nos confrères et leurs pratiques au sein de leur établissement.

D.1- Objectifs

L'objectif principal de l'enquête est de lister les différentes utilisations faites de ces dispositifs médicaux dans plusieurs établissements de santé.

L'objectif secondaire est de connaître l'opinion des pharmaciens questionnés, de sorte à obtenir une répartition entre les avis positifs et négatifs, et surtout d'en cerner les raisons.

D.2- Matériel et méthodes

La méthode choisie est un questionnaire écrit envoyé par courrier postal, avec un retour par la même voie. Afin d'obtenir un maximum de réponses, nous avons volontairement limité notre questionnaire à une seule page pour que le pharmacien ouvrant le courrier ne soit pas rebuté et réponde en un minimum de temps. Une enveloppe pré-

III. Troisième partie - Dispositifs présentés comme clos pour la préparation des anticancéreux.

remplie y était jointe de manière à réellement minimiser le temps passé sur cette enquête. De même, une lettre explicative succincte était associée.

Lors du travail préliminaire, réalisé entre plusieurs pharmaciens et un interne, nous avons listé les questions que nous nous posons sur les utilisations potentielles de ces dispositifs. Une fois ce travail terminé, nous nous sommes rendus à l'évidence que le nombre de questions était incompatible avec un questionnaire qui se voulait rapide. Par conséquent, nous avons restreint les questions aux seuls dispositifs présentés comme clos pour la contamination chimique, comme PHASEAL® par exemple. Ce choix a été fait car le nombre de travaux publiés sur les perforateurs sécurisés étant élevé, nous avons pensé que la littérature nous permettrait de répondre à la majorité de nos interrogations. Dans un deuxième temps, le nombre de questions étant encore un peu élevé, nous nous sommes demandé quelles seraient les questions difficilement interprétables ou n'apportant que peu d'intérêt à notre enquête. Suite à ce travail, nous sommes arrivés à un questionnaire de 9 questions, l'ensemble se présentant sur une seule page (cf. annexe n°3). Les deux premières questions nous permettent de connaître l'activité de l'établissement ainsi que le mode de travail (hotte à flux d'air laminaire ou isolateur). Les sept questions suivantes portent uniquement sur les dispositifs présentés comme 'clos' : leur utilisation au sein de l'URC et/ou des services de soins, en procédure dégradée, en garde... La dernière question concerne l'opinion du pharmacien répondant et permet d'inscrire un commentaire libre.

Au début de ce travail, nous pensions faire une enquête régionale, et donc limiter les envois aux établissements de santé des Pays de la Loire. Cependant, afin d'obtenir un nombre de réponses au moins égal à 20, nous avons élargi le périmètre aux établissements des régions Bretagne, Basse-Normandie, Haute-Normandie et Centre. Trois autres établissements ont été questionnés suite à des opportunités particulières. L'objectif était d'interroger tous les établissements de santé ayant une PUI équipée d'une URC, qu'ils soient de statut public, privé ou participant au service public hospitalier (PSPH). Il est malheureusement difficile d'être exhaustif, et il est probable que certains établissements n'ont pas été identifiés. Les envois se sont échelonnés entre le 13 janvier et le 26 février 2009.

D.3- Résultats

Sur un total de 41 questionnaires envoyés, 28 ont été retournés, ce qui représente un taux de réponse très satisfaisant de 68%. 21 des établissements répondeurs sont des centres de santé publics, dont 6 CHU, et 7 ont un statut privé dont 4 centres de lutte contre le cancer (CLCC).

Parmi les 28 réponses, 6 établissements utilisent un dispositif ‘clos’. Les emplois répertoriés sont les suivants :

- un établissement les utilise uniquement pour certains produits au sein des services de soins ;
- quatre établissements les utilisent lors des périodes de garde. Pour deux d'entre eux, la reconstitution a lieu au sein des services de soins. Pour les deux autres, cette reconstitution a lieu à la PUI sur une paillasse ;
- un établissement les utilise en routine sous hotte à flux d'air laminaire ;
- deux établissements utilisent également ces dispositifs ‘clos’ en cas de panne de l'isolateur ou de la hotte (procédure dégradée de la PUI). De même, deux autres établissements envisagent cette utilisation, mais pour l'un d'eux, la manipulation serait déléguée à l'infirmier.

Sur l'ensemble des réponses, 5 équipes ont répondu que ces dispositifs nécessitent plus d'études, et 7 ont estimé que le coût était trop élevé par rapport au manque de données sur leur réelle utilité. En revanche, une majorité de pharmaciens a indiqué que ces systèmes ‘clos’ nécessitent un important travail de formation, ce qui pose problème lorsque leur utilisation est peu fréquente.

Dans la rubrique des commentaires libres, plusieurs remarques ont été notifiées et sont résumées ci-dessous :

- « ils sont utiles en dehors d'un isolateur en cas de panne » ;
- « ils sont utiles dans un isolateur en surpression » ;
- « quel est le rapport coût/utilité ? »
- « comment mesurer leur effet réel ? »
- « on a un sentiment de sécurité plus important avec le PHASEAL® » ;
- « ils sont utiles dans l'isolateur en cas de rupture de la stérilité ».

Parmi les établissements n'ayant pas référencé ces dispositifs médicaux, plusieurs pharmaciens ont écrit qu'ils disposaient d'un équipement supplémentaire (un deuxième isolateur par exemple) en cas de panne de la hotte ou de l'isolateur. Pour deux établissements, une sous-traitance avec un hôpital voisin est prévue en cas de panne.

Parmi ces 6 établissements utilisateurs, 1 emploie le PHASEAL®, 2 ont le TEVADAPTOR®, 2 ont le CLAVE® et 1 utilise le SECURMIX®. Toutefois, le système PHASEAL® est le plus connu car 4 autres établissements l'ont déjà essayé (mais sans l'avoir référencé).

D.4- Discussion

A la lecture de ces résultats, on voit bien que la place des dispositifs médicaux présentés comme clos pour la manipulation des anticancéreux n'est pas évidente et est loin de faire l'unanimité au sein de la profession. En effet, leur emploi va d'une utilisation systématique sous hotte à l'utilisation sur une paillasse en procédure dégradée dans le cas d'une panne de l'isolateur. De plus, la définition même de ces dispositifs n'est pas claire, car 3 établissements utilisent le CLAVE® et le SECURMIX® en tant que système clos alors que, à notre sens, ils ne sont pas comparables à PHASEAL® ou TEVADAPTOR®.

La majorité des utilisations recensées concerne une utilisation en dehors d'un système de ventilation, que ce soit à la pharmacie ou dans un service de soins. Cette utilisation est souvent très occasionnelle, comme dans le cas de la procédure dégradée, mais peut être beaucoup plus régulière. En effet, dans le cas d'un emploi dans les services de soins pour certains produits particuliers, on retrouve par exemple le méthotrexate dans le cas des grossesses extra-utérines, le ganciclovir pour des unités de pneumologie ou du 5-fluorouracile au bloc opératoire d'ophtalmologie. Pour le Centre Hospitalier du Mans (CHM), cette utilisation pourrait s'avérer intéressante dans quelques situations, notamment dans le cas d'un début de traitement par ganciclovir lors des périodes d'astreinte par exemple. En effet, le pharmacien d'astreinte étant seul, il ne serait pas possible d'assurer d'éventuelles urgences pendant la durée de la manipulation sous isolateur. En revanche, pour le méthotrexate utilisé aussi dans les grossesses extra-utérines, un travail a déjà été

effectué il y a quelques années avec les gynécologues et a abouti à la mise à disposition d'une seringue graduée prête à l'emploi de 85mg de méthotrexate et fabriquée toutes les semaines par l'URC.

L'utilisation des dispositifs sécurisés 'clos' lors d'une panne d'isolateur ou de hotte à flux d'air laminaire est répertoriée plusieurs fois dans les réponses au questionnaire. Dans le contexte du CHM, c'est une option qui nous intéresse dans la mesure où l'URC n'est équipée que d'une seule hotte, et prochainement d'un seul isolateur pour les cytotoxiques. Il est évident qu'en cas de panne, on ne pourrait pas avoir une activité normale. Toutefois, nous nous devons de pouvoir assurer au minimum les urgences vitales. Dans ce cas, l'administration de la chimiothérapie serait très proche de sa fabrication, ce qui peut s'apparenter à une utilisation extemporanée : le rôle principal du dispositif sera donc de protéger le manipulateur de la contamination chimique. Afin de respecter au mieux le caractère 'extemporané', la question qui se pose alors est : dans ce cas, doit-on laisser la reconstitution aux préparateurs de l'URC ou la déléguer aux infirmiers de l'unité de soins ? D'après les réponses obtenues, on constate que cette question n'est pas tranchée car il y a autant d'établissements dans un groupe que dans l'autre, même si leurs arguments sont peut-être différents.

Au CHM, l'emploi systématique de perforateurs sécurisés est envisagé afin de restreindre au maximum le risque de piqûre accidentelle pour les préparateurs. En revanche, pour les systèmes 'clos', une utilisation pour les reconstitutions d'anticorps monoclonaux peut être intéressante afin de limiter les contaminations croisées au sein de l'isolateur entre les cytotoxiques et les anticorps.

