Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année 2022 Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 17 juillet 1987)
et
MEMOIRE
DU DIPLÔME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE
(Décret 88-996 du 19 octobre 1988)

présentée et soutenue publiquement
le 12 Octobre 2022 à POITIERS
par Monsieur PAILLAT Charly

La contamination chimique environnementale en unité de production de chimiothérapies : supervision et pilotage au CHD Vendée

Président : M. DUPUIS Antoine, Pharmacien PU-PH

Membres : Mme BOBIN-DUBIGEON Christine, Pharmacien MCU-HDR
Mme LASSALLE-DIGUET Amandine, Pharmacien PH

Directeur de thèse : M. RAINGEARD Erwin, Pharmacien PH

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année 2022 Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 17 juillet 1987)
et
MEMOIRE
DU DIPLÔME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE
(Décret 88-996 du 19 octobre 1988)

présentée et soutenue publiquement
le 12 Octobre 2022 à POITIERS
par Monsieur PAILLAT Charly

La contamination chimique environnementale en unité de production de chimiothérapies : supervision et pilotage au CHD Vendée

Président : M. DUPUIS Antoine, Pharmacien PU-PH

Membres : Mme BOBIN-DUBIGEON Christine, Pharmacien MCU-HDR
Mme LASSALLE-DIGUET Amandine, Pharmacien PH

Directeur de thèse : M. RAINGEARD Erwin, Pharmacien PH

Liste des enseignants

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2021-2022

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BINSON Guillaume, MCU-PH, pharmacie clinique
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignant d'anglais

- DEBAIL Didier

Remerciements

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Antoine Dupuis,
Je te remercie d'avoir accepté de présider ce jury pour ma thèse et de me faire l'honneur d'évaluer ce travail. Merci aussi pour ton écoute et ta disponibilité au cours des nombreux semestres passés à Poitiers.

A Madame la Maitre de conférences Christine Bobin-Dubigeon,
Je vous remercie vivement d'avoir accepté de faire partie de ce jury et pour l'intérêt que vous porterez sur ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteur Erwin Raingeard, directeur de thèse, et au Docteur Amandine Lassalle-Diguet,
Je ne vous remercierais jamais assez pour votre investissement, encadrement et accompagnement pour ce travail de fin d'études. Vos savoirs, votre patience et votre bonne humeur m'ont permis de mener à bien ce travail. Merci aussi, encore une fois, pour les 6 mois de stage passés à vos côtés qui m'ont beaucoup appris et m'ont conforté dans l'idée de poursuivre ma carrière dans le domaine de la pharmacotechnie.

A toutes les équipes, des PUI du CHU de Poitiers et d'Angers, et des CH de la Rochelle et de la Roche-Sur-Yon, rencontrées tout au long de mon internat,
Merci pour les bons moments passés à vos côtés et les connaissances transmises.

A l'ensemble de mes co-internes, sans qui ces 4 années n'auraient pas été aussi belles.

A l'Amicale, je n'aurais pas pu rêver passer un meilleur semestre de FFI que celui passé en votre compagnie ! Merci aussi pour les moments passés au cours des semestres qui ont suivi et pour tous ceux à venir.

Aux Fratés, merveilleuses rencontres au cours de ces premiers semestres d'internat. Vivement que l'on puisse se réunir pour fêter tous ensemble nos thèses respectives.

A l'équipe des Enervés, merci pour les 5 années poitevines où l'on aura bien étudié mais surtout fêté comme il se doit. Mention spéciale pour les deux colocs pour le soutien apporté pendant la préparation du concours de l'internat.

A l'équipe des Andrée Luce vendéens, content de pouvoir vous compter parmi mes plus proches depuis toutes ces années et ce malgré la distance qui nous a parfois éloigné.

A Julia, merci pour ton soutien et la motivation transmise dans ces derniers moments de rush quelque peu compliqué !

A ma famille, merci de m'avoir supporté et encouragé tout au long de ces dix années d'études universitaires. Merci pour tout le temps passé, pour les multiples déménagements notamment, à Poitiers, Angers, La Rochelle et La Roche-sur-Yon. Merci pour les valeurs de travail que vous m'avez transmis et que je suis fier d'avoir.

La vie « étudiante » est maintenant derrière moi !

Table des matières

Index des figures 7

Index des tableaux 9

Table des annexes : 11

Liste des sigles et abréviations : 12

Introduction : 13

Première partie : Encadrement devant le danger d'une exposition chimique au sein des UCPC 15

1. Les Médicaments Anti-Cancéreux 16
   a. Mécanisme d'action des molécules impliquées dans le traitement du cancer et des hémopathies malignes 16
   b. Les classifications selon les organismes 17
   c. Voies d'exposition potentielles et toxicités des MAC 19
2. Le risque chimique : contexte réglementaire et recommandations 21
   a. Dans le Monde 21
   b. En Europe et en France 22
3. Maitrise du risque professionnel au sein d'une unité de préparation des cytotoxiques 24
   a. Locaux et équipements pour la protection collective en UCPC : 24
   b. Personnels équipés et formés à l'utilisation des EPI : 25
   c. Processus et dispositifs de préparation : 26
   d. Contrôle qualité des préparations 28
   e. Gestion du nettoyage, des déchets et du transport 30
4. Evaluation et suivi de la contamination chimique 31
   a. Méthode médicale de Surveillance Biologique de l'Exposition Professionnelle aux agents chimiques (SBEP) 31
   b. Méthodes environnementales 32
5. Discussion et conclusion 34

Deuxième partie : Supervision de la contamination chimique environnementale au CHD Vendée 35

1. Contexte et objectifs 36
a. Activités variées et croissantes dans un cadre multi-sites 36
b. Ressources humaines au service du processus de préparation des chimiothérapies 37
c. Processus de préparation des chimiothérapies au sein des locaux 40
d. Cheminement vers la supervision de contamination chimique environnementale 42
e. Objectifs d'une supervision de la contamination chimique environnementale 42

2. Matériel et méthode 43
a. Cartographie des risques de contamination chimique : application de la méthode des 5 M à la détermination des zones critiques 44
b. Contrôle de la contamination environnementale par métrologie surfacique 44
c. Interprétation de la contamination par la méthode d'analyse de risque AMDEC 47

3. Résultats 49
a. Cartographie des risques de contamination chimique : application de la méthode des 5 M avec détermination de zones critiques 49
b. Contrôle de la contamination environnementale des zones à risque par métrologie surfacique 56
c. Interprétation de la contamination par la méthode d'analyse de risque AMDEC 61

4. Discussions et perspectives 66
a. Cartographie des risques de contamination chimique : application de la méthode des 5M avec détermination de zones critiques 66
b. Contrôle de la contamination environnementale des zones à risques par métrologie surfacique 66
c. Interprétation de la contamination par la méthode de risque AMDEC 71

Troisième partie : Changements de pratiques : quels impacts sur la contamination chimique ? 73

1. Contexte et objectifs : 74

2. Matériel et méthode 76
a. Application de la méthode SWOT 77
b. Analyse d'impact du changement de pratique 77
c. Audit des pratiques et simulation du changement 78

3. Résultats : 81
a. Application de la méthode SWOT 81
b. Analyse d'impacts 82

Analyse et validation pharmaceutique, contrôle libératoire et dispensation pharmaceutique ... 83
c. Audit des pratiques et simulation du changement ... 83
4. Discussion et perspectives ... 91
a. L'analyse SWOT ... 91
b. L'analyse d'impacts d'un changement de pratique ... 92
c. L'étape d'audit et de simulation du changement de pratique ... 92

Discussion et conclusion générale : ... 96
Annexes : ... 98
Bibliographie ... 126

Index des figures

Figure 1 : Liste de molécules testées suite à frottis de surface selon les laboratoires 33

Figure 2 : Données sur l'externalisation de la production 36

Figure 3 : Evolution de l'activité sur les 10 dernières années 37

Figure 4 : Etapes clés du processus menant à la préparation des chimiothérapies 39

Figure 5 : Cascades de pression au sein de l'unité de pharmacotechnie 40

Figure 6 : Processus de préparation d'une chimiothérapie dans l'agencement des locaux de l'UCPC de la Roche sur Yon 41

Figure 7 : Historique des travaux sur la contamination chimique au CHD VENDEE 42

Figure 8 : Méthodologie de supervision de la contamination chimique environnementale de l'UCPC 43

Figure 9 : Diagramme d'Hishikawa résumant les causes de contamination et exposition chimique au sein du processus de production de chimiothérapies 50

Figure 10 : Représentation graphique en pourcentage de contamination sur 14 points de comparaison entre 2019 et 2022 (en considérant le nombre de molécules retrouvées) 57

Figure 11 : Représentation graphique en pourcentage de contamination sur 14 points de comparaison entre 2019 et 2022 (en considérant la quantité totale de molécules retrouvées) 58

Figure 12 : Bilan de la contamination pour les 10 points les plus contaminés lors de la campagne de 2022 58

Figure 13 : Bilan de la contamination pour les 10 points les plus contaminés lors de la campagne de 2019 58

Figure 14 : Quantités cumulatives retrouvées lors de l'analyse de nos prélèvements (en ng) pour les principales molécules 60

Figure 15 : Quantités manipulées par les mêmes molécules (en kg) au cours de l'année 2021 60

Figure 16 : Nombre de préparations moyen par mois en 2021 pour les mêmes molécules 60

Figure 17 : Diagramme comparatif des scores de criticité 2019, 2022 et de criticité corrigée 2022 pour les 5 phases du processus de préparation des chimiothérapies 65

Figure 18 : Structure chimique de la Cytarabine 68

Figure 19 : Structure chimique de l'Azacitidine 68

Figure 20 : Concentrations en cyclophosphamide ou 5-fluorourcaile dans les échantillons de surface prélevées dans les UCPC (issue d'une étude menée par l'INRS) 70

Figure 21 : Réponses apportées par 12 préparateurs de l'unité sur le développement d'utilisation de spikes 75

Figure 22 : Réponses apportées par 12 préparateurs sur le comparatif : utilisation d'aiguille et prise d'air versus utilisation d'un spike 75

Figure 23 : Arborescence de la démarche d'évaluation d'impacts sur la contamination chimique d'une nouvelle pratique 76

Figure 24 : Grille d'audit – Pratiques contaminantes lors de la préparation des cytotoxiques 79

Figure 25 : Impacts prévisionnels au déploiement de l'utilisation de spikes sur la contamination chimique, résultats de la méthode SWOT 81

Figure 26 : Balance bénéfice/risque des impacts du changement de pratique nécessaire à la cotation de l'indice « i » 82

Figure 27 : Pourcentages des préparations auditées pour lesquelles des dérives d'utilisation des compresses sont observées à deux moments clés de la préparation. 84

Figure 28 : Points de contamination acceptables observés lors des tests de simulation 85

Figure 29 : Parallèle connectique luer-lock Freeflex+ avec et sans contamination résiduelle 85

Figure 30 : Contamination observée au niveau du support de présentation et de la souris Drugcam 86

Figure 31 : Contaminations observées après vaporisation d'eau sur champ de production et gant stérile 86

Figure 32 : Contaminations observées au niveau de l'embout proximal d'un spike et au sein d'une prise d'air 87

Figure 33 : Représentation graphique du score des opérateurs en fonction de la série de production réalisée lors des exercices de simulation 89

Figure 34 : Représentation graphique des scores obtenus lors des simulations en fonction de l'ancienneté des opérateurs 90

Index des tableaux

Tableau 1 : Exemple des principaux anticancéreux retrouvés dans la classification du CIRC . 18

Tableau 2 : Exemple des principaux anticancéreux retrouvés dans la classification du NTP .. 18

Tableau 3 : Phases du processus de préparation d'une chimiothérapie et personnels principalement concernés 38

Tableau 4 : Limites de détection et de la quantification de la méthode LC-MS utilisée 45

Tableau 5 : Limite de quantification pour chacune des molécules étudiées lors de la campagne 2022 46

Tableau 6 : Cotation G 47

Tableau 7 : Cotation H 48

Tableau 8 : Cotation Q 48

Tableau 9 : Echelle de criticité ou diagramme de Farmer 48

Tableau 10 : Niveau de risque de la criticité C 48

Tableau 11 : Paramètres de protection pris en compte dans l'indice de maitrise M 49

Tableau 12 : Lien entre les causes potentielles de contamination ressortant de la méthode des 5M et les points de prélèvement à prévoir pour les différentes phases du processus de préparation d'une chimiothérapie 55