D.5- Conclusion de cette enquête

L'opinion générale sur ces dispositifs médicaux présentés comme 'clos' est qu'ils nécessitent incontestablement plus d'études afin de connaître réellement leurs possibilités, en particulier des études comparatives objectives. Le manque de données sur la toxicité à long terme des anticancéreux pour les manipulateurs, ainsi que le coût élevé de ces dispositifs font que leur utilisation est relativement restreinte à l'heure actuelle. Il semblerait toutefois que leur utilisation, dans certains cas particuliers, soit intéressante.

E. Evaluation de la manipulation des systèmes ‘clos’

Parallèlement à l'enquête de pratiques, nous avons souhaité tester la manipulation de ces différents dispositifs commercialisés. Pour cela, nous avons réalisé des essais au sein de la pharmacie du CHM.

E.1- Objectifs

L'objectif principal de cette étude de manipulation est de comparer l'intuitivité, les modalités ainsi que la sécurité d'emploi des dispositifs mis à notre disposition pour reconstituer les anticancéreux.

L'objectif secondaire est de recenser les différentes opinions des préparateurs en pharmacie et pharmaciens concernés pour une éventuelle utilisation en routine de ces dispositifs sécurisés.

E.2- Matériel et méthodes

Dans un premier temps, nous avons contacté quelques fournisseurs afin d'obtenir des échantillons pour pouvoir faire des essais. Pour les perforateurs sécurisés ‘simples’ (trocards), nous avons contacté seulement deux fournisseurs (B-Braun et Codan) car la faible disponibilité des personnels ne nous permettait pas d'essayer tous les modèles commercialisés. De plus, la similitude entre ces différents dispositifs est importante. Pour les dispositifs présentés comme ‘clos’, nous avons contacté les fournisseurs de PHASEAL® (Carmel), TEVADAPTOR® (Teva) et CLAVE® (Hospira). La firme Cardinal Health (fabricant de ALARIS®) n'a pas été contactée car son dispositif n'avait pas été identifié lors du travail préliminaire. Au moment où nous avons contacté la société Hospira, nous n'avions pas mis en évidence que le dispositif CLAVE® ne peut être considéré comme clos. C'est pourquoi ce dispositif a été essayé.

Dans un deuxième temps, une grille d'évaluation a été rédigée, permettant une notation plus reproductible entre les différents manipulateurs (voir annexe 4). Nous nous sommes inspirés d'une grille publiée récemment (39) que nous avons adaptée à notre enquête.

Ensuite, nous avons réalisé les essais par « vagues » en faisant participer plusieurs personnes à chaque fois, dont au moins un pharmacien et un préparateur en pharmacie. Cette bivalence nous est apparue indispensable car le préparateur est concerné au quotidien par la manipulation des chimiothérapies, et le pharmacien y est confronté lors des astreintes de sécurité. Les essais ont été réalisés à la pharmacie sur une paillasse. Avant chaque séance, chaque dispositif était présenté et une démonstration effectuée par un pharmacien ou le représentant du fabricant. Pour chaque dispositif testé, le manipulateur reconstituait un médicament sous forme de poudre (amoxicilline par exemple) et le conditionnait en seringue ou en poche pour perfusion, ces deux formes représentant l'immense majorité de l'activité de l'URC du CHM. Le solvant de reconstitution a été coloré avec de l'éosine afin de visualiser les fuites des dispositifs. A chaque étape de la manipulation, nous avons constaté les éventuelles taches d'éosine visibles sur le dispositif ou sur la paillasse. De même, les erreurs possibles ou avérées de maniement du matériel testé ont été mises en évidence et répertoriées sur la grille d'évaluation. Enfin, une fois la manipulation terminée, le volume de médicament restant dans le flacon (volume mort) a été évalué ou mesuré quand cela était possible.

E.3- Résultats

Lors des essais, 5 dispositifs différents ont été manipulés : CHEMOPROTECT® MICROSPIKE (Codan), CHEMO MINI-SPIKE PLUS® (B-Braun), PHASEAL®, TEVADAPTOR® et CLAVE®. Les manipulations des 3 derniers dispositifs cités précédemment ont été plus approfondies que pour les autres, probablement à cause de la nouveauté. Ceci a eu pour conséquence que les essais des perforateurs simples ont été raccourcis, et aucune grille n'a été remplie. Ceci n'est pas très handicapant dans la mesure où ces dispositifs sont plus connus des personnels et ne modifient quasiment pas les habitudes de travail.

Pour les autres, les grilles ont été correctement remplies de la manière suivante :

III. Troisième partie - Dispositifs présentés comme clos pour la préparation des anticancéreux.

- pour le TEVADAPTOR® : 3 préparateurs et 2 pharmaciens, dont une personne l'avait déjà utilisé,
- pour le PHASEAL® : 3 préparateurs et 2 pharmaciens, tous naïfs pour ce système,
- pour le CLAVE® : 2 préparateurs et 2 pharmaciens, dont 2 personnes l'avaient déjà utilisé.

Les résultats de l'évaluation des dispositifs annoncés comme 'clos' sont répertoriés dans les tableaux 7 et 8. Le chiffre indiqué correspond au nombre de réponses relevées pour chaque dispositif et chacune des questions.

Tableau 7 : Résultats de l'évaluation pour la sécurité d'utilisation des dispositifs médicaux.

(T : Tevadaptor®, P : Phaseal®, C : Clave®)

Risque de piqûre	Nul	Faible	Elevé	Très élevé
T	5	0	0	0
P	3	2	0	0
C	1	2	1	0
Risque d'aérosol	Nul	Faible	Elevé	Très élevé
T	2	3	1(a)	0
P	3	2	0	0
C	0	2(b)	2	0
Contamination chimique extérieure visible ?	Inexistante	Un seul point	Entre 1 et 5 points	>5 points
T	0	4	1	0
P	4	1	0	0
C	3	0	1	0

(a) en cas de mauvaise manipulation (risque élevé car déconnexion facile) ;

(b) sauf pour les petits flacons car pas de prise d'air : risque élevé.

Tableau 8 : Résultats de l'évaluation pour la manipulation des dispositifs médicaux.

(T : Tevadaptor®, P : Phaseal®, C : Clave®)

Intuitivité de manipulation	Nulle	Mauvaise	Bonne	Très bonne
T 0	1	4	0	
P 0	2	3	0	
C 0	1	2	1	
Adaptable sur tous types de flacons	Oui	Non		
T 3	2(a)			
P 5(b)	0			
C 1	3			
Estimation du volume mort (non prélevable dans le flacon)	0	0-1mL	1-2mL	>2mL
T 0	5	0	0	
*P 0	3	0	0	
C 0	4	0	0	
Force nécessaire à la mise en place du percuteur	Nulle	Minime	Importante	Très importante
T 2	3	0	0	
P 0	4	1	0	
C 0	1	3	0	
Prélèvement du médicament	Très Facile	Facile	Difficile	Très difficile
T 2	3	0	0	
P 2	3	0	0	
C 1	3	0	0	
Transfert du médicament	Très Facile	Facile	Difficile	Très difficile
T 2	3	0	0	
*P 1	3	0	0	
C 2	2	0	0	
Préhension du dispositif monté	Très Facile	Facile	Difficile	Très difficile
T 2	3	0	0	
P 0	4	1	0	
C 1	3(c)	0	0	
Préparation d'une seringue	Très Facile	Facile	Difficile	Très difficile
T 2	3	0	0	
P 1	4	0	0	
C 2	2	0	0	
Préparation d'une poche	Très Facile	Facile	Difficile	Très difficile
T 2	3	0	0	
P 2	3	0	0	
C 2	2	0	0	

* certains manipulateurs n'ont pas répondu.

- (a) mais adaptable sur 2 tailles de flacon différentes ;
- (b) mais nécessite d'avoir plusieurs références ;
- (c) mais la déconnexion des éléments est facile.

En analysant ces résultats, on peut résumer le ressenti des manipulateurs et en retirer plusieurs points :

- le système CLAVE[®] a encore un risque de piqûre sans diminuer le risque d'aérosol, malgré une contamination externe peu visible ;
- le système PHASEAL[®] est celui qui a eu le moins de fuites, avec un seul point détecté durant tous les essais ;
- la manipulation du système PHASEAL[®] est plus difficile que celle des autres ;
- le TEVADAPTOR[®] est toujours dans la moyenne : il n'a ni défaut majeur, ni qualité majeure.

E.4- Discussion

Ces essais des dispositifs sécurisés présentés comme 'clos' n'ont évidemment pas une grande valeur scientifique, dans la mesure où le nombre d'essais est relativement faible. De plus, la majorité des critères de notation étant relativement subjectifs, on se doit de tenir compte plus du résultat global que des résultats individuels. Toutefois, ceci nous a permis de mieux appréhender les avantages et les inconvénients des différents matériels proposés. Le fait de manipuler ces dispositifs a mis en lumière l'intuitivité d'utilisation dans un premier temps, puis les erreurs possibles de manipulation dont l'origine est liée à des habitudes de travail ou à la précipitation.

Concernant l'intuitivité du dispositif, nous avons rapidement constaté, et les résultats de l'évaluation le confirment, que le PHASEAL[®] était délicat à utiliser sans formation. En effet, la majorité des essayeurs a eu besoin d'explications avant utilisation, mais surtout pendant cette utilisation. Cette étape a été beaucoup plus simple avec le TEVADAPTOR[®] ainsi que le CLAVE[®], une simple explication avant utilisation ayant souvent suffi.