Tableau 13 : Données chiffrées et interprétation de l'évolution de la contamination chimique entre 2019 et 2022 pour les 14 points de comparaison. 56

Tableau 14 : Quantités retrouvées par molécule sur les prélèvements en regard du nombre de préparations et des quantités manipulées 61

Tableau 15 : AMDEConta 2022 - Cotation du risque appliquée à chaque phase du processus de production de chimiothérapies 62

Tableau 16 : Cotation de l'indice de maitrise pour les 5 phases du processus 63

Tableau 17 : AMDEConta 2022 – Criticité corrigée du risque d'exposition cytotoxique par phase du processus de production de chimiothérapies 64

Tableau 18 : Cotation i des impacts directs prévisionnels 77

Tableau 19 : Cotation S des scores de criticité fournis par l'AMDEConta 78

Tableau 20 : Echelle d'impact « I » 78

Tableau 21 : Niveaux de l'impact « I » 78

Tableau 22 : Présentation des deux séries de simulation : aiguille et spike 80

Tableau 23 : Statut de l'opérateur défini en fonction des années de production de chimiothérapies 80

Tableau 24 : Résultats de l'analyse d'impact pour les cinq phases du processus de production cytotoxique 83

Tableau 25 : Résultats obtenus lors des tests de simulation à la fluorescéine 87

Tableau 26 : Tableau de contingence du Chi² pour le nombre de points où une contamination non acceptable a été observée 88

Tableau 27 : Tableau de contingence du Chi² pour le nombre de préparations où une contamination non acceptable a été observée 89

Tableau 28 : Groupement des résultats en fonction de l'expérience de l'opérateur 90

Tableau 29 : Liste des CSTD validés par la NIOSH 95

Table des annexes :

Annexe 1 : Protocole d'essuyage de surfaces pour la recherche de médicaments anticancéreux - CHU Hôpitaux de Bordeaux utilisé lors des campagnes de 2019 et 2022 98

Annexe 2 : Procédure « Prélèvements surfaciques pour la recherche de MAC – Sous-traitance Bordeaux/Limoges »..... 101

Annexe 3 : Tableaux récapitulatifs des points de prélèvements choisis en chacune des sous-étapes du processus..... 103

Annexe 4 : Tableaux des résultats campagne 2019 fournis par le laboratoire de Pharmaco-Toxicologie du CHU de Bordeaux..... 107

Annexe 5 : Tableaux des résultats campagne 2022 fournis par le laboratoire de Pharmaco-Toxicologie du CHU de Bordeaux..... 109

Annexe 6 : Présentation des résultats de 2019 puis 2022 retravaillés et application des cotation de l'analyse de risque..... 112

Annexe 7 : Nettoyage quotidien des isolateurs au cœur de la lutte contre la contamination chimique : Quiz et rappel des bonnes pratiques 113

Annexe 8 : Procédure - Mode opératoire : tests macroscopiques de contamination chimique 117

Liste des sigles et abréviations :

5-FU : 5-Fluorouracile
ADN : Acide désoxyribonucléique
ANORP : Association Nationale des Organismes de Réglementation de la Pharmacie
ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
ARN : Acide ribonucléique
ASHP : American Society of Hospital Pharmacists
ASN : Agence de Sureté Nucléaire
ASSTSAS : Association paritaire pour la Santé et la Sécurité du Travail du Secteur des Affaires Sociales
BPP : Bonnes Pratiques de Préparation
CCLIN : Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales
CHD : Centre Hospitalier Départemental
CIRC : Centre International de la Recherche pour le Cancer = IARC : International Agency for Research on Cancer
CMR : Cancérogène Mutagène Reprotoxique
CNHIM : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament
DM(S) : Dispositifs Médicaux (Stériles)
DTSC : Dispositif de Transfert en Système Clos
EPI : Equipements de Protection Individuelle
EPPI : Eau Pour Préparation Injectable
ESOP : European Society of Oncology Pharmacy
ETP : Equivalent Temps Plein
HAD : Hospitalisation A Domicile
HD : Hazardous Drugs
HDJ : Hôpital De Jour
HDS : Hôpital De Semaine
HEPA : High-Efficiency Particulate Air
HFL : Hotte à Flux Laminaire
ISOPP : International Society of Oncology Pharmacy Practitioners
IV : Intraveineux
LD : Ligne Directrice
MAC : Médicaments Anti-Cancéreux
NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health
NTP : National Toxicology Program
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OSHA : Occupational Safety and Health Administration
PSC : Poste de Sécurité Cytotoxique
PSM : Postes de Sécurité Microbiologique
RH : Ressources Humaines
SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique
UCPC : Unité Centralisée de Préparation des Chimiothérapies
USP : United State Pharmacopeia
VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle
ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlé

Introduction :

Depuis le premier plan cancer du début des années 2000, le cancer est devenu un enjeu majeur de santé publique (1). En 2018, 382 000 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués selon l'Institut National du Cancer (2). Depuis la moitié du 20ème siècle, les médicaments cytotoxiques sont largement utilisés pour leur prise en charge. Les recherches se sont aussi multipliées, permettant une meilleure maitrise des protocoles thérapeutiques par molécules cytotoxiques. En 2017, plus de 2,7 millions de séances de chimiothérapies ont été réalisées dans les établissements de court séjour en France (3). La constante croissance d'activité impose aux unités de reconstitution de chimiothérapies d'être toujours plus performantes, avec un besoin croissant de main d'œuvre habilitée à leurs préparations.

Un grand défi, parallèle à cette expansion d'activité, est de maintenir une protection maximale des professionnels exposés. Nombre d'études réalisées sur l'impact de la manipulation de ces substances hautement nocives ont mis en alerte les professionnels du secteur. L'exposition est souvent faible mais s'observe sur le long terme. En 2021, l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a émis un nouvel avis relatif aux travaux exposant aux principes actifs des médicaments anticancéreux (MAC) cytotoxiques / cytostatiques (4). Parmi les circonstances d'exposition à prendre en compte on y retrouve « l'exposition lors de la fabrication, du conditionnement, de la préparation, du transport et de la manipulation des médicaments ». L'article rappelle l'importance :

- de la prise en compte du risque chimique dans cette activité de production centralisée dans des locaux spécifiques dédiés depuis la circulaire de 1987 (5) ;
- de la sensibilisation des personnels à ce risque, dès le début de leur formation, et régulièrement dans le temps.

S'ajoute à cela la recommandation de mise en place d'un suivi des expositions des professionnels par l'intermédiaire de surveillances biologiques ou environnementales.

Ces recommandations de l'ANSES démontrent l'importance à accorder à la contamination chimique notamment au sein des Unités Centralisées de Préparation de Chimiothérapies (UCPC). En Europe et en France, la réglementation vis-à-vis de ce risque reste « imprécise » avec notamment une absence :

- de valeurs limites maximales d'exposition professionnelle contrairement à ce que l'on peut observer dans d'autres secteurs exposés à des molécules cancérogènes, tels que l'agriculture (6) ;
- de suivi règlementé de la contamination environnementale des unités et de l'exposition des personnels.

Dans ce contexte, il a été entrepris de développer un plan de supervision et d'analyse d'impacts, en lien avec la contamination chimique environnementale au sein de l'UCPC du

Centre Hospitalier Départemental (CHD) Vendée. La démarche qualité entreprise s'inscrit dans la politique proactive de maitrise des risques.

Ce travail a pour objectif de limiter l'exposition chimique cytotoxique du personnel au sein de l'UCPC de la Roche-Sur-Yon. Dans une première partie, il sera abordé le cadre réglementaire et les recommandations encadrant le risque d'exposition chimique. La seconde partie de ce travail concernera la supervision de la contamination chimique environnementale de l'unité par une analyse de risque et des contrôles de métrologie surfacique. Enfin, dans la dernière partie de ce travail, nous proposerons la mise en place d'un outil d'analyse d'impact à priori, d'un changement organisationnel ou méthodologique, sur la modification d'exposition du personnel vis-à-vis du risque cytotoxique.

Première partie : Encadrement devant le danger d'une exposition chimique au sein des UCPC

1. Les Médicaments Anti-Cancéreux

a. Mécanisme d'action des molécules impliquées dans le traitement du cancer et des hémopathies malignes

Les MAC, que l'on appelle aussi communément médicaments cytotoxiques ou antinéoplasiques regroupent un vaste panel de molécules toujours en plein essor. Aux Etats-Unis, les MAC font partie des « Hazardous drugs », terme utilisé par l'ASHP (American Society of Hospital Pharmacists) et l'OSHA (Occupational Safety and Health Administration). Ces médicaments sont considérés comme cancérigènes, reprotoxiques ou mutagènes d'après des études réalisées sur les animaux et les humains (7). Dans l'édition datée de 2013, le CNHIM, Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament, présentait plus d'une centaine de monographies de MAC (8). On différencie plusieurs classes.

Les chimiothérapies dites « cytotoxiques conventionnels » agissent directement sur la réplication cellulaire ou au niveau de l'ADN avec en conséquence un mécanisme d'action non sélectif. Lors de son expertise, l'ANSES s'est d'ailleurs focalisée sur ces principes actifs cytotoxiques (4). Ils sont répartis en plusieurs familles dont la distinction se fait essentiellement sur la différence des mécanismes d'action.

Les agents alkylants interviennent directement sur l'ADN pour inhiber sa synthèse et induire la mort cellulaire. Parmi eux, plusieurs groupes se distinguent avec les moutardes à l'azote (Cyclophosphamide, Ifosfamide), les dérivés du platine (Carboplatine, Cisplatine, Oxaliplatine), les triazènes (Dacarbazine), la Mitomycine C.

Les anti métabolites inhibent la division cellulaire par action sur la synthèse d'ADN. Selon la molécule, le mécanisme diffère. Les analogues structuraux des nucléotides, composants des acides nucléiques (ADN et ARN), agissent comme un « leurre », en se substituant à ces derniers lors du processus de réplication et transcription de l'ADN, induisant des erreurs de lecture. On parle d'antagonistes puriques (Pentostatine) et pyrimidiques (Gemcitabine, Cytarabine, 5-Fluorouracile, Azacitidine). Les antagonistes foliques interfèrent sur la synthèse et l'activité de l'acide folique, vitamine indispensable à la conception des bases de l'ADN (Méthotrexate, Pemetrexed).

Le blocage des topoisomérases, enzymes nécessaires à la scission des brins d'ADN, est permis par la famille des agents intercalants. On y retrouve les camptothécines (Irinotécan), les anthracyclines (Doxorubicine, Epirubicine, Daunorubicine) mais aussi l'Etoposide et bien d'autres molécules.

Les agents tubuloaffines ou poisons du fuseau bloquent les cellules durant leur mitose afin d'empêcher la réplication cellulaire. Ce sont principalement les taxanes (Paclitaxel), les vinca-alcaloïdes (Vincristine) et d'autres comme l'Amsacrine ou le Mitoxantrone.

Les thérapies ciblées, comme les anticorps monoclonaux ou les molécules ciblant des fonctions tyrosine kinase, sont spécifiques des cellules tumorales. L'immunothérapie est une forme de thérapie ciblée où les acteurs du système immunitaire sont réactivés par le biais d'anticorps immunorégulateurs ou de molécules chimiques. Pour ces familles, le danger lié à l'exposition est moindre. Cependant, de nouvelles molécules possèdent des fractions conjuguées cytotoxiques comme le Brentuximab Vedotoxin.
Pour ce dernier, comme pour les cytotoxiques « conventionnels », l'action n'est pas spécifique des cellules cancéreuses. Ils agissent aussi sur les cellules saines à division rapide entrainant de nombreux effets indésirables pour les patients et rendant nécessaire la protection des professionnels exposés.

b. Les classifications selon les organismes

Plusieurs organismes proposent des classifications pour les MAC (et d'autres substances dangereuses) suivant leur niveau de toxicité pour les professionnels exposés à leur manipulation.

- Selon le Centre International de la Recherche pour le Cancer (CIRC) :

Le CIRC, ou IARC (International Agency for Research on Cancer), est un organisme de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Il a pour mission d'identifier les causes de cancers et notamment les facteurs environnementaux susceptibles d'accroitre le risque de survenue de cancers chez l'homme. Le CIRC propose une classification en 5 groupes suivant leur pouvoir cancérogène (9). Le groupe 1 réunit les substances chimiques avérées cancérogènes et le groupe 4 se compose des substances chimiques probablement non cancérogènes. Cette classification se base à la fois sur des expérimentations animales et des études épidémiologiques. Dans le tableau 1, on retrouve des molécules largement utilisées réparties suivant les groupes de cette classification.