Du fait de son principe de fonctionnement (ballonnet retenant l'aérosol), le PHASEAL[®] nécessite de prélever de l'air de la zone de travail pour l'introduire dans le flacon de médicament, si celui-ci est sous forme liquide. Cette manœuvre est indispensable sous peine de ne pas pouvoir prélever dans le flacon. Lorsque le médicament est sous

forme de poudre, l'introduction du liquide de dilution pallie ce problème. Cette étape est un défaut important, car en introduisant de l'air extérieur dans le flacon, on ne protège pas la préparation des contaminations, notamment chimiques. Réglementairement (8), il semblerait que si l'air prélevé provient d'une ZAC de classe A, on puisse considérer qu'on reste en système clos. Dans la réalité, on ne peut pas considérer ceci vrai, dans la mesure où il y a existence d'une contamination chimique de la zone de travail.

Lors de la reconstitution proprement dite du médicament, le système ayant le moins fui est le PHASEAL®. L'aspect clos de ce système s'est encore renforcé lorsque de la mousse s'est formée dans le flacon : l'excès a été totalement retenu dans le ballonnet. On peut penser qu'avec les systèmes équipés de filtre à charbon, la mousse n'aurait pas été retenue totalement du fait de la quantité importante de liquide à absorber et de la vitesse à laquelle le débordement s'est produit. Les fuites observées avec le TEVADAPTOR® et le CLAVE® concernaient les joints de connexion entre les différents éléments, sur lesquels on a observé une tâche colorée à plusieurs reprises. Pour le PHASEAL®, nous avons remarqué qu'il est possible de perdre du médicament dans l'adaptateur, même si cette perte reste confinée à l'intérieur du dispositif. Ceci se produit si on appuie sur la seringue tout en abaissant ou remontant l'aiguille de son étui de protection.

Lors d'un conditionnement en seringue, nous avons constaté qu'il est très facile de séparer l'adaptateur de la seringue, principalement pour le TEVADAPTOR®. Pour le PHASEAL®, cette manœuvre n'est pas impossible mais est rendue difficile par la présence d'une sécurité, ce qui est un point positif. Pour l'administration de la seringue, il est nécessaire d'avoir un connecteur à monter entre l'adaptateur de seringue et la tubulure reliée à l'aiguille de Huber. Nous nous sommes rendus compte que si on pré-montait ce connecteur à la PUI, avec le TEVADAPTOR®, il existe un risque de fuites du médicament lors du transport sauf si on met un bouchon luer-lock à l'extrémité. Dans ce cas, on peut penser que le système n'est plus clos. De plus, l'accrochage du connecteur à l'adaptateur n'est pas optimal : nous avons observé que le connecteur se détachait aléatoirement de l'adaptateur, ce qui peut poser problème si cela se produit lors de l'administration.

Le système CLAVE® n'est pas réellement comparable à PHASEAL® et TEVADAPTOR® dans la mesure où il ne se fixe pas de manière définitive au flacon de médicament. Il est

plus assimilable à un perforateur sécurisé amélioré grâce à l'existence d'une connectique sécurisée.

E.5- Conclusion de cette évaluation

Dans les dispositifs présentés comme clos par les industriels, on peut dégager deux groupes : ceux qui se lient définitivement au flacon et les autres. Parmi les dispositifs essayés, seuls deux répondent à ce critère : PHASEAL® et TEVADAPTOR®. Le premier est probablement le plus clos des deux, même si nous avons observé une fuite (mais une seule) lors de nos essais. En revanche, sa manipulation est relativement complexe. Le deuxième présente l'avantage d'avoir une utilisation très simple, mais son caractère 'clos' est plus débattu.

IV. Quatrième partie :

Applications retenues au Centre Hospitalier du Mans.

Ce travail a été mené afin d'améliorer la sécurité et la qualité des pratiques en cours au sein de l'URC du Centre Hospitalier du Mans, à l'occasion du remplacement programmé de l'actuelle hotte à flux d'air laminaire par un isolateur. Avant de décider de la conduite à adopter, une évaluation financière est indispensable, car celle-ci orientera inéluctablement les décisions.

A. Evaluation financière pour le Centre Hospitalier du Mans

A.1- Activité de l'Unité de Reconstitution des Chimiothérapies

Le nombre de chimiothérapies fabriquées en 2008 à la pharmacie du CHM est approximativement 11 000. Ceci représente un budget d'environ 4,26 millions d'euros de médicaments, dont la majorité (97% en valeur) est facturée en sus de la tarification à l'activité (T2A).

Pour le mois de janvier 2009, le nombre de préparations s'élève à 922 correspondant à la manipulation de 1789 flacons. Environ 85% des chimiothérapies fabriquées sont des poches, et 17% des chimiothérapies sont des anticorps monoclonaux. L'activité concerne principalement les services d'onco-hématologie, pneumologie, dermatologie, pédiatrie, rhumatologie et néphrologie.

A.2- Estimation financière

Avant de calculer les coûts, il convient de bien établir les quantités des dispositifs utilisés pour fabriquer une chimiothérapie.

- Les adaptateurs de flacon et les perforateurs sécurisés : un dispositif par flacon de médicament.
- Les adaptateurs de seringue : ils sont généralement validés pour 10 utilisations. La quasi totalité des chimiothérapies nécessite moins de 10

flacons, nous considérerons donc qu'il faut un seul adaptateur par chimiothérapie fabriquée.

- Les adaptateurs de poche ou perfuseurs : un dispositif par chimiothérapie conditionnée sous forme de poche.
- Les connecteurs : un dispositif par chimiothérapie conditionnée en seringue.

A.2-a. Cas d'une utilisation systématique

L'option la plus sécuritaire vis-à-vis des contaminations croisées consiste à utiliser ces dispositifs médicaux pour toutes les chimiothérapies fabriquées. Les surcoûts annuels sont résumés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Récapitulatif des surcoûts dûs à une utilisation systématique des dispositifs 'clos'.

Système PHASEAL®	240 600 € TTC
Système TEVADAPTOR®	144 000 € TTC
Système ALARIS® <u>avec</u> connectique sécurisée TEXIUM®	171 000 € TTC
Système ALARIS® <u>sans</u> connectique sécurisée TEXIUM®	146 000 € TTC
Système CLAVE® <u>avec</u> connectique sécurisée SPIROS®	176 000 € TTC
Système CLAVE® <u>sans</u> connectique sécurisée SPIROS®	136 000 € TTC
Perforateurs sécurisés + tubulures (sans connectique sécurisée)	55 000 € TTC

Ces surcoûts ont été estimés à partir des prix non négociés des différents dispositifs. Il est certain qu'en ayant un marché avec un fournisseur, on pourrait obtenir des tarifs plus avantageux.

Toutefois, les chiffres annoncés ne représentent que les coûts d'achat de ces dispositifs moins les coûts des dispositifs qui ne sont plus utilisés par cette méthode (aiguilles, tubulures courtes dans certains cas...). A ces valeurs, il faut rajouter quelques étapes que nous n'avons pas toutes estimées mais retrouvées dans la littérature :

- L'augmentation du nombre de sas de stérilisation due au volume occupé par ces dispositifs. Une étude réalisée à l'Institut Curie de Paris a montré une augmentation de 5 sas par semaine pour une activité de 24 400 préparations annuelles (39) en utilisant le système PHASEAL® ou TEVADAPTOR®. A partir de ces chiffres, on peut estimer que ce serait deux sas supplémentaires par semaine pour le CHM. N'étant pas actuellement équipé d'isolateur, il nous est difficile de chiffrer le coût correspondant.

- L'augmentation du volume des déchets, et donc du coût d'élimination. Cette même étude montre une augmentation de 50% du volume des déchets. La facturation des déchets s'effectuant au poids, cette donnée n'est pas transposable en euros. Suivant leur utilisation, ces dispositifs suivent le circuit des produits chimiques dilués (flacons vides) ou des produits concentrés (flacons entamés). Pour le premier, le tarif d'incinération au CHM est de l'ordre de 700 € par tonne, tandis qu'il est de 2000 € par tonne pour le deuxième. Le poids des déchets « dilués » de l'URC du CHM n'étant pas connu, il est difficile de calculer le surcoût correspondant. En revanche, le coût d'élimination des déchets concentrés a été d'environ 1900 € pour l'année 2008. Les dispositifs se fixant au flacon de médicament devront suivre ce circuit. Par conséquent, le poids des dispositifs étudiés étant inférieur au poids des flacons vides, l'augmentation sera au maximum de 100% soit 1900 € par an.

- La gestion des stocks (commande, rangement, cueillette, gestion des déchets...) : l'étude de l'Institut Curie estime la durée de cette gestion à 24 heures par semaine pour 24 400 préparations par an (39). Pour le CHM, ce temps peut être évalué à 11 heures par semaine, ce qui correspond à environ 0,3 équivalent temps plein d'un aide-manipulateur, soit un coût pour l'établissement d'au minimum 400 € par mois (42).

A.2-b. Cas d'une utilisation conjointe des perforateurs sécurisés et des systèmes clos

Une autre utilisation possible est de limiter les systèmes clos aux seules préparations d'anticorps monoclonaux (environ 1900 préparations par an), et d'utiliser les dispositifs sans aiguille pour les autres médicaments afin de réduire l'utilisation des aiguilles, conformément aux recommandations. Ce schéma permet de protéger la solution d'anticorps des contaminations croisées, mais en aucun cas l'extérieur de la poche qui se contamine dans la zone de travail.

Dans le cas d'une telle organisation, l'estimation financière, calculée à partir des prix « catalogue », est résumée dans le tableau 10. Pour les perforateurs sécurisés et le système ALARIS®, ce calcul tient compte de la non-utilisation d'une tubulure courte classique, qui est remplacée par une tubulure à connexion luer-lock.

Tableau 10 : Comparatif des surcoûts annuels pour une utilisation des systèmes clos pour les anticorps monoclonaux et des perforateurs sécurisés pour les autres médicaments.

Système PHASEAL®	39 800 € TTC
Système TEVADAPTOR®	23 500 € TTC
Système ALARIS® <u>avec</u> connectique sécurisée TEXIUM®	29 200 € TTC
Système ALARIS® <u>sans</u> connectique sécurisée TEXIUM®	24 300 € TTC
Système CLAVE® <u>avec</u> connectique sécurisée SPIROS®	31 000 € TTC
Système CLAVE® <u>sans</u> connectique sécurisée SPIROS®	24 000 € TTC
Perforateurs sécurisés + tubulure (sans connectique sécurisée)	46 700 € TTC

Dans ce type d'organisation, il faut donc additionner les coûts des perforateurs et d'un système clos afin d'obtenir le budget annuel. Ici, il serait au minimum de 70 000 € TTC par an.

A.2-c. Cas d'une utilisation des systèmes clos uniquement pour les anticorps monoclonaux et uniquement pour les indications 'hors cancérologie'

Ce cas de figure permet de limiter encore plus l'utilisation des systèmes clos. Cette organisation part du principe qu'un patient recevant un anticorps pour une pathologie non cancéreuse ne doit pas être exposé à des doses, même très faibles, de cytotoxique. Pour les patients cancéreux, le risque de contamination croisée est le même pour une solution d'anticorps qu'une solution de cytotoxique chimique.

En pratique, pour cette organisation de travail, on utilise un système clos pour ces anticorps hors cancérologie, et éventuellement des perforateurs sécurisés pour tous les autres médicaments. L'URC fabrique environ 50 poches par an d'anticorps monoclonaux pour des indications non cancérologiques, essentiellement pour le service de rhumatologie. Chaque poche nécessite en moyenne la consommation de deux flacons de médicament.

Tableau 11 : Comparaison des coûts annuels des systèmes clos dans le cas d'une utilisation limitée au 'hors cancérologie'.

Système PHASEAL®	1 100 € TTC
Système TEVADAPTOR®	670 € TTC
Système ALARIS® <u>avec</u> connectique sécurisée TEXIUM®	800 € TTC
Système ALARIS® <u>sans</u> connectique sécurisée TEXIUM®	670 € TTC
Système CLAVE® <u>avec</u> connectique sécurisée SPIROS®	850 € TTC
Système CLAVE® <u>sans</u> connectique sécurisée SPIROS®	670 € TTC

A l'exception de cette dernière organisation de travail, on voit bien que le budget en dispositifs médicaux est très important, et un accord de la direction de l'établissement sera nécessaire avant mise en place. Avant ceci, l'équipe pharmaceutique s'est réunie pour se mettre d'accord sur la conduite à tenir qui semblait la plus pertinente.

B. Attitude retenue au Centre Hospitalier du Mans

Les résultats de ce travail ont été exposés à l'ensemble des préparateurs et pharmaciens concernés par la manipulation des anticancéreux. Ceci s'est déroulé au cours d'une réunion qui s'est tenue à la pharmacie le 25 juin 2009, au terme de laquelle des réflexions ont été engagées. Après avoir présenté les résultats du travail, nous avons réfléchi à 4 questions :

- que faisons-nous pour prévenir les piqûres accidentelles ?
- que faisons-nous pour limiter les contaminations croisées ?
- que faisons-nous en procédure dégradée ?
- que faisons-nous lors des astreintes ?

B.1- Prévention des piqûres accidentelles

La prévention des accidents au travail est un sujet de préoccupation important dans tous les secteurs d'activité. Dans les URC, le principal risque est la piqûre accidentelle. En effet, certains produits manipulés ont un pouvoir vésicant important (les anthracyclines par exemple, voir annexe 5) et peuvent être la cause de nécroses sévères (1).

Afin de diminuer ce risque, il est conseillé d'utiliser des dispositifs non piquants (27). Sur ce sujet, l'équipe pharmaceutique est d'accord pour envisager l'utilisation de perforateurs sécurisés. Afin d'éviter les phénomènes de surpression et de dépression dans les flacons, nous préférions retenir des perforateurs équipés de filtre à air de 0,22µm. Seulement, le coût annuel d'utilisation de ce type de dispositif équivaut à doubler le budget annuel des dispositifs médicaux de l'URC. Par conséquent, ce changement ne peut se faire sans augmentation de l'enveloppe budgétaire de la pharmacie.

En conclusion, la réflexion sur cette évolution des pratiques est engagée, mais sa mise en application ne peut être immédiate. Quoi qu'il en soit, il est probable que dans un avenir plus ou moins proche l'utilisation de dispositifs non piquants devienne réglementairement obligatoire.

B.2- Prévention des contaminations croisées

Sur le sujet des contaminations croisées, la discussion s'est principalement orientée sur la problématique des anticorps monoclonaux. En effet, beaucoup d'équipes se demandent s'il est raisonnable de reconstituer ces anticorps dans la même enceinte que les cytotoxiques chimiques.

Au CHM, seuls les anticorps étiquetés comme « cytotoxique » dans leur monographie sont reconstitués à l'URC. Par conséquent, la question qui se pose est : pourquoi protéger plus les anticorps monoclonaux que les autres molécules ?

En réalité, cet étiquetage « cytotoxique » semble plus lié à l'indication du médicament qu'à sa réelle toxicité. Le cas du ganciclovir illustre bien cette notion : il n'est pas écrit « cytotoxique » dans sa monographie, alors qu'il est bien noté que c'est un produit nécessitant des précautions lors de sa manipulation car il est possiblement cancérogène (2, 3). Par conséquent, il faudrait une définition plus transversale de la cytotoxicité des produits, ce qui permettrait de les séparer efficacement des molécules qui ne le sont pas.

A notre sens, séparer les reconstitutions des médicaments cytotoxiques et non cytotoxiques suffit, en utilisant deux isolateurs différents. Si certains médicaments reconstitués en URC ne sont pas cytotoxiques, il nous semble logique de les manipuler dans l'isolateur des produits non cytotoxiques. En effet, en utilisant les systèmes clos uniquement pour les anticorps au sein d'un seul isolateur, la solution préparée est effectivement protégée de la contamination chimique, mais l'extérieur ne l'est pas : le patient et le personnel soignant peuvent donc se contaminer quand même. Si on veut diminuer cette contamination chimique de la zone de travail, il faudrait utiliser ces systèmes clos sur les flacons de cytotoxiques, de façon à empêcher la diffusion des aérosols. Cette solution serait coûteuse et imparfaite étant donné que les flacons eux-mêmes sont contaminés, et en plus, ces dispositifs ne s'adaptent pas à tous les médicaments (ampoules de verre par exemple). Bien sûr, si les connaissances ou les données (scientifiques ou réglementaires) changent, nous étudierons de nouveau cette question.

B.3- Cas de la procédure dégradée

Il s'agit de pouvoir assurer la fabrication des chimiothérapies en cas de défaillance du matériel de ventilation (hotte à flux d'air laminaire ou isolateur). La procédure dégradée regroupe deux grands cas de figure : le matériel de ventilation fonctionne ou est inutilisable.

B.3-a. Le matériel de ventilation fonctionne

Cette situation correspond, par exemple, à la présence d'une contamination au sein de la hotte à flux d'air laminaire ou au percement d'un gant de l'isolateur. Dans ce cas de figure, l'utilisation de dispositifs présentés comme 'clos' peut être envisagée.

D'après les essais de manipulation que nous avons effectués et l'enquête réalisée, il semble que le dispositif ayant le meilleur compromis entre maniabilité et protections chimique et microbiologique soit le TEVADAPTOR®. En effet, la présence du couple filtre à charbon – filtre à particules 0,22µm permet de sécuriser les deux points critiques de la fabrication de chimiothérapies anticancéreuses. Toutefois, on peut se demander quelle est la stabilité des reliquats conservés avec l'adaptateur de flacon connecté sur le flacon de médicament. En effet,

- quelle est la durée de validité des filtres du point de vue microbiologique ?
- quelle est la durée de validité des filtres du point de vue chimique ?
- ces dispositifs peuvent-ils subir plusieurs stérilisations à l'acide peracétique ou à l'eau oxygénée ?

A l'heure actuelle, on n'a pas beaucoup d'éléments de réponse à ces interrogations.

Dans la pratique, la conduite à tenir dépend du problème mis en évidence. Il est probable que dans la majorité des cas les perforateurs sécurisés équipés d'un filtre à air suffisent (par exemple, contamination de la ZAC).

B.3-b. Le matériel de ventilation ne fonctionne pas

En théorie, dans ce cas de figure, l'URC ne peut produire aucune chimiothérapie. Toutefois, nous nous devons d'assurer au minimum les urgences vitales. C'est pourquoi, de manière exceptionnelle, il nous faut envisager la préparation d'une chimiothérapie au sein de la ZAC, mais en dehors de l'isolateur. Dans ce cas là, l'administration de la chimiothérapie étant quasi extemporanée, le but premier est la protection du manipulateur.