Tableau 1 : Exemple des principaux anticancéreux retrouvés dans la classification du CIRC

Classification du CIRC	Pouvoir cancérogène chez l'homme	Exemples d'anticancéreux IV
Groupe 1	Certain ou avéré	Cyclophosphamide Melphalan
Groupe 2A	Probable	Azacitidine Cisplatine Etoposide Doxorubicine
Groupe 2B	Possible	Amsacrine Bléomycine Dacarbazine Daunorubicine
Groupe 3	Inclassable	5-Fluorouracile Méthotrexate Vincristine Vinblastine Ifosfamide
Groupe 4	Probablement non cancérogène	

- La classification du National Toxicology Program (NTP) :

Aux Etats-Unis, le NTP publie un rapport sur les substances cancérigènes. La 15ème et dernière version a été publiée récemment en décembre 2021 (10). Y figurent des molécules anticancéreuses classées en cancérogènes connus ou probables (Tableau 2).

Tableau 2 : Exemple des principaux anticancéreux retrouvés dans la classification du NTP

	Cancérogènes connus	Cancérogènes probables
Molécules anticancéreuses IV	Cyclophosphamide Melphalan Thiotepa	Azacitidine Cisplatine Dacarbazine

- La liste du National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) :

L'organisme fédéral américain NIOSH met à jour et publie régulièrement une liste en se focalisant sur les médicaments considérés comme toxiques, nommés « Hazardous Drugs ». Plus d'une centaine de MAC y sont répertoriés (11). Six caractéristiques sont prises en compte : carcinogénicité, génotoxicité, tératogénicité, reprotoxicité, toxicité pour un organe à faible

dose et substances aux profils de structure et de toxicité assimilables à celle d'un médicament dangereux.
Initialement trois listes dissociaient les molécules :

- antinéoplasiques,
- non antinéoplasiques répondant aux caractéristiques précédentes,
- non antinéoplasiques présentant principalement un risque pour la reproduction et l'allaitement (12).

La dernière version a été publiée en 2020 (13). La Liste 1 regroupe les molécules répondant, à minima, à un des trois critères suivants :

- molécule classée cancérogène humain connu par le NTP,
- fait partie des classes 1 et 2 du CIRC,
- le fabricant a fait part d'un danger à la manipulation.

Les molécules présentant d'autres critères font partie de la liste 2.

Bien que ces organismes aient des critères de classification différents et que la détermination des différentes classes ne soit pas exactement symétrique, la cancérogénicité est le critère principal commun pour chacune de ces classifications.
En France, l'ANSES et l'Institut National de Recherche et Sécurité (INRS), qui évaluent et étudient conjointement les substances CMR, publient également une liste mais celle-ci n'inclue pas les MAC (14). La classification du CIRC, organisme mondial, peut donc être utilisée comme référence dans notre pays.

c. Voies d'exposition potentielles et toxicités des MAC

- Voies d'exposition :

Les voies d'exposition sont détaillées dans le dépliant de l'INRS « Médicaments cytotoxiques et soignants. Manipuler avec précautions ! » diffusé en 2018 (15). Trois sources de contamination sont principalement retrouvées :

- La voie cutanéomuqueuse : directement entre la peau ou une muqueuse et le produit (injection accidentelle par piqure, projection oculaire, déversement d'une poche, bris d'un flacon) ou indirectement par le biais d'un objet ou d'une surface contaminée (16)(17). L'absorption est différente selon les molécules et leurs caractéristiques physico-chimiques (poids moléculaire, constante de dissociation acide, coefficient de partage) (18).
- L'ingestion, qui semble être la plus rare, mais qui peut s'observer par le port d'objets souillés ou de mains contaminées à la bouche.
- L'inhalation d'aérosols, du fait de la création de microgouttelettes ou de poussières de produits cytotoxiques, notamment lors des phénomènes de connexion et déconnexion, observés durant la préparation, mais aussi l'administration au patient. A titre d'exemple, il a

été démontré que le Cyclophosphamide peut subir un changement d'état et se vaporiser (19) (20).

Le risque peut être qualifié selon deux facteurs : l'intensité de l'exposition (durée et concentration) et la nature du risque.

- Intensité de l'exposition :

La toxicité est dite « immédiate » si des effets toxiques apparaissent à la suite d'une exposition courte à un produit non ou peu dilué. Elle se produit principalement lors d'accidents de manipulation ou en l'absence de mesures de protection adéquates. Ces accidents se concrétisent au niveau clinique par des irritations pouvant aller jusqu'à la nécrose ou l'ulcération de muqueuses (21). Le développement des mesures de protection et l'amélioration des connaissances en termes de toxicité permet de réduire l'occurrence et les impacts des accidents d'exposition (22).

La toxicité retardée, ou chronique, est induite par une exposition répétée à de faibles doses d'un produit chimique. Elle n'est pas visible directement et est plus difficile à objectiver. C'est elle qui va être responsable des effets cancérogènes, reprotoxiques et mutagènes utilisés dans les classifications déjà décrites et qui est redoutée dans le cadre de l'exposition du personnel soignant et des UCPC.

- Nature du risque :

  - L'effet cancérogène :

Les anticancéreux peuvent induire un effet cancérogène, utilisé comme critère pour la classification CIRC (9). Cette cancérogénicité a pu être mise en évidence lors d'essais sur l'animal et même a parfois été observée directement chez l'Homme (3)(5). Cette observation a été faite chez des patients traités par chimiothérapies dans la cadre de maladies auto-immunes (25), mais aussi chez des patients atteints de cancer avec le développement de cancers secondaires (26). Les travailleurs exposés, font eux aussi, depuis de nombreuses années, l'objet d'études (27). Certaines ont ciblé des salariés de pharmacie, d'autres des médecins, puis des infirmières (28). Un article de 2005 du Journal of Oncology Pharmacy Practice explore les données de la littérature à ce sujet (29). Le lien entre exposition professionnelle et cancer n'est pas clairement défini, mais ces travaux ont néanmoins permis la mise en place de recommandations sur la préparation et manipulation des cytotoxiques (30)(31). Actuellement, aucun cas de cancer chez des professionnels de santé n'a été qualifié de maladie professionnelle imputable à une exposition prolongée aux cytotoxiques.

- L'effet reprotoxique :

L'altération de la reproduction peut se caractériser par différents types d'atteintes décrites par l'INRS. Cette toxicité peut atteindre la fertilité par le biais de l'oogenèse, la spermatogénèse ou encore la fécondation, mais aussi la descendance durant la grossesse, ou bien même s'observer après la naissance avec des malformation ou problèmes de croissance. Parmi les personnels soignants au contact de chimiothérapies, une forte proportion de femmes en âge de procréer est retrouvée. Des travaux concluent sur un ratio plus important d'infertilité et d'avortements spontanés chez des infirmières ou pharmaciennes ayant manipulé des agents antinéoplasiques (32)(33). Un paradoxe existe puisque d'autres, comme vu dans la méta-analyse de 2010 publiée par Quansah et coll (34), n'ont pas mis en évidence de relation significative. En France, par principe de précaution, les femmes enceintes et allaitantes sont immédiatement affiliées à un autre poste. Cette mesure est encadrée par l'article 13 du décret n°2001-97 (35).

- L'effet génotoxique :

La génotoxicité d'une substance se caractérise par une atteinte de l'intégrité physique ou fonctionnelle du génome, sans qu'il n'y ait pour autant systématiquement un retentissement phénotypique. Un certain nombre d'essais in vivo ou in vitro (36) permettent la mise en évidence de profil de toxicité comme par exemple le test des comètes (37), la recherche d'échanges de matériel génétique entre chromatides sœurs ou d'aberrations chromosomiques, mais aussi la numérotation des micronoyaux, ou la mutagénicité urinaire. L'impact de l'exposition cytotoxique sur ces altérations génétiques a clairement pu être établi dans certains travaux (38)(39) . Néanmoins, ce lien a pu être contesté par d'autres études (40)(41). De plus, les facteurs contributifs sont souvent multiples et difficiles à déceler. Les conséquences directes sur la santé des professionnels exposés n'ont pas fait l'objet de publications à ce jour.

2. Le risque chimique : contexte réglementaire et recommandations

a. Dans le Monde

Le risque cytotoxique est une problématique rencontrée par l'ensemble des pays du monde. Dans un but d'harmonisation des pratiques, l'International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP), a publié des lignes directrices en 2007 constituées de 21 sections (42). Les recommandations pour le personnel des établissements de soins s'appuient sur de nombreuses données internationales et concernent l'ensemble du circuit du médicament. On

y retrouve une section sur le personnel et sa formation, mais aussi sur les mesures de protection, le suivi de contamination et le nettoyage.

Les Etats-Unis ont été un pays précurseur dans le domaine. Dès le milieu des années 1980, un manuel d'assistance technique sur la manipulation des médicaments cytotoxiques et dangereux (43) a été publié par l'ASHP. En 2004, la NIOSH a diffusé une première alerte sur la prévention des expositions professionnelles aux médicaments antinéoplasiques et autres médicaments dangereux dans les établissements de santé (7). L'ASHP, intègre ces nouvelles données et publie de nouvelles recommandations en 2006 (44).
En 2011, l'OSHA apporte également ses recommandations sur la gestion des médicaments dangereux sur le lieu de travail, pour la prévention de l'exposition des employés (45).
La pharmacopée américaine, USP (United State Pharmacopeia) 2017, voit un de ses chapitres entièrement dédié à la manipulation de ces produits dangereux, détaillant : les installations et contrôles techniques, l'équipement de protection individuelle requis, la formation du personnel, le transport et l'élimination, la qualité et le contrôle de l'environnement ainsi que son nettoyage (46).

Au Canada, des normes professionnelles et plusieurs référentiels sont disponibles. Le « Modèle de normes relatives à la préparation de produits stériles dangereux en pharmacie » de l'Association Nationale des Organismes de Réglementation de la Pharmacie (ANORP) (47) rappelle le cadre réglementaire et les exigences minimales à respecter dans le cadre de cette production. Il propose également un programme d'assurance qualité pour guider les pharmaciens. En 2021, une nouvelle version du « Guide de prévention – Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux » (48) a été publiée par l'Association paritaire pour la Santé et la Sécurité du Travail du Secteur des Affaires Sociales (ASSTSAS). On y trouve un descriptif détaillé des mesures préventives et pratiques sécuritaires recommandées pour chacune des tâches variées en lien avec les MAC.

b. En Europe et en France

Au niveau européen, on ne retrouve pas de législation précise sur ce sujet. Il n'existe pas de Valeur Limite d'Exposition Professionnelle (VLEP) pour les cytotoxiques contrairement à ce qui peut s'observer pour d'autres substances CMR (49). Cependant, un rapport publié par le Parlement européen en 2016, « Preventing occupational exposure to cytotoxic and other hazardous drugs – European Policy Recommendations » (50) montre une prise de conscience sur le sujet. Ce rapport s'articule en onze propositions de recommandations.

La cinquième proposition suggère que l'Union Européenne promeuve l'adoption de normes minimales communes. Les standards de l'ISOPP sont proposés comme norme minimale (42).

La recommandation 8 conseille aux politiques européennes et nationales de promouvoir l'utilisation de dispositifs de transfert en système clos (DTSC) efficaces, afin de protéger les professionnels de santé.

D'autres insistent sur la nécessité de développer un cadre législatif, plus présent au niveau européen, pour encadrer l'exposition et la prévenir. Le Parlement européen, dans sa directive 2019/130 inscrit l'importance de la protection des travailleurs exposés aux médicaments cytotoxiques afin de « réduire les risques en matière de santé et de sécurité au travail dans le secteur de la santé » (51).

En France, la réglementation encadrant la protection des personnels contre les risques CMR est définie par le décret n°2001-97 (35). L'article R-4412 du Code du travail traite du risque chimique dans sa globalité (52). Y sont intégrés les substances et mélanges qui répondent aux critères de classification relatif au règlement européen (14).

Dans le troisième alinéa est ajoutée la mention que, « tout agent chimique qui, bien que ne satisfaisant pas aux critères de classement, en l'état ou au sein d'un mélange, peut présenter un risque pour la santé et la sécurité des travailleurs en raison de ses propriétés physico-chimiques, chimiques ou toxicologiques », incluant ainsi les MAC.