Les deux dispositifs pouvant répondre à cette exigence sont le PHASEAL® et le TEVADAPTOR®. Comme nous l'avons vu dans la troisième partie, il est difficile de comparer les deux systèmes sur leur efficacité et les opinions sont partagées. Comme dans le cas précédent, le TEVADAPTOR® nous semble être un bon compromis entre protection et maniabilité. De plus, ceci permet d'avoir un seul dispositif en stock.

La manipulation au sein de la ZAC plutôt que sur une paillasse (de la pharmacie ou d'un service de soins) permet d'avoir un environnement contrôlé autour de la manipulation tout en évitant la dispersion des cytotoxiques au sein de l'hôpital.

B.4- Cas des astreintes

Comme expliqué précédemment, la difficulté des astreintes est que le pharmacien est seul et il devient difficilement joignable lorsqu'il reconstitue une chimiothérapie. Ceci pose problème lorsqu'une deuxième urgence survient durant cette période. Si nous sommes d'accord sur le fait de maintenir la reconstitution des cytotoxiques à l'URC en dehors des périodes d'ouverture, il convient de trouver une solution acceptable pour le manipulateur et le patient.

Ce cas de figure est le même que la procédure dégradée en cas de panne totale d'isolateur. Par conséquent, une possibilité peut être d'utiliser le TEVADAPTOR® au sein de la ZAC. Le choix d'utiliser ce système peut être laissé au pharmacien d'astreinte qui avisera au moment venu. Par précaution, s'il choisit de manipuler en dehors de la hotte ou de l'isolateur, aucune fabrication à l'avance (le samedi pour le dimanche par exemple) ne pourra être effectuée.

B.5- Conclusion

En résumé, l'utilité des dispositifs médicaux 'clos' pour la préparation des anticancéreux est, à notre avis, très limitée. Au CHM, nous retenons simplement qu'ils sont utiles seulement dans des cas exceptionnels, comme la nécessité de réaliser une préparation « sur paillasse » en cas de panne de l'isolateur et d'urgence vitale. Pour les situations de routine, leur coût est prohibitif en regard du peu d'intérêt apporté.

Conclusion

La reconstitution des chimiothérapies est une activité qui a beaucoup évolué ces dernières années, dans le but de protéger les manipulateurs. Le matériel utilisé a également évolué dans ce sens. Toutefois, le peu de connaissances sur une exposition à long terme à de petites doses d'anticancéreux étant inconnu, il est difficile de savoir jusqu'où il faut aller.

Au Centre Hospitalier du Mans, nous avons décidé de remettre en cause nos pratiques, principalement par rapport à l'arrivée de dispositifs présentés comme 'clos' pour la reconstitution des cytotoxiques. La manipulation de ces dispositifs nous a permis de constater qu'on ne peut pas tous les classer dans la même catégorie : il y a les perforateurs sécurisés, équipés ou non d'un filtre, et les dispositifs se solidarisant avec le flacon de médicament. Parallèlement, l'enquête de pratiques réalisée auprès de confrères a permis de recenser diverses pratiques, dont certaines ont été retenues au CHM comme piste possible d'évolution.

Concernant les systèmes se solidarisant avec les flacons de médicament, il en ressort que les études sur ces dispositifs ne sont pas suffisamment étoffées pour être réellement exploitables. De plus, la majorité de leurs utilisations en pratique se fait dans des situations de procédure dégradée. Enfin, le coût de ce matériel est un sérieux frein à leur développement.

En conclusion, à l'exception des perforateurs sécurisés, les dispositifs médicaux 'clos' ont, à l'heure actuelle, un rapport coût/utilité défavorable dans des situations de routine.

Annexes

Annexe 1

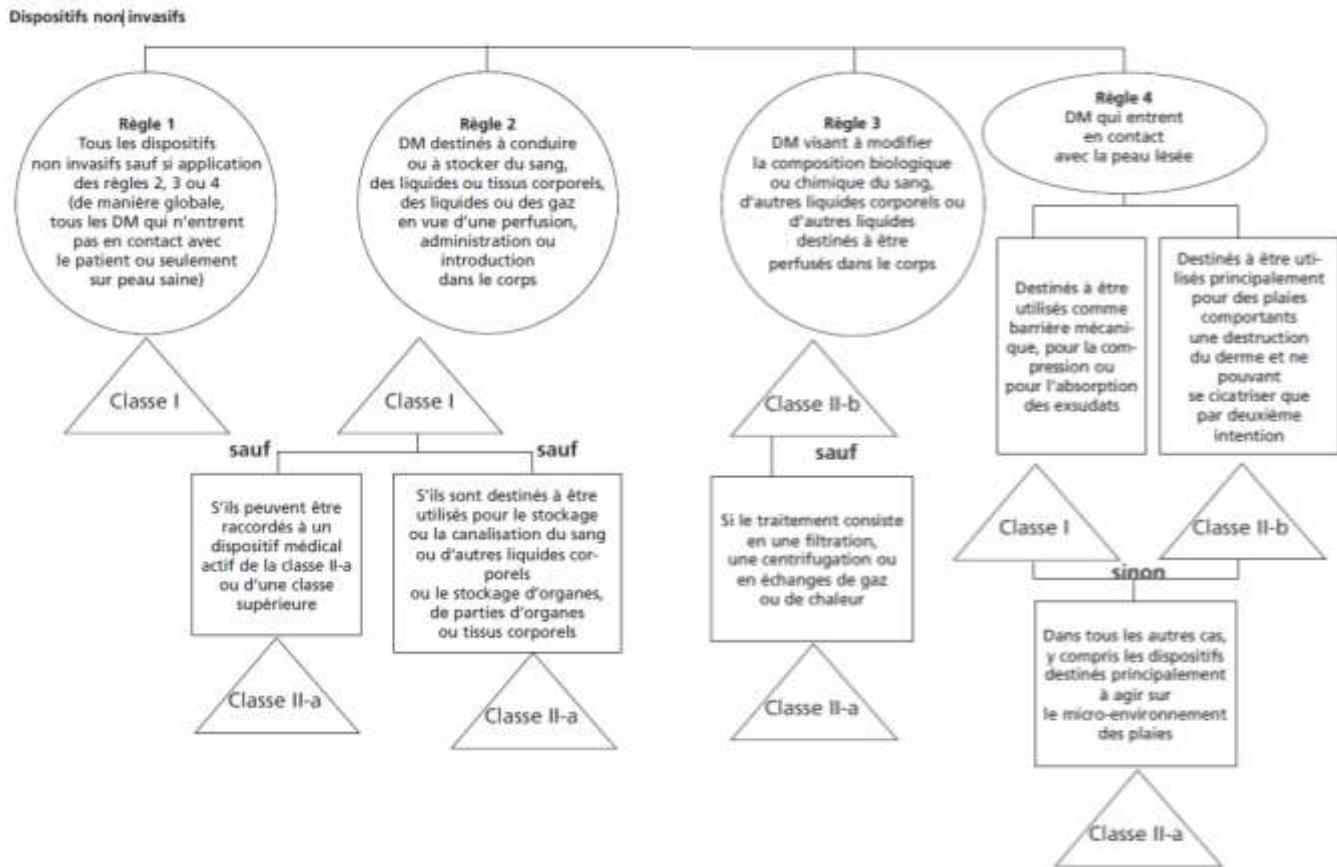
Liste des médicaments étiquetés comme substances dangereuses par le NIOSH (4)

Aldesleukine	Daunorubicine	Gonadotrophine
Alemtuzumab	Denileukin	Goséraline
Alitrétinoïne	Dienestrol	Hydroxyurée
Altrétamine	Diéthylstilbestrol	Ibrutumomab tiuxétan
Amsacrine	Dinoprostone	Idarubicine
Anastrozole	Docétaxel	Ifosfamide
Arsenic trioxyde	Doxorubicine	Imatinib mésylate
Asparaginase	Dutastéride	Interféron alfa-2a
Azacitidine	Epirubicine	Interféron alfa-2b
Azathioprine	Ergonovine	Interféron alfa-n1
Bacille Calmette-Guérin	Estradiol	Interféron alfa-n3
Bexarotène	Estramustine	Irinotécan
Bicalutamide	Estrogènes-progestérone (associations)	Léflunomide
Bléomycine	Estrogènes conjugués	Létrazole
Busulfan	Estrogènes estérifiés	Leuprolide
Capécitabine	Estrone	Lomustine
Carboplatine	Estropipate	Méchloréthamine
Carmustine	Etoposide	Mégestrol
Cétrorélix	Exémestane	Melphalan
Chlorambucil	Finastéride	Ménotropines
Chloramphénicol	Floxuridine	Mercaptopurine
Choriogonadotropine alfa	Fludarabine	Méthotrexate
Ciclosporine	Fluoro-uracile	Méthylergonovine
Cidofovir	Fluoxymestérone	Méthyltestostérone
Cisplatine	Flutamide	Mifépristone
Cladribine	Fulvestrant	Mitomycine
Colchicine	Ganciclovir	Mitotane
Cyclophosphamide	Ganirélix	Mitoxantrone
Cytarabine	Gemcitabine	Mycophénolate mofétil
Dacarbazine	Gemtuzumab ozogamicin	Nafaréline
Dactinomycine		