La réglementation française intègre également :

- La nécessité de locaux et d'équipements adaptés avec la circulaire du 19 juillet 1997 (53) ;

- La notion de protection des femmes enceintes ou allaitantes avec l'article R.231-56-12 (54) ;

- L'obligation de centraliser la production dans une unité de préparation sous la responsabilité du pharmacien avec des équipes habilitées à la gestion de risque avec la circulaire DGS/DH/AFS n°98-213 du 24 Mars 1998 (55) et l'article 4 du décret du 24 Août 2005 (56). Cette activité présente des risques particuliers selon l'article L. 5126-4 (57), ce qui rend nécessaire l'obtention d'une autorisation (article R. 5126-9). Elle est délivrée pour une durée de 7 ans depuis l'ordonnance du 18 Novembre 2020 (article R. 5126-33) ;

- La gestion des déchets générés par les traitements anticancéreux avec la circulaire interministérielle n°DHOS/E4/DGS/SD7B/DPPR/2006/58 du 13 Février 2006 (58).

- La préparation, réalisée en conformité avec les Bonnes Pratiques de Préparations datant de 2007 (BPP) (31). Les chimiothérapies sont des préparations pharmaceutiques de catégorie 3, correspondant à un « risque élevé ». Deux chapitres concernent la préparation des cytotoxiques : le chapitre 6 « Préparations de médicaments stériles » et le chapitre 7 consacré aux « Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement ».

A l'heure actuelle, il n'existe pas, en France, de limite d'exposition établie. En cas de projection ou contact, l'INRS recommande une évaluation médicale (59).

3. Maitrise du risque professionnel au sein d'une unité de préparation des cytotoxiques

L'exposition chimique s'observe sur l'intégralité du circuit du médicament cytotoxique, de la réception de la matière première à l'administration aux patients. Par conséquent, de nombreux professionnels peuvent être exposés aux produits cytotoxiques lors des étapes de livraison et rangement, préparation du médicament mais également lors de l'administration. L'enquête française SUMER, pour SUrveillance Médicale des Risques Professionnels, permet d'étudier l'évolution des expositions aux risques professionnels des salariés sur 20 ans. Dans sa quatrième édition, les expositions aux produits chimiques restent relativement stables (60). Pour limiter le risque chimique dans les unités de production, différentes précautions, en accord avec les BPP sont recommandées, notamment concernant les locaux et équipements, la formation du personnel, les procédés de préparation, contrôle qualité et gestion des déchets (31).

a. Locaux et équipements pour la protection collective en UCPC :

- Locaux :

La conception architecturale de l'unité est primordiale pour limiter la dissémination de la contamination chimique.
En effet, en accord avec les BPP, la préparation des MAC doit se faire dans des Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC) constituées de locaux et d'équipements dont les qualités microbiologiques et particulaires sont maitrisées (31).

Afin de protéger la préparation, des différentiels de pression des locaux sont à concevoir à la fois pour permettre de garantir la stérilité du produit fini et le confinement des contaminants chimiques toxiques (BPP chapitre 7.3). Dans la majorité des cas, les ZAC sont maintenues en surpression par rapport à la pression atmosphérique et elles sont contrôlées en température et hygrométrie. Une cascade de pression positive de 15 à 20 Pa de la zone propre vers l'extérieur est appliquée par l'intermédiaire de SAS et permet de séparer les différents flux (de matériel, de personnel, des préparations terminées et des déchets).

- Les équipements :

Au sein des unités de production, des équipements tels que des Hottes à Flux Laminaire (HFL), Postes de Sécurité Microbiologique (PSM) ou isolateurs, dotés de systèmes de ventilation et de filtres HEPA, permettent la préparation de produits stériles. Les classes particulaires et microbiologiques recommandées varient selon les équipements installés comme cela est

décrit dans la LD1 (Ligne Directrice) des BPP (61). Un tableau récapitulatif des classes, fonction des équipements, a aussi été réalisé par le Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN) du Sud-Ouest (53). Les normes européennes, à ce sujet, sont publiées par l'ESOP (European Society of Oncology Pharmacy) dans le QuapoS, pour Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service, numéro 6 de 2018 (30).

La présence de résidus cytotoxiques, au sein des isolateurs, est supérieure à ce qui peut être retrouvé au niveau des HFL (21). Parallèlement à cela, une autre étude montre que les manipulateurs ont paradoxalement déclaré se sentir moins vulnérables vis-à-vis du risque chimique cytotoxique lors de manipulations sous isolateurs du fait de la présence d'une barrière physique hermétique (62). Une autre étude rappelle cependant que le transfert de contamination chimique vers l'extérieur est possible (63). Ce risque peut être réduit via l'utilisation de système de tubing permettant de sortir les préparations directement dans un emballage n'ayant pas été en contact avec l'intérieur de l'isolateur (64). L'installation des isolateurs, en suppression ou en dépression, a un impact sur l'exposition chimique du personnel. En effet, en cas de rupture d'étanchéité, la protection est axée davantage, dans le premier cas sur le risque microbiologique pour les préparations et dans le second sur le risque chimique pour les manipulateurs.

Les matériaux doivent aussi être correctement choisi afin d'avoir des surfaces de travail lisses, imperméables, sans fissures et facilement nettoyables pour favoriser l'élimination des résidus cytotoxiques (31).

b. Personnels équipés et formés à l'utilisation des EPI :

Parallèlement à la protection collective, les EPI mis à disposition du personnel sont adaptés aux tâches effectuées par les opérateurs et fonction des risques d'exposition.

Les gants représentent la première ligne de protection lors du contact avec une surface potentiellement exposée à un cytotoxique. Les travaux réalisés sur leur perméabilité face à 13 cytotoxiques ont mené à plusieurs constats (65)(66) :

- les gants vinyles sont perméables à plusieurs molécules ;
- le néoprène, le latex et le nitrile semblent être moins perméables ;
- le temps d'exposition (multiplication de la perméabilité par 5 en moyenne entre 15 et 60 minutes) et l'épaisseur du gant impactent sur la perméabilité.

À la suite de ces constats, des propositions sont faites pour optimiser leur pouvoir de protection :

- renouvellement régulier lors de la manipulation (toutes les 15 à 30 minutes),
- changement dès qu'ils sont souillés ou perforés,
- gantage multiple des manipulateurs (gant nitrile, gant néoprène inclus si manipulation avec isolateur et gant latex stérile).

Le travail en ZAC nécessite une tenue dédiée, le plus souvent avec manches longues et resserrées aux poignets, qui peut être recouverte d'une surblouse à usage unique. Un masque médical, une charlotte, des chaussures spécifiques ou recouvertes de sur-chausses viennent compléter la tenue de protection. Pour certaines activités à risque de projections le port de lunettes de protection peut être requis (31).

Le choix des EPI est encadré par de nombreux guides de recommandations. Ces guides relient le respect du bon usage des EPI à leur niveau de protection ce qui implique des formations pour le personnel concerné (8)(42)(46)(53)(67).

c. Processus et dispositifs de préparation :

- Pratiques de manipulation :

En France, les procédés de préparation s'inscrivent dans le respect des BPP (61). Dans sa version en relecture publique de 2019, l'importance des procédures, est citée, pour guider au mieux le personnel et uniformiser la réalisation des tâches. Ces procédures doivent être présentées aux personnels lors de leur formation initiale et au cours de leurs habilitations régulières. Elles doivent pouvoir être retrouvées par l'ensemble du personnel et être inclues au système d'assurance qualité de l'unité.
Dans l'édition de 2007, le chapitre dédié à la préparation de médicaments contenant des substances dangereuses précise que « les méthodes de préparation comportant le risque le plus faible sont à privilégier » (31).

La circulaire 678 du 3 Mars 1987 rappelle que « des précautions minimales pour la préparation et l'administration des produits anticancéreux en milieu hospitalier ont déjà fait l'objet de publications » (5). Le dossier du CNHIM y est cité comme référence et il y est proposé qu'il soit développé et davantage diffusé au sein de l'hôpital. Selon le CNHIM, « l'acquisition des gestes de base en matière d'efficacité et de sécurité et la rédaction des modes opératoires doivent s'appuyer sur des éléments objectivant les risques de contamination » (8). En effet, le respect des bonnes pratiques de manipulation vise à limiter le risque de contamination directe des surfaces, et, par extension, à protéger de la contamination les professionnels et l'environnement.

- Matériel et dispositifs de manipulation ou accessoires :

  - Pour la préparation des chimiothérapies :

Le guide de prévention canadien de l'ASSTSAS (48) apporte plusieurs recommandations sur les dispositifs utilisés lors de la préparation des cytotoxiques et préconise :

- la présence d'un champ absorbant stérile et avec verso imperméable sur le plan de travail pour absorber la contamination liquide durant les manipulations, renouvelé dès qu'une contamination survient, sans dépasser 3.5 heures avant renouvellement,

- l'utilisation d'un système ventilé muni d'un filtre hydrophobe de 0.22 micron lors des transferts de liquides,

- l'utilisation de dispositifs avec embout luer-lock de préférence,

- un niveau de remplissage maximal des seringues fixé aux ¾ de leur capacité ainsi que des volumes prélevés rectifiés avant le retrait de l'aiguille du flacon,

- la mise en place des tubulures et leur purge avec un solvant compatible.

Dans son chapitre de présentation des techniques de reconstitution, le CCLIN Sud-Ouest insiste sur l'importance de l'utilisation des compresses (53) :

- imbibée d'alcool isopropylique pour désinfecter le bouchon du flacon,

- comme barrière aux aérosols ou projections de principe actif lors des étapes de reconstitution, d'homogénéisation, de prélèvement et d'injection dans le conditionnement final.

Pour le prélèvement du principe actif et son transfert dans le conditionnement final, l'utilisation d'un système clos est nécessaire. D'après les BPP, il peut s'agir d'une aiguille stérile, une tubulure stérile ou tout autre dispositif de transfert stérile (31).
En fonction des unités, des préparations et des modes opératoires, plusieurs dispositifs sont utilisés. Les aiguilles, qui exposent à un risque supplémentaire d'accident par piqûre du manipulateur, sont parfois substituées par des dispositifs de transfert non piquants avec prise d'air intégrée. Le raccord luer-lock permet ainsi une connexion directe de la seringue. Des Dispositifs de Transferts en Système Clos (CSTD), se sont développés ces dernières années (68). De nombreuses études ont pu mettre en évidence une réduction significative de la contamination des surfaces avec leurs utilisations (69)(70)(71)(72)(73). Néanmoins, en 2008, une publication fait la preuve d'une hétérogénéité de la protection apportée parmi cinq CSTD, testés sur le risque d'aérosolisation. Un seul a montré l'absence d'échappement de vapeurs et de résidus de produit au niveau de l'extrémité distale du dispositif, après déconnexion de la seringue (74).

Certaines unités font le choix de s'équiper d'automates de production et ont pu publier des données nuancées de leurs impacts sur le risque de contamination chimique :

- Le robot Pharmoduct® dont l'évaluation de la contamination chimique, avec une solution de fluorescéine, lors de sa qualification au CHU de Poitiers, n'a révélé aucune contamination chimique (75) ;

- L'automate Diana®, installé à Clermont-Ferrand, pour lequel les tests à la fluorescéine ont révélé une contamination des compresses ayant servi à essuyer les embouts de connexion entre la tubulure et la préparation de chimiothérapie sans pour autant révéler de contamination de l'environnement (76) ;

- Les systèmes automatisés CytoCare® et APOTECAchemo® ont été étudiés dans les travaux de Krämer qui ont révélé des contaminations aux Platines et au 5-Fluorouracile (77).

Dans ces mêmes travaux, Krämer a mis en évidence des valeurs de contaminations plus importantes sur les contenants finaux issus de la production robotisée par rapport à la production manuelle (77). Le constat est différent dans l'analyse semi-quantitative de la contamination chimique réalisée pour comparer le procédé robotisé KIRO Oncology® à un procédé manuel. En effet, pour le premier, aucune contamination sur produit fini n'a été observée alors qu'une contamination a été mise en évidence sur 16 des 48 préparations réalisées manuellement. Lors de ces sessions tests, deux contaminations importantes du plan de travail, en lien avec des dysfonctionnements du robot ont cependant été relevées (78).

- Pour l'administration des chimiothérapies :

D'autres dispositifs ont été développés pour limiter le risque de contamination lors de l'administration au sein des services de soins. C'est le cas par exemple :

- des tubulures de raccordement pour une connexion sous forme d'arbres de perfusion qui permettent la purge et le rinçage de la ligne de perfusion avec le solvant, l'administration de plusieurs poches avec un seul perfuseur sans nécessiter de déconnexion limitant l'exposition cytotoxique du personnel (79)(80),
- des dispositifs avec valves sécurisées (72)(81)(82)(83).

Un guide de recommandations, de DM de préparation, et d'administration, des médicaments à risque pour le personnel et l'environnement, a été élaboré par Europharmat et le Gerpac en 2007 (84). Selon l'ASHP, l'utilisation de CSTD ne peut pas se substituer aux PSM ou aux isolateurs (44).

d. Contrôle qualité des préparations

La réglementation, avec les BPP de 2007 (31), impose aux unités autorisées pour la préparation de chimiothérapies, la mise en œuvre de méthodes appropriées de contrôle, afin de s'assurer que la préparation soit réalisée à la bonne dose, avec la bonne molécule et pour le bon patient (85).
Les standards de pratique de l'ISOPP préconisent quant à eux qu'un système soit mis en place afin de permettre la vérification des volumes utilisés dans le processus de préparation (86).
A ce jour, aucun consensus sur la méthode de contrôle à utiliser n'est établi (87). Les méthodologies disponibles peuvent être divisées en deux catégories, suivant qu'elles nécessitent, ou non, la mise en œuvre d'un échantillonnage de la préparation.

- Contrôles non destructifs (sans échantillonnage) :

Le double contrôle visuel est une méthode facile à mettre en place ne nécessitant pas de matériel supplémentaire. Pour que le contrôle visuel soit réalisé, conformément à chacune des étapes critiques, une main d'œuvre nombreuse est nécessaire car il est chronophage. Le fait qu'il soit exclusivement basé sur l'humain le rend perfectible. Aucune majoration de la contamination chimique, à la suite de son déploiement, n'a été décrite.

L'analyse vidéo « in-process » Drugcam® est un système vidéonumérique permettant la reconnaissance à la fois d'objets (étiquettes, flacons, seringues, poches de dilution) et des volumes mis en œuvre lors d'une préparation. Ce système combine 2 caméras de détection et une caméra de scène, synchrones, enregistrant et séquençant par étape une vidéo de la préparation. Le système permet d'identifier toute erreur survenue lors de la préparation dont la levée de doute est proposée sur le module de libération pharmaceutique. Malgré l'absence de contamination directement induite par un échantillon, la gestuelle imposée par la présentation des objets et la présence d'un support dans la zone de préparation pourraient avoir un impact potentiel sur la contamination chimique (88).

La gravimétrie est une méthode de contrôle qui repose sur la comparaison des masses mises en œuvre par rapport aux masses théoriques pour chaque étape de préparation, en tenant compte des densités. Des étapes supplémentaires sont également imposées par cette méthodologie d'analyse avec un matériel présent sur le plan de travail du préparateur, pouvant influer sur la contamination chimique.
Cette méthode est, avec le contrôle vidéonumérique, à la base du système de contrôle in process CATO (Computer Aided Therapy For Oncology) (89). Aucune donnée bibliographique de son impact sur la contamination chimique n'a été retrouvée.

- Contrôles destructifs (avec échantillonnages) :

Une fois la préparation terminée, un contrôle analytique est parfois privilégié nécessitant le prélèvement d'un échantillon de la préparation terminée dans un flacon. Plusieurs techniques existent :

- chromatographique avec une HPLC (Chromatographie Liquide Haute Pression) par exemple (90) ;
- spectrophotométrique UV/Visible (Druglog®), UV/Visible/IR (Multispec®) ou encore de spectrométrique UV-Raman (QCPrep®).

Ces méthodes questionnent de l'impact potentiel sur la contamination chimique pour plusieurs raisons :

- dextérité difficile des petits contenants,
- repiquage des préparations terminées nécessaire si deuxième contrôle requis,
- protection de l'échantillon,
- gestion des déchets.

Des travaux ont d'ailleurs mis en évidence que le contrôle analytique était une source de contamination chimique (64)(91). La mise à disposition des automates d'analyse, au sein même de la zone de production et dans des zones dédiées, est aussi un facteur à prendre en compte. En effet, les prélèvements doivent parfois être envoyés au sein de laboratoires de contrôle éloignés géographiquement, majorant l'environnement potentiellement touché par la contamination chimique cytotoxique (92).

Au vu des données bibliographiques, les méthodes de contrôle non destructives semblent plus pertinentes pour la maitrise du risque professionnel vis-à-vis des cytotoxiques.

e. Gestion du nettoyage, des déchets et du transport

Le nettoyage, les circuits d'élimination des déchets et de transport des médicaments cytotoxiques sont, eux aussi, des moyens de maitrise vis-à-vis de la contamination chimique.

- Le nettoyage de routine :

Chaque structure adapte ses procédures de nettoyage en fonction des équipements dont elle est dotée et de son activité. Dans la ligne directrice LD1 des BPP (61) plusieurs règles sont précisées :

- Les zones doivent être nettoyées de façon approfondie, conformément à une procédure validée ;
- Une fréquence minimale de nettoyage et désinfection est à respecter en fonction de la surface. Par exemple, les sols et plans de travail doivent, à minima, être nettoyés une fois par jour. Pour les surfaces internes de l'enceinte, comme le plan de travail, un nettoyage doit se faire au début de chaque session de travail, immédiatement lorsqu'une contamination est suspectée ou avérée, et à la fin de la session de travail ;
- Une documentation doit permettre le suivi du nettoyage-désinfection.

Pour la décontamination chimique, différentes associations peuvent être utilisées dont certaines ont pu montrer leur efficacité comme l'utilisation d'agents tensioactifs et isopropanol (93). Aucun consensus sur la méthode à utiliser n'est disponible.
Au vu d'une majoration de l'exposition en cas de bris de flacons ou de rupture de poche de cytotoxique, la procédure à suivre et les dispositifs à utiliser pour se protéger, nettoyer et éliminer les déchets, regroupés au sein d'un kit de décontamination, doivent être mis à disposition de l'ensemble des services potentiellement concernés. Un exemple de procédure est disponible sur le site de l'INRS (59).

- La gestion des déchets :

L'élimination des déchets cytotoxiques doit suivre la réglementation en vigueur pour éviter la contamination environnementale. A ce titre, dans le cadre du plan « micropolluants », des campagnes de surveillance de la présence de cytotoxiques dans les eaux sont organisées (94) comme prévues par les mesures 13 et 14 du plan cancer 2003-2007 (1).
La circulaire DHOS/E4/DGS/SD7B/DPPR/2006/58 prévoit l'élimination des déchets cytotoxiques (95).
Les déchets souillés par les MAC sont conditionnés avec les Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux (DASRI) et éliminés par la filière DASRI aboutissant à une incinération.
Les filtres des systèmes de ventilation et les MAC concentrés, sont éliminés par une filière spécifique aux déchets dangereux garantissant l'incinération à 1200°C. Le conditionnement doit être étanche, identifié et inviolable.
Pour ce qui est des excréta des patients sous traitement anticancéreux, il existe des précautions et recommandations (96), mais, celles-ci ne font pour l'instant pas l'objet d'une réglementation.

- Le transport des produits toxiques :

La sécurisation du transport permet de prévenir les risques et expositions éventuels comme cela est prévu au chapitre 7.6 des BPP de 2007 consacré aux préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement. Il y est mentionné qu'elles doivent être transportées dans des conditions, ne présentant aucun risque pour les personnes et l'environnement, et, qui maintiennent la qualité de la préparation (31).

Malgré les nombreux moyens de maitrise existant pour limiter le risque chimique des professionnels du secteur, celui-ci reste présent et peut faire l'objet d'évaluation.

4. Evaluation et suivi de la contamination chimique

Les mesures de surveillance font partie intégrante des mesures préventives que peuvent appliquer les établissements. Des méthodes différentes, médicale ou environnementales, peuvent être utilisées.

a. Méthode médicale de Surveillance Biologique de l'Exposition Professionnelle aux agents chimiques (SBEP)

La biométrologie est un outil indispensable à l'évaluation et à la traçabilité individuelle et collective des expositions à des agents chimiques. Son intérêt est de pouvoir apporter une estimation globale du niveau de contamination en prenant en compte l'ensemble des voies

d'exposition (97). Elle est largement décrite dans la littérature canadienne où de nombreux centres participent à ce type de suivi (98).

Aux Etats-Unis, l'USP, dans son chapitre 18 consacré à la surveillance médicale, ne recommande pas de programme de surveillance biologique mais mentionne le fait qu'elle puisse être utile lors d'un déversement ou suite à une exposition aiguë (46).

En France, la surveillance biologique est encadrée par le décret 2009-1570 relatif au contrôle du risque chimique sur les lieux de travail (99). Les études pour lesquelles aucune contamination n'a été objectivée pour l'ensemble des personnels testés, permettent de rassurer sur le niveau d'exposition (22). A l'inverse, quand une contamination est observée (100), l'interprétation est plus compliquée sachant qu'il n'existe aucune VLEP réglementaire à ce jour.
Des recommandations, des sociétés françaises de médecine du travail, de toxicologie clinique et de toxicologie analytique (SFMT, STC, SFTA), relatives à la surveillance biologique des expositions professionnelles ont été publiées. Elles guident les professionnels sur la pertinence de cette surveillance mais aussi pour l'interprétation des résultats obtenus qui varient selon les méthodes de recueil et la sensibilité des techniques d'analyse utilisées (101). La publication de N. Lepage, M. Canal-Raffin et A. Villa « Propositions pour la mise en œuvre d'une surveillance de l'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux » vise à définir un plan de prélèvement pour accéder à une uniformisation des pratiques (choix de l'indicateur biologique, du moment de prélèvement et du laboratoire) (102).

b. Méthodes environnementales

- La métrologie atmosphérique

Cette technique a été développée pour mettre en évidence la contamination de zones de production et valider le fonctionnement des systèmes de changement d'air. Des matériaux absorbants solides, filtres et impacteurs remplis d'eau distillée sont utilisés pour capter les particules aéroportées. Des études ont ainsi pu mettre en évidence des particules de cytotoxiques dans l'air (ordre de grandeur du ng/m^3 pour le Cyclophosphamide, molécule hautement volatile) (103)(104). D'autres molécules ont aussi été évaluées par cette méthode comme le 5-Fluorouracile ou le Méthotrexate (105). La métrologie atmosphérique reste peu décrite dans la littérature récente.

- Les prélèvements environnementaux surfaciques

Depuis plus de 30 ans de nombreux travaux font état d'une contamination de l'environnement de production des UCPC (97).

En France l'INRS a publié en 2012 un article étudiant les contaminations surfaciques de 5-Fluorouracile et de Cyclophosphamide au sein de 7 UCPC faisant état de résultats allant du dixième de ng par lingette jusqu'à 27 µg par lingette (106). D'autres molécules, comme la Gemcitabine, la Cytarabine, la Dacarbazine ou encore l'Ifosfamide sont testées régulièrement dans d'autres centres comme au CHU de Lille (64). Les services de soins sont eux aussi ciblés par ces prélèvements. C'est ce qui a permis au CHU de Bordeaux de mettre en évidence que les surfaces en contact direct avec les patients apparaissent comme les plus contaminées (107).
En 2017, l'INRS a présenté un état des lieux des cytotoxiques ciblés lors de la réalisation de prélèvements de surface en fonction des laboratoires exécutants (Figure 1). On observe que 22 molécules cytotoxiques différentes ont fait l'objet de recherches de contamination de surface avec cette technique (108).

	Nantes	Bordeaux	Nantes	Lille	Louvain	Liège	Lyon
	Toxilabo	CHU Pellegrin	Centre René Gauducheau	CHRU de Lille	UCL		CHU Lyon
5-FU	X	X	X	X	X	X	X
Cyclophosphamide		X	X	X	X	X	X
Cytarabine		X		X	X		X
Dacarbazine		X		X			X
Daunorubicine		X					
Docetaxel					X		X
Doxorubicine		X	X	X	X		X
Epirubicine		X	X				X
Etoposide		X					X
Gemcitabine		X	X	X			X
Ifosfamide		X	X	X	X		X
Irinotecan				X	X		X
Melphalan							X
Methotrexate		X		X	X		X
Mitomycine		X					
Paclitaxel		X					X
Permetrexed		X					X
Thiotépa					X		
Topotécan							X
Sels de Platine (Carboplatine, Cisplatine, Oxaliplatine)	X					X	X
Vinblastine							X
Vincristine		X					

Figure 1 : Liste de molécules testées suite à frottis de surface selon les laboratoires (INRS _ (108))

Une étude canadienne a analysé et répertorié des résultats de contaminations de 33 hôpitaux en s'intéressant à la fois aux UCPC et aux services de soins avec 6 prélèvements déterminés pour chacun d'eux (109).
Dans son dossier « Hazardous drugs – Handling in healthcare setting » de 2017, l'USP préconise un échantillonnage par prélèvements de surface, pour récupérer des résidus de MAC de façon régulière (environ 6 mois), afin de vérifier l'exposition. Il y est aussi rappelé que, tout comme en France, il n'existe actuellement aucune norme pour la contamination des

surfaces (46). La détection de ces résidus permet de mettre en évidence des zones et/ou des pratiques contaminantes.