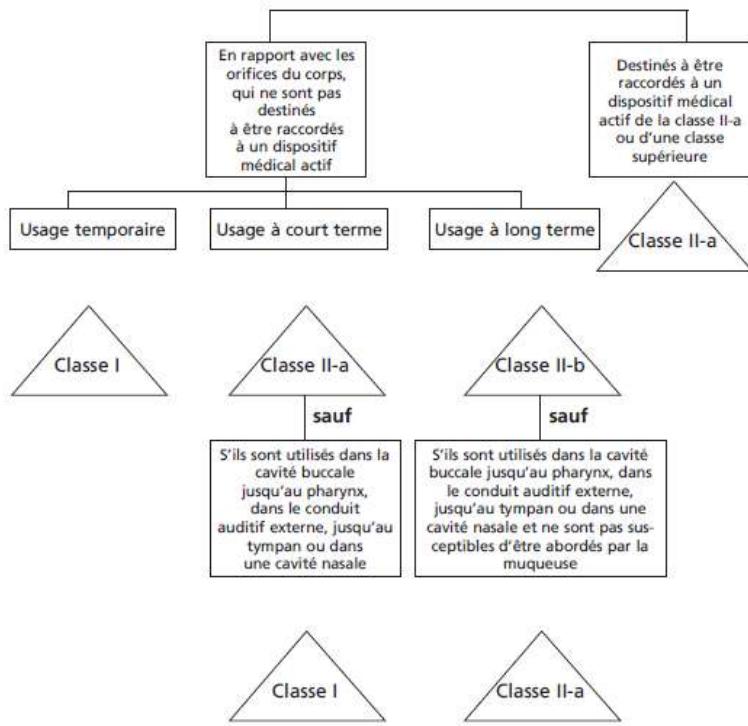
Nilutamide	Progestatifs	Tositumomab
Oxaliplatine	Raloxifène	Trétinoïne
Oxytocine	Raltitrexed	Trifluridine
Paclitaxel	Ribavirine	Trimétrexate
Pegasparaginase	Streptozocine	Triptoréline
Pentamidine iséthionate	Tacrolimus	Uracile
Pentostatine	Tamoxifène	Valganciclovir
Perphosphamide	Temozolomide	Valrubicine
Pipobroman	Téniposide	Vidarabine
Piritrexim iséthionate	Testolactone	Vinblastine
Plicamycine	Testostérone	Vincristine
Podophyllotoxine	Thalidomide	Vindésine
Podophyllum résine	Thioguanine	Vinorelbine
Prednimustine	Thiotepa	Zidovudine
Procarbazine	Topotécan	
Progesterone	Torémifène	

Annexe 2

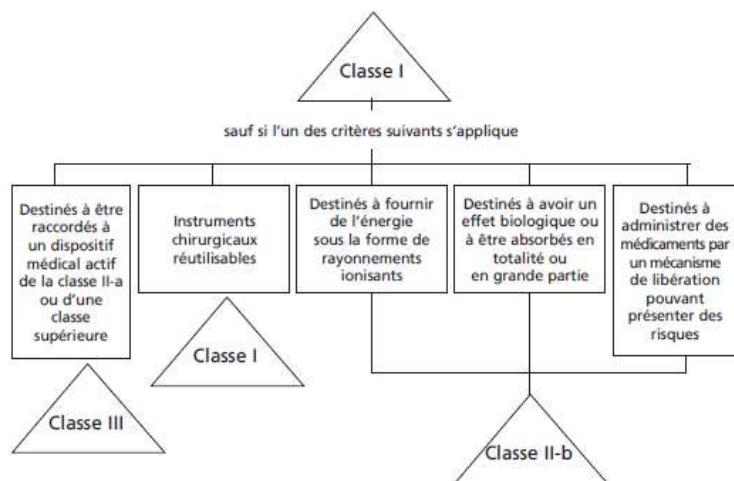
Classification des dispositifs médicaux selon la directive 93/42/CEE (43)



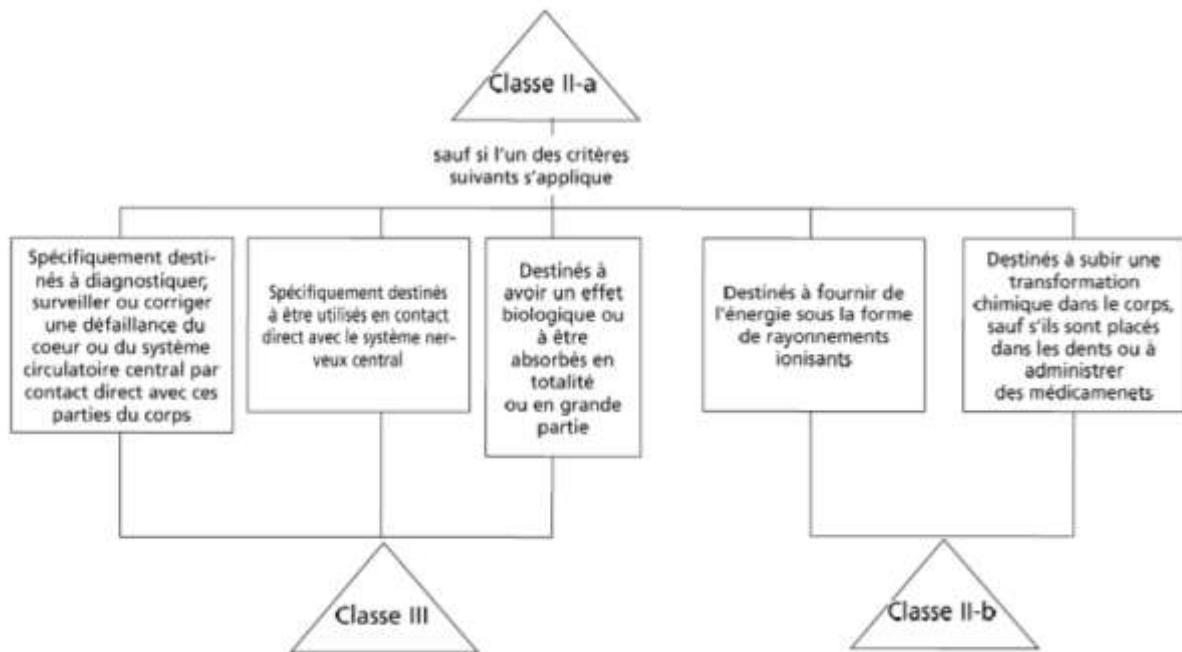
Règle 5: Dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps autres que le type chirurgical



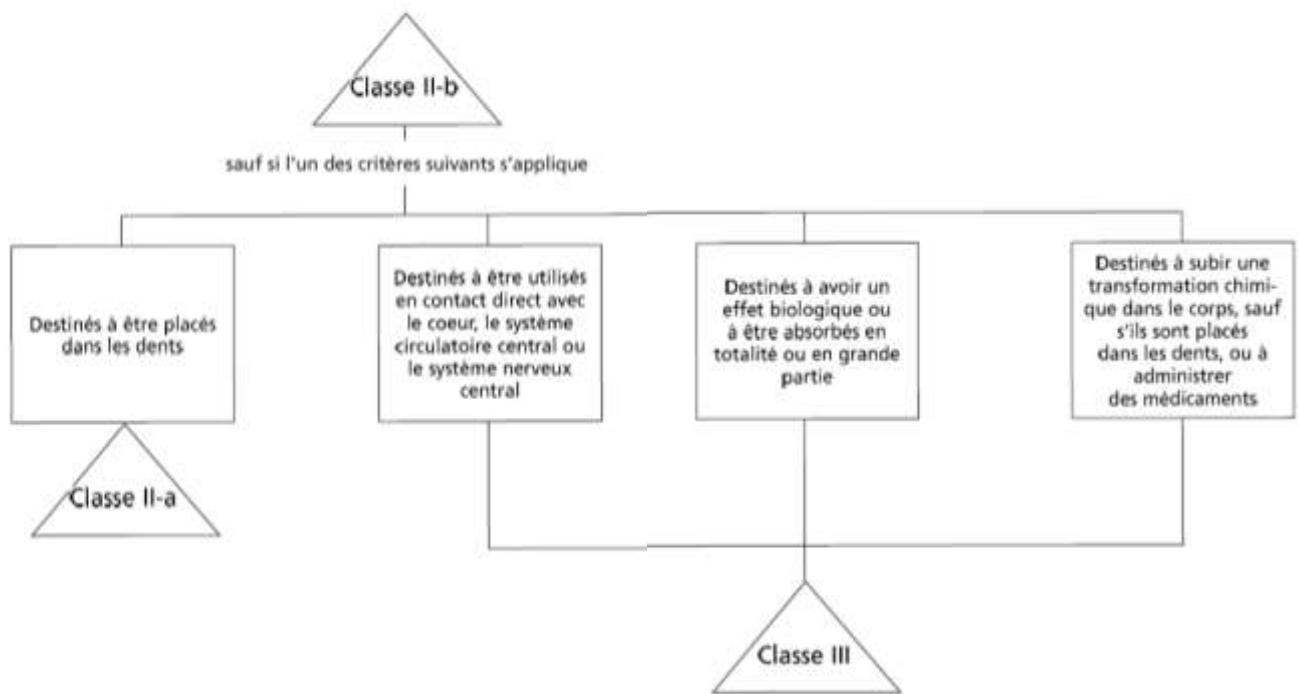
Règle 6: Dispositifs invasifs de type chirurgical à usage temporaire