Pour cette méthode de surveillance, la complexité d'une normalisation s'explique avec des méthodologies variées qui peuvent être retrouvées. Les techniques de prélèvements (type de lingette, solvant de récupération…) et le moment choisi pour la réalisation des prélèvements en font par exemple parti. Les techniques analytiques, elles aussi, sont différentes d'un exploitant à un autre. Le plus souvent, les techniques de chromatographies couplées sont utilisées.

Pour harmoniser les pratiques de terrain et pouvoir envisager un benchmarking des résultats obtenus au sein de différents UCPC, l'INRS travaille afin de proposer des guides méthodologiques pour le prélèvement de surface (108).

5. Discussion et conclusion

L'étude bibliographique de l'exposition aux MAC, permet de rendre compte d'une grande hétérogénéité des recommandations, ou des réglementations quand elles existent. Cela laisse une liberté qui peut expliquer la variabilité des pratiques retrouvées aussi bien dans l'organisation des unités, que dans les procédés de préparation ou de contrôle.

La complexité de ce sujet vient aussi des disparités qui existent tant en termes d'effectifs, que d'activité (cadence, molécules manipulées) entre les UCPC. Dans l'étude canadienne de Poupeau et al., une corrélation est d'ailleurs mise en avant entre activité, cadence de travail, et contamination chimique (110).

L'hétérogénéité s'observe aussi dans l'évaluation et le suivi de la contamination chimique. Elle a d'ailleurs été mise en évidence par la SFPO à la suite de son enquête nationale d' « Etat des lieux de la pharmacotechnie et Retour d'expérience » réalisées au sein de 118 centres (111). Sur ce sujet, plus de 30% des centres répondeurs ont déclaré réaliser des contrôles chimiques réguliers (au moins tous les 2 ans). Pour les 70% restant, les motifs rapportés pour expliquer l'absence de ces contrôles sont variés. On retrouve par exemple les raisons suivantes : besoin de contrôles réguliers pour 40%, résultats ininterprétables pour 38% et trop onéreux et non obligatoires pour 33% des centres.

L'absence de consensus dans l'uniformité des pratiques, en grande partie due à un manque de standard réglementaire opposable, et de seuil limite autorisé de contamination, ne doit pas être un frein à l'évaluation du risque professionnel lié à l'exposition chimique cytotoxique. C'est dans ce contexte qu'un travail sur la supervision de la contamination chimique environnementale dans l'unité de préparation du CHD Vendée a été débuté.

Deuxième partie : Supervision de la contamination chimique environnementale au CHD Vendée

1. Contexte et objectifs

a. Activités variées et croissantes dans un cadre multi-sites

Le CHD Vendée fait partie d'un Groupement Hospitalier de Territoire (GHT85). C'est un établissement de santé public regroupant les hôpitaux des sites de La Roche sur Yon, de Montaigu et de Luçon. Le service de pharmacotechnie centralise la production des chimiothérapies sur le site de la Roche sur Yon. Il est localisé à proximité des services d'oncologie et hématologie (HDJ, HDS et Hospitalisation traditionnelle) desquels proviennent près de 70 % des demandes de traitement. Les services de pneumologie et de gastroentérologie représentent 13 % de l'activité totale. D'autres services tels que, la pédiatrie, l'unité de médecine ambulatoire, la neurologie, la réanimation et l'urologie représentent la plus faible part de l'activité (0.7%).

L'unité de production réalise une activité polyvalente avec un grand panel de disciplines représentées comme l'oncologie médicale généraliste, l'hématologie (hors greffe), l'onco-pédiatrie au titre du relais des centres référents autorisés et la médecine interne. L'unité est autorisée pour la préparation des médicaments expérimentaux qui représente 4% de l'activité.

15.2 % de la production est à destination de sites externes où des HDJ périphériques prennent en charge des patients de Montaigu, Luçon, Challans (CHLVO), Fontenay le Comte (FLC) ainsi que dans le cadre d'hospitalisation à domicile par l'intermédiaire de l'HAD Vendée. Cette gestion multi-sites impose la gestion de nombreux envois « hors les murs » avec plus de 1 200 containers réceptionnés en 2021 sur ces sites distants (Figure 2).

Figure 2 : Données sur l'externalisation de la production

L'évolution sur les 10 dernières années a été marquée par une croissance linéaire, en dehors de la période 2019-2020 marquée par un remaniement des effectifs médicaux. En 2021, 40 077 chimiothérapies ont été produites ce qui représente un doublement de l'activité sur les 10 dernières années (Figure 3). Cette forte activité impose des cadences importantes pouvant impacter sur l'exposition aux cytotoxiques.

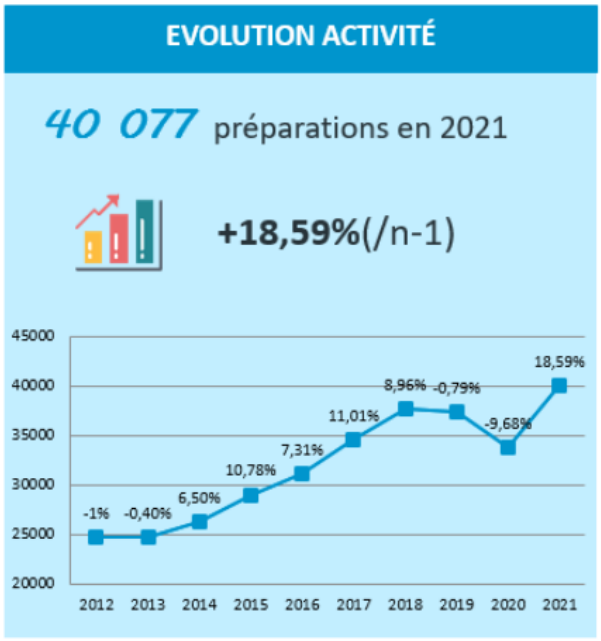


Figure 3 : Evolution de l'activité sur les 10 dernières années

b. Ressources humaines au service du processus de préparation des chimiothérapies

Pour la réalisation de l'activité de chimiothérapies, l'équipe est composée de :

- 3,5 ETP pharmaciens et 2 ETP d'internes en pharmacie.

Deux postes assurent quotidiennement l'analyse, la validation, le contrôle, la libération et la dispensation pharmaceutique. Ils sont aussi responsables de l'encadrement et de la gestion de la routine journalière. 7 pharmaciens et internes sont habilités pour ce poste.

- 9 ETP préparateurs.

Deux postes sont dédiés à la composition des plateaux et cinq postes ont la charge de la manipulation sous isolateurs. Actuellement, 15 préparateurs de la PUI sont habilités à la production de chimiothérapies.

- 2,5 ETP aides de pharmacie ou OPQ (Opérateur Principal Qualifié).

Un poste est consacré à la coordination des envois vers les services de soins et sites extérieurs. L'autre poste gère l'approvisionnement, le rangement et la décontamination des flacons de principe actif. 6 opérateurs sont actuellement habilités sur ces postes.

- 1,25 ETP agent de services hospitaliers (ASH).

Un poste assure le bio nettoyage quotidien et la décontamination des plateaux et containers de transport servant à l'acheminement des préparations jusqu'aux services de soins. 2 opérateurs sont habilités sur ce poste.
La gestion des ressources humaines paramédicales est réalisée par 0.5 ETP cadre de santé.

La préparation des chimiothérapies est un processus complexe constitué d'une succession d'étapes impliquant différentes catégories d'opérateurs que l'on peut regrouper en 5 phases clés décrites dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Phases du processus de préparation d'une chimiothérapie et personnels principalement concernés

Code couleur	Phases du processus	Personnels principalement concernés
	Approvisionnement, décartonnage, décontamination **et gestion des déchets**	Aide de pharmacie (AP) Agent de services hospitaliers (ASH)
	Stockage ZAC, **préparation des plateaux**	Aide de pharmacie (AP) Préparateur en pharmacie (PPH)
	Stérilisation et manipulation au sein de l'enceinte	Préparateur en pharmacie (PPH)
	Analyse et validation pharmaceutique, **contrôle** libératoire et **dispensation pharmaceutique**	Pharmacien et interne (PH)
	Colisage de la préparation terminée **et envoi** pour acheminement vers services de soins et sites extérieurs	Aide de pharmacie (AP)

Les 5 phases s'articulent selon une chronologie définie qui est présentée dans la Figure 4. Sur le schéma, la marche en avant du produit cytotoxique et les étapes double contrôlées sont renseignées.

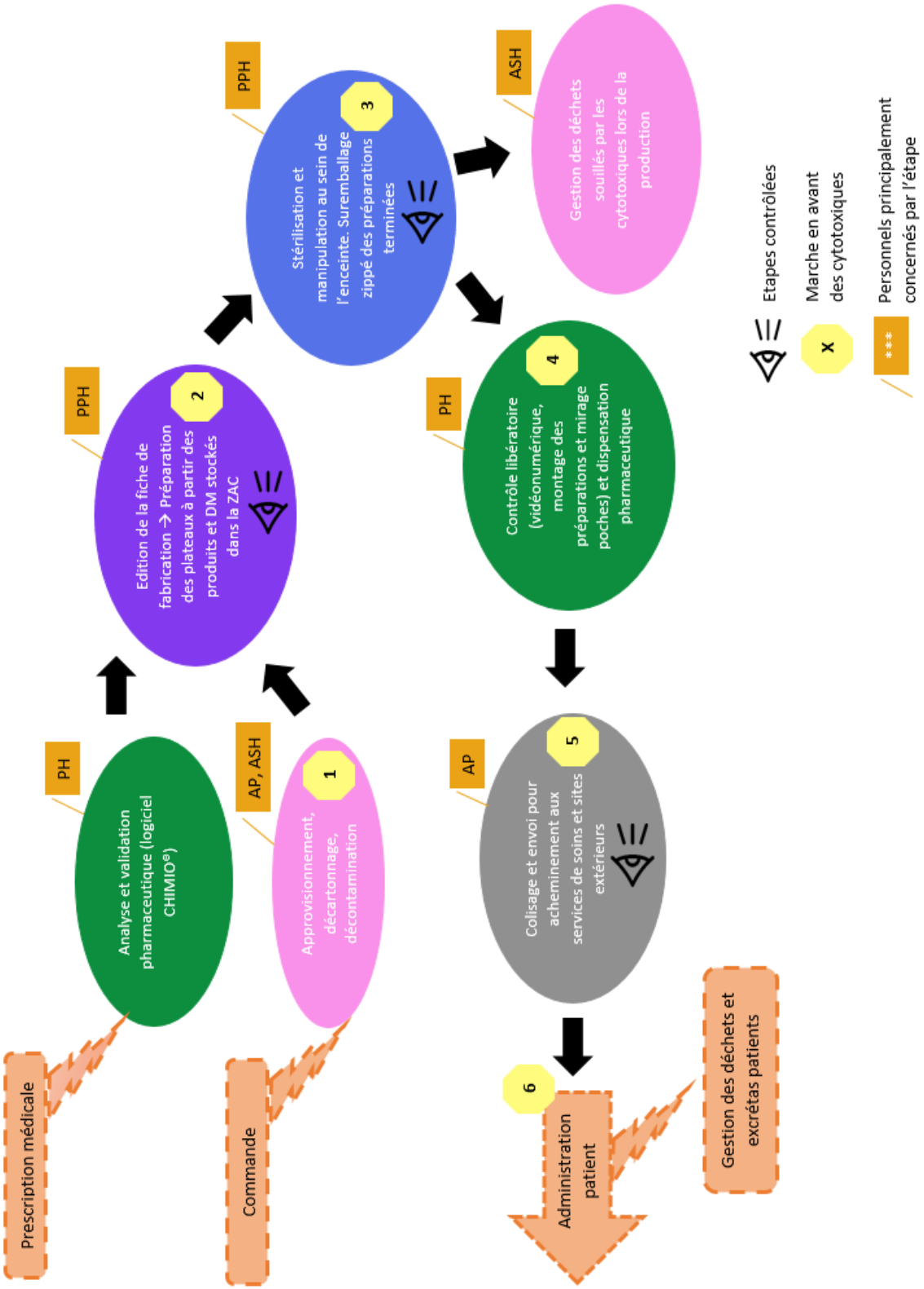


Figure 4 : Etapes clés du processus menant à la préparation des chimiothérapies

c. Processus de préparation des chimiothérapies au sein des locaux

L'organisation des locaux de l'unité de production respecte les contraintes décrites dans les BPP (61). La sectorisation permet le respect des conditions de température et d'hygrométrie, et les cascades de pression pour assurer la qualité microbiologique et d'empoussièrement de l'environnement de production (Figure 5). La salle de production répond à la définition des BPP d'une ZAC de classe D avec des enceintes de production de classe A en surpression.

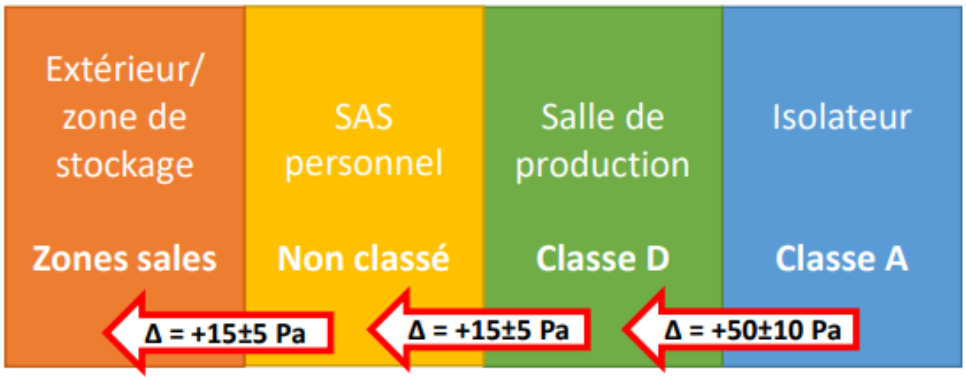


Figure 5 : Cascades de pression au sein de l'unité de pharmacotechnie

Le cloisonnement des activités et le principe de marche en avant des cytotoxiques sont nécessaires pour limiter l'exposition chimique aux cytotoxiques. Le schéma présenté en figure 6 illustre l'organisation des flux entrants et sortants de l'UCPC pour la matière, le personnel, les préparations terminées et les déchets générés.

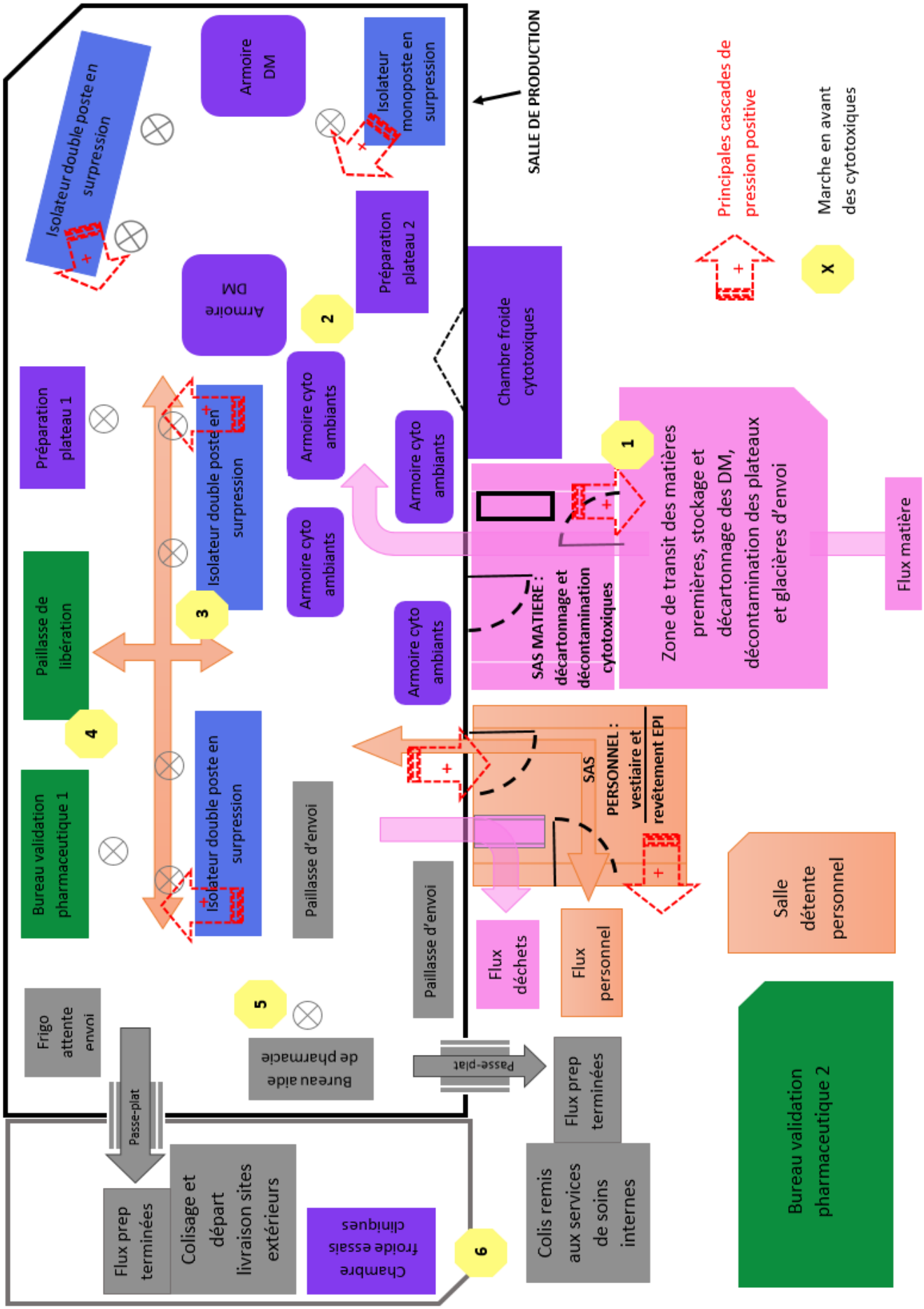


Figure 6 : Processus de préparation d'une chimiothérapie dans l'agencement des locaux de l'UCPC de la Roche sur Yon

d. Cheminement vers la supervision de contamination chimique environnementale

Depuis le premier plan cancer pour la protection du personnel (1) et la mise en place des BPP en 2007 (31), une réflexion institutionnelle et régionale a été initiée concernant les risques liés à la contamination chimique (Figure 7). Dès 2010, un travail de benchmarking régional visant à comparer les pratiques des UCPC de la région des Pays de la Loire a été réalisé pour estimer le risque de contamination croisée des préparations et la nécessité de séparer les types de production par enceinte (112). En 2019, avec l'intensification de la production dans ce processus à risque, une enquête sur la contamination environnementale et du personnel au sein de notre unité a été réalisée (113). En 2021, la parution des recommandations de l'ANSES (4) et l'analyse de risque réalisée sur le contrôle vidéonumérique Drugcam qui questionne de l'impact de cet outil sur l'exposition cytotoxique du personnel (88) posent une double problématique vis-à-vis du risque de contamination chimique :

- Quelle supervision mettre en place pour assurer la protection du personnel ?
- Quels sont les impacts d'une modification pratique telle que l'ajout d'une méthode de contrôle dans le processus de préparation ?

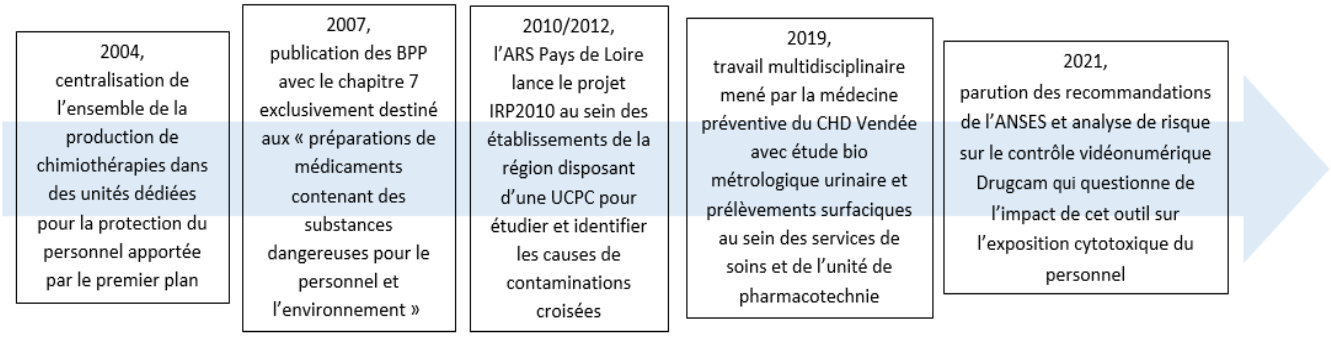


Figure 7 : Historique des travaux sur la contamination chimique au CHD VENDEE

e. Objectifs d'une supervision de la contamination chimique environnementale

L'objectif de ce travail sera d'évaluer les modalités de mise en place d'une supervision de la contamination chimique en vue de l'inscrire dans une démarche de suivi régulier au sein de notre UCPC. Cette méthodologie s'intègre à l'amélioration continue de la qualité et le développement de mesures préventives dictés par la certification internationale ISO 9001 dont dispose l'unité depuis 2013 (114).

Pour mener à bien cette démarche, plusieurs outils seront combinés :

- une cartographie des risques pour sélectionner les zones critiques à étudier,

- une métrologie surfacique sur des zones sélectionnées pour analyse : état de la contamination à un « instant t » (recherche et quantification de contaminants),

- une analyse de risque avec une méthodologie à priori pour l'évaluation de la criticité de la contamination par zone et mise au point d'un outil de supervision.

2. Matériel et méthode

Les étapes de la méthodologie développée, pour instaurer une supervision de la contamination chimique environnementale au sein de l'UCPC du CHD Vendée sont présentées avec la figure 8.

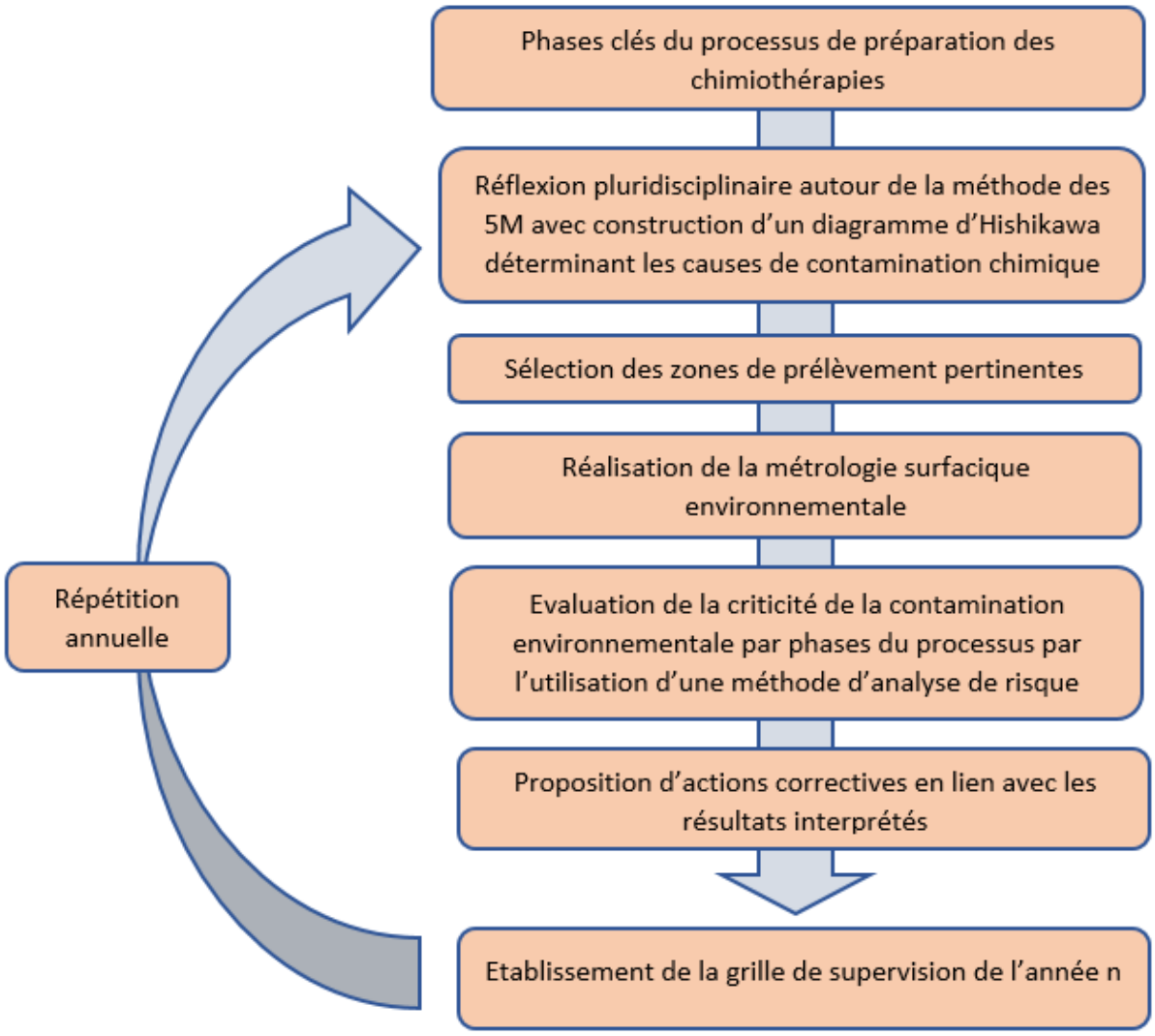


Figure 8 : Méthodologie de supervision de la contamination chimique environnementale de l'UCPC

a. Cartographie des risques de contamination chimique : application de la méthode des 5 M à la détermination des zones critiques

La cartographie des risques de contamination chimique a été réalisée par un groupe de travail pluridisciplinaire constitué de membres expérimentés de chaque profil de poste.