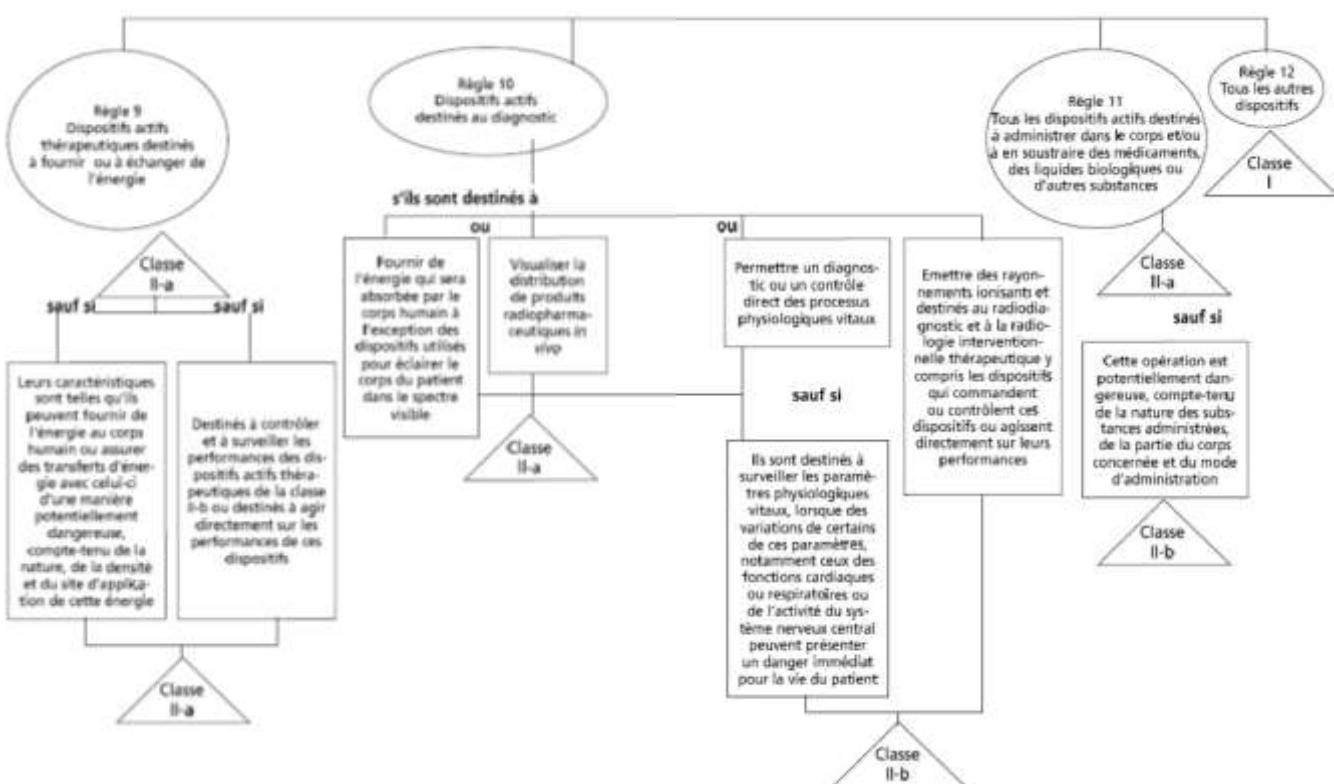
Règle 7: Dispositifs invasifs de type chirurgical à usage à court terme



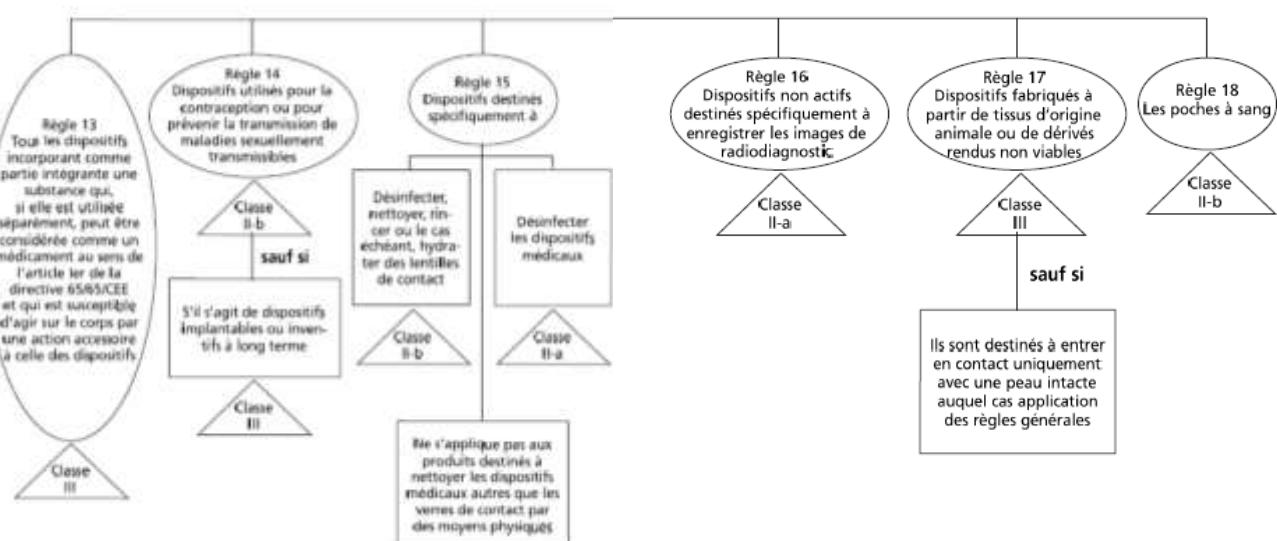
Règle 8: Dispositifs implantables ou invasifs de type chirurgical à usage à long terme



Autres règles applicables aux dispositifs actifs



Règles spéciales



Annexe 3

Questionnaire envoyé aux pharmaciens hospitaliers

Enquête sur l'utilisation des dispositifs médicaux présentés comme 'clos' en cancérologie.

Etablissement :

1. Votre URC est équipée :

- D'une hotte à flux d'air laminaire vertical
- D'un isolateur en surpression
- D'un isolateur en dépression

2. Nombre de préparations réalisées en URC par an :/an (environ)

3. Utilisez-vous des dispositifs médicaux présentés comme 'clos' (ex. Phaseal[®], Tevadaptor[®]...) :

- en routine dans l'isolateur/hotte ? oui non
→ si oui : utilisation systématique
 utilisation dans certains cas : préciser :
- en garde ou astreinte ? oui non
→ si oui : utilisation au sein de l'isolateur/hotte
 sur une « paillasse »
 autre (préciser) :
- en cas de panne de l'isolateur ou de la hotte (procédure dégradée) ?
 oui non
→ si non : quelle conduite avez-vous pour maintenir une activité de l'URC ?
- au sein des services de soins ? oui non
→ si oui : dans quel contexte ?
 - en période de garde (nuit, week-end...)
 - pour certains produits spécifiques (préciser) :
 - autres situations (préciser) :
- autre situation ?

4. Quel modèle de dispositif utilisez-vous ?

- Phaseal[®]
- Tevadaptor[®]
- Clave[®]
- autre (préciser) :

5. Quel est votre avis sur ces dispositifs médicaux ?

- Ils sont utiles
- Ils sont inutiles
- Ils nécessitent plus d'études

→ Autres remarques :

Merci !

Annexe 4

Grille d'évaluation utilisée pour l'enquête de manipulation

GRILLE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX POUR LA RECONSTITUTION DE CYTOTOXIQUES.

Dispositif testé :

Manipulateur :

Manipulateur naïf ou non-naïf ? (rayer la mention inutile)

❖ Sécurité d'utilisation (*entourer la réponse*)

Risque de piqûre	Nul	Faible	Elevé	Très élevé
Risque d'aérosol	Nul	Faible	Elevé	Très élevé
Contamination chimique extérieure visible ?	Inexistante	Un seul point	Entre 1 et 5 points	>5 points

❖ Manipulation (*entourer la réponse*)

Intuitivité de manipulation	Nulle	Mauvaise	Bonne	Très bonne
Adaptable sur tous types de flacons	Oui	Non		
Estimation du volume mort (non prélevable dans le flacon)	0	0-1mL	1-2mL	>2mL
Force nécessaire à la mise en place du percuteur	Nulle	Minime	Importante	Très importante
Prélèvement du médicament	Très Facile	Facile	Difficile	Très difficile
Transfert du médicament	Très Facile	Facile	Difficile	Très difficile
Préhension du dispositif monté	Très Facile	Facile	Difficile	Très difficile
Préparation d'une seringue	Très Facile	Facile	Difficile	Très difficile
Préparation d'une poche	Très Facile	Facile	Difficile	Très difficile

Annexe 5

Classement des anticancéreux suivant les risques liés à l'extravasation (1)

• Médicaments vésicants

Actinomycine	Idarubicine
Amsacrine	Mitomycine
Carboplatine*	Mitoxantrone*
Chlormétine	Pirarubicine
Cisplatine*	Plicamycine
Daunorubicine	Vinblastine
Doxorubicine	Vincristine
Elliptinium	Vindésine
Epirubicine	Vinorelbine
Fotémustine	

• Médicaments responsables d'irritation

Carboplatine*	Oxaliplatine
Carmustine	Paclitaxel
Cyclophosphamide	Pentostatine
Dacarbazine	Streptozocine
Docétaxel	Téniposide
Ifosfamide	Thiotépa
Melphalan	

• Médicaments n'entraînant pas de réactions sévères

Asparaginase
Bléomycine
Cladribine
Cytarabine
Daunorubicine liposomale
Etoposide
Fludarabine
Fluorouracile
Gemcitabine
Irinotécan
Méthotrexate
Mitoguazone
Raltitrexed
Topotécan

**Avis divergents sur le niveau de risque*

Bibliographie

- (1) **Dossier du CNHIM** (2008) : Anticancéreux : utilisation pratique. *6^{ème} édition, XXIX, 5-6.*
- (2) **Thériaque**, www.theriaque.org, dernière consultation le 29 juin 2009.
- (3) Dictionnaire VIDAL® 2008.
- (4) **NIOSH** (2004) : Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings.
- (5) **Kaesti L.-Z.** (2008) : Evaluation des risques liés à la manipulation de produits potentiellement toxiques à l'hôpital et recommandations de protection. *Travail pour l'obtention du titre FPH en pharmacie hospitalière, Hôpitaux Universitaires de Genève.*
- (6) **Skov T. et al.** (1992) : Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med* ; 49(12) : 855-61.
- (7) **Institut National de Recherche et de Sécurité** (2006) : Produits chimiques cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction. Classification réglementaire. *ED976, 1^{ère} édition.*
- (8) **AFSSaPS** (2007) : Bonnes Pratiques de Préparations.
- (9) **Constitution de la République Française** : Charte de l'environnement (2004). Disponible sur www.legifrance.gouv.fr, site consulté le 02 janvier 2009.
- (10) **Favier B. et al.** (2003) : External contamination of vials containing cytotoxic agents supplied by pharmaceutical manufacturers. *J Oncol Pharm Practice* ; 9 : 15-20.
- (11) **Mason HJ et al.** (2003) : Cytotoxic drug contamination of the outside of vials delivered to a hospital pharmacy. *Ann Occup Hyg* ; 47 (8) : 681-685.
- (12) **ISOPP** (2008) : Standards de pratique - La sécurité de manipulation des médicaments cytotoxiques, version française.
- (13) **Dorr RT, Alberts DS** (1992) : Topical absorption and inactivation of cytotoxic anticancer agents in vitre. *Cancer* ; 70 (4 suppl) : 983-7.
- (14) **AFSSaPS** (2002) : Complément d'information à l'alerte n°MED02/B12 du 30 avril 2002 relatif à la désinfection des bouchons lors de l'administration par voie parentérale de certains produits de la société Baxter. Disponible sur www.afssaps.fr, site consulté le 03 juin 2009.

- (15) **Cazin J.-L. et al.** (2001) : Hotte à flux d'air ou isolateur ?, *J. Pharm. Clin.*, vol. 20, n°2 : 88-92.
- (16) **Kuntheavy-Roseline I. et al.** (2005) : Utilisation d'un marqueur fluorescent pour simuler la contamination durant la reconstitution d'un cytostatique. *Hôpitaux Universitaire de Genève, GSASA*.
- (17) **Rohrbach P. et al.** (1999) : Reconstitution centralisée des cytotoxiques en isolateur : incidence économique. *J. Pharm. Clin.*, vol. 18, n°4, 273-6.
- (18) **Philippe L. et al.** (2006) : Evolution des pratiques de préparation des médicaments anticancéreux dans les établissements de soins de Champagne-Ardenne entre 2003 et 2005, *Le Pharmacien Hospitalier* n°41(166) : 137-44.
- (19) **Assurance Maladie** (2009) : Prévention des cancers professionnels – Préparation des médicaments cytotoxiques en milieu de soins (Fiche d'Information et de Prévention n°8). *Disponible sur www.cramif.fr, site consulté le 03 juin 2009.*
- (20) **JCE Biotechnology**. www.jcebotechnology.com. *Site consulté le 03 juin 2009.*
- (21) **SFPO** (2000) : Procédures opératoires standard - Centralisation de la préparation des médicaments cytotoxiques. *Disponible sur www.sfpo.com.*
- (22) **Descoutures J.-M.** (2006) : Reconstitution des chimiothérapies anticancéreuses, *Ann Pharm Fr*, n°64 : 7-16.
- (23) **Favier B. et al.** (2001) : Evaluation de la contamination de l'environnement matériel et humain par le 5-fluorouracile lors de la manipulation en unités de reconstitution des chimiothérapies. *J. Pharm. Clin.*, vol. 20, n°3 : 157-62.
- (24) **Barber J.D., Gilles D.A.** (1994) : Emery 3004 as a challenge aerosol for HEPA testing. *Conférence : Energy Facility Contractors Group, disponible sur le site www.energystorm.us. Site consulté le 14 janvier 2009.*
- (25) **Commission européenne** : Eudralex volume 4, novembre 2008.
- (26) **Conseil des Communautés européennes** (1993) : Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux.
- (27) **Europharmat et GERPAC** (2007) : Guide de recommandations de dispositifs médicaux : préparation et administration des médicaments à risques pour le personnel et l'environnement.
- (28) **Codan**. Brochure sets de transfert et de prélèvement. *Disponible sur le site www.codan.de, consulté le 26 mai 2009.*
- (29) **BBraun**. www.bbraun.fr, page MiniSpike. *Site consulté le 26 mai 2009.*

- (30) **GERES** (2005). Fiche matériel : Mini-Spike. www.geres.org/admin/fiche_materiel.
Site consulté le 21 juillet 2009.
- (31) **Hospira** : www.hospira.es. *Site consulté le 27 mai 2009.*
- (32) **Medical Device Link** : <http://www.devicelink.com/mpmn/newsletters/06/12/disposables.html>. *Site consulté le 27 mai 2009.*
- (33) **Carmel Pharma** – System components. www.carmelpharma.com/phaseal.html.
Site consulté le 19 mai 2009.
- (34) **Spivey S., Connor T.** (2003) : Determining sources of workplace contamination with antineoplastic drugs and drug preparation with a closed system. *Hospital Pharmacy*, 38(2):135-139.
- (35) **Nygren O. et al.** (2002) : Exposure to anti-cancer drugs during preparation and administration. Investigations of an open and a closed system. *J. Environ. Monit.* 4,739-742.
- (36) **Lewden-Bernadac B. et al.** (2007) : Evaluation de la mise en place du dispositif sécurisé de reconstitution des médicaments PHASEAL® au sein des services cliniques. *Congrès Europharmat, Nantes.*
- (37) **Teva** – Tevadaptor : www.tevadaptor.com. *Site consulté le 20 mai 2009.*
- (38) **Nygren O. et al.** (2008) : Spill and leakage using a drug preparation system based on double-filter technology. *Ann. Occup. Hyg.*, vol. 52, n°2, p95-98.
- (39) **Mullot H. et al.** (2008) : Intérêt et faisabilité des systèmes Tevadaptor® et Phaseal® dans une unité centralisée de préparation des anticancéreux. *Le Pharmacien Hospitalier* 43 (175) : 189-199.
- (40) **Spivey S., Jorgenson J.** : Contamination comparison of transfer devices intended for handling hazardous drugs. *Universités du Texas et de l'Utah.*
- (41) **Cardinal Health** : http://www.cardinalhealth.com/alaris/brochure/3AD0366-03_TexiumBrochure.pdf. *Site consulté le 20 mai 2009.*
- (42) **Ministère du Travail, des Relations Sociales, de la Famille, de la Solidarité et de la Ville** : Rémunération , le SMIC. <http://www.travail-solidarite.gouv.fr/informations-pratiques/fiches-pratiques/remuneration/smic.html>.
Site consulté le 19 juin 2009.
- (43) **Eurasanté** (2006) : Guide pratique du marquage CE des dispositifs médicaux (nouvelle édition). Disponible sur www.eurasante.com, site consulté le 28 juillet 2009.

Nom – Prénom : HUBERT Clément

Titre du mémoire-thèse : Place des dispositifs présentés comme ‘clos’ au sein de l’unité de reconstitution des cytotoxiques à la pharmacie du Centre Hospitalier du Mans.

Résumé du mémoire-thèse :

Dans le cadre d’un changement d’organisation de l’Unité de Reconstitution des Cytotoxiques au Centre Hospitalier du Mans, nous nous sommes demandés s’il serait intéressant d’utiliser les dispositifs médicaux présentés comme ‘clos’ pour la manipulation des anticancéreux. Il s’agit donc d’analyser l’apport de ces dispositifs pour la sécurité du personnel et la qualité des préparations, ainsi que les coûts engendrés.

Pour cela, après avoir étudié et comparé ces dispositifs, nous avons réalisé une enquête de pratique auprès d’autres établissements de santé ainsi qu’une comparaison de la manipulation des différents systèmes proposés. Suite à ces résultats, l’attitude adoptée a été décidée en concertation avec les personnels concernés et sera prochainement mise en place.

MOTS CLÉS : ANTICANCEREUX ; SYSTEMES CLOS ; CONTAMINATIONS CROISEES ; PROTECTION DU PERSONNEL.

JURY

PRÉSIDENT : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie, Doyen,
Faculté de Pharmacie de Nantes.

ASSESSSEURS : Mme Véronique ANNAIX, Maître de Conférences de Biochimie,
Faculté de Pharmacie d’Angers.

Mme Catherine NAVEAU-PLOUX, Pharmacien Praticien Hospitalier,
Centre Hospitalier du Mans.

Mme Lydie PECQUENARD, Pharmacien Praticien Hospitalier, Chef de service, Centre Hospitalier du Mans.

Adresse de l'auteur : 67, rue de la Trémissinière – 44300 NANTES