3 séances de brainstorming d'environ une heure ont été réalisées. Afin d'être le plus exhaustif possible dans la recherche des causes de contamination, la méthode d'analyse des « 5M » a été utilisée lors de ces séances. Les causes ont ensuite été réparties suivant leur origine :

- Matière, en lien direct avec la matière première cytotoxique ;
- Milieu, en corrélation avec les locaux, les matériaux composants le milieu et le système de ventilation ;
- Méthode pour le processus, l'ensemble des procédures, les modes opératoires ou encore les fiches techniques ;
- Matériel, regroupant les équipements avec leurs qualifications, maintenances et entretiens et aussi l'ensemble des DM utilisés au cours des différentes phases du processus ;
- Main d'œuvre, en prenant en compte les facteurs liés à l'ensemble des collaborateurs de l'unité.

Les causes sont hiérarchisées selon l'impact estimé par l'équipe, de chacune d'entre elles, sur la contamination chimique.

La méthode des 5 M présente plusieurs avantages :

- la simplicité de sa mise en place intégrant l'identification des causes racines ;
- la représentation schématique en arête de poisson (diagramme d'Hishikawa) donnant une image synthétique des facteurs pouvant engendrer un risque de contamination chimique.

Cette analyse permettra l'identification des causes racines de la contamination chimique et de cibler des zones d'intérêt pour réaliser les prélèvements de surface.

b. Contrôle de la contamination environnementale par métrologie surfacique

- En 2012, premiers prélèvements surfaciques réalisés au niveau de l'UCPC :

Une étude métrologique de la contamination chimique à des cytotoxiques au sein de l'UCPC a été réalisée au CHD Vendée dans le cadre du projet IRP2010. Les résultats de cette étude constitueront un point de comparaison pour les analyses suivantes.

Neuf points de prélèvements avaient été choisis au sein des 13 établissements de la région Pays-de-la-Loire participant au projet :

- un témoin,
- une poche reconstituée de Cyclophosphamide,

- le bac de stockage des flacons de 5-Fluorouracile,
- le plan de travail de la zone de libération des produits finis,
- un gant stérile de manipulation,
- un gant néoprène de l'isolateur,
- une manchette de l'isolateur,
- le SAS de stérilisation
- le plan de travail dans l'isolateur.

Les prélèvements ont été réalisés par le personnel de chaque UCPC à partir de kits contenant une pince stérile, 2 filtres en cellulose Whatman®, un flacon de 10 mL d'EPPI, un tube de 50 mL en polypropylène (PP) et une fiche de suivi de prélèvement (112). Les filtres, mouillés avec 10 mL d'EPPI, sont utilisés pour essuyer chaque zone d'environ 10 cm^2 à deux reprises (un essuyage par face) puis récupérés dans le tube en PP. Les échantillons congelés sont transmis au laboratoire de pharmacocinétique du centre René Gauducheau pour analyse.
Une fois décongelés, les prélèvements ont été analysés avec un prétraitement par extraction en phase solide suivi d'une séparation par LC-MS (chromatographie liquide couplée à de la spectrométrie de masse). Cette méthode très sensible a permis la détermination simultanée de 3 molécules cytotoxiques : 5-Fluorouracile, Doxorubicine et Cyclophosphamide (115). Les limites de détection et de quantification de la méthode sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Limites de détection et de la quantification de la méthode LC-MS utilisée

	Limite de détection (en ng)	Limite de quantification (en ng)
5-Fluorouracile	5	10
Doxorubicine		
Cyclophosphamide	0.5	5

- En 2019, prélèvements surfaciques de référence :

Une autre campagne, avec des zones de prélèvement élargies aux services de soins, et réalisées en parallèle de prélèvements de biométrologie (recherche de Cyclophosphamide sur les urines de 24h du personnel), a été réalisée. L'objectif était alors d'obtenir une image à un instant t du risque pour le personnel et de la contamination environnementale dans les services exposés au risque chimique cytotoxique. 90 prélèvements ont été réalisés par essuyage de surface en suivant le protocole fourni par le laboratoire sous-traitant du CHU de Bordeaux (Annexe 1).
La sous-traitance avec le laboratoire de toxicologie du CHU de Bordeaux avait alors permis l'étude d'un panel conséquent de 13 molécules (Méthotrexate, Gemcitabine, Ifosfamide, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Daunorubicine, Etoposide, Epirubicine, Paclitaxel, Vincristine, Cytarabine, 5-FU et Pemetrexed) par dosage UHPLC-MS/MS (113).

- En 2022, répétition des prélèvements surfaciques suivant la même méthodologie avec ajustement des points de prélèvement :

Le travail sur l'exposition chimique par des prélèvements de surface sur l'ensemble du circuit de production des chimiothérapies est poursuivi. La méthodologie est détaillée en annexe 2. Pour des raisons de reproductibilité et de comparabilité, la sous-traitance avec le CHU de Bordeaux, comme lors de la campagne de 2019 est réitérée. Le screening des activités de pneumologie, peu étudié avec les molécules analysées en 2019, a été amélioré par l'ajout du dosage des sels de platine par le laboratoire du CHU de Limoges.

La méthode analytique utilisée par le laboratoire sous-traitant, les molécules analysées et leur limite de quantification sont présentées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Limite de quantification pour chacune des molécules étudiées lors de la campagne 2022

Laboratoire sous-traitant et méthode analytique utilisée	Molécules analysées	Limite de quantification (en pg/compresse)
Laboratoire de pharmacotoxicologie du CHU de Bordeaux – UPLC-MS/MS (chromatographie en phase liquide avec spectrométrie de masse en tandem)	Méthotrexate	2.5
	Gemcitabine	5
	Ifosfamide	5
	Cyclophosphamide	5
	Doxorubicine	5
	Daunorubicine	10
	Etoposide	10
	Epirubicine	10
	Paclitaxel	50
	Vincristine	50
	Cytarabine	100
	Dacarbazine	100
	5-Fluorouracile	100
	Pemetrexed	500
Laboratoire pharmacotoxicologie et vigilances du CHU de Limoges – ICP-MS (Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif)	Sels de platine : Oxaliplatine, Cisplatine, Carboplatine	1500

c. Interprétation de la contamination par la méthode d'analyse de risque AMDEC

Afin de faciliter l'interprétation et la comparaison des résultats en l'absence de seuil critique proposé et de recommandation nationale, une méthode d'analyse de risque de type AMDEC (Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité) est retenue pour ce travail. Il s'agit d'une approche à priori ou prédictive permettant d'avoir une vision d'ensemble sur les risques et de les hiérarchiser afin d'améliorer le niveau de criticité des risques identifiés dans le processus (116). Dans un cadre proche de notre problématique, l'AMDEC a été utilisée par le centre de gestion de la fonction publique territoriale de la Sarthe pour l'évaluation des risques professionnelles (117). La HAS cite l'AMDEC parmi les méthodes de référence utilisables en santé pour analyser et identifier les risques (118). Différentes méthodes de gestion de risque sont décrites dans la littérature (119) (120). La succession d'étapes, réalisées en équipe, dans le cadre d'une AMDEC, avec l'établissement de défaillances qui sont ensuite évaluées pour prioriser et maitriser un risque, en ont fait la méthode s'avérant la plus adaptée et simple à mettre en place pour notre analyse (121).

Pour ajuster cet outil à la supervision de contamination chimique, nous mettrons au point une version retravaillée de l'AMDEC, plus factuelle, que nous intitulerons AMDEConta. Son objectif est de réaliser une cotation objective, en lien avec les résultats de métrologie surfacique obtenus, pour qualifier la criticité de la contamination chimique mesurée au sein de chacune des phases de notre processus de préparation des chimiothérapies. La cotation appliquée est basée sur les facteurs majorant le risque chimique qui sont décrits dans les BPP (chapitre 7) à savoir « la nature du produit, sa concentration et toxicité intrinsèque, la quantité » (31). Trois critères, aux niveaux hiérarchisés, ont été définis avec le groupe de travail pour obtenir une criticité chiffrée ensuite pondérée par les mesures de protection existantes.

- La gravité, G, se définie par le nombre de molécules qui représentent un danger, d'après les données de la classification CIRC (122) pour les personnels exposés. Pour cela, il est décidé de répertorier les molécules des classes 1 (cancérogènes avérées), 2A (cancérogènes probables) et 2B (cancérogènes possibles) qui ont été quantifiées sur les prélèvements réalisés dans chacune des phases de notre processus (Tableau 6).

Tableau 6 : Cotation G

Gravité estimée	Molécules représentatives d'un danger selon le CIRC (Classe 1, 2A et 2B)	Indice
Non significative	Absente dans la zone	1
Mineure	Une seule molécule retrouvée	4
Modérée	Deux molécules dangereuses retrouvées	7
Majeure	Plus de deux molécules dangereuses retrouvées	9

Parmi l'ensemble des molécules testées, 6 font partie d'une des 3 classes présentant les risques les plus élevés.

- L'hétérogénéité, H, est un autre critère qui est déterminé en fonction du pourcentage des molécules quantifiées sur les prélèvements en regard de celles étudiées (Tableau 7) :

Tableau 7 : Cotation H

Hétérogénéité de la contamination	Définition	Indice
Faible	≤ 20 % molécules étudiées présentes	1
Moyenne	21 à 50 % des molécules étudiées présentes	5
Elevée	> 50 % des molécules étudiées présentes	9

- La quantité, Q, est le dernier critère définit. Les quantités totales ressortant de l'analyse surfacique sont additionnées aboutissant à une quantité de cytotoxiques en pg cumulant les données quantitatives issues des prélèvements pour chaque phase du processus. La qualification des indices suit la description du tableau 8.

Tableau 8 : Cotation Q

Quantité de contamination	Définition : Quantité cumulée retrouvée sur les différentes zones prélevées	Indice
Nulle à faible	$< 10^3$ pg	1
Moyennement faible	$[10^3\text{-}10^4]$ pg	4
Moyennement élevée	$[10^4\text{-}10^5]$ pg	7
Très élevée	$> 10^5$ pg	9

La criticité, C, est le produit des 3 critères : gravité, hétérogénéité et quantité :

$$\mathbf{C = G \times H \times Q}$$

L'échelle des résultats possible et les paliers de niveaux de risques pour la criticité qui en découle sont présentés dans les tableaux 9 et 10.

Tableau 9 : Echelle de criticité ou diagramme de Farmer

	H x G										
Q	1	4	5	7	9	20	35	36	45	63	81
1	1	4	5	7	9	20	35	36	45	63	81
4	4	16	20	28	36	80	140	144	180	252	324
7	7	28	35	49	63	140	245	252	315	441	567
9	9	36	45	63	81	180	315	324	405	567	729

Tableau 10 : Niveau de risque de la criticité C

Criticité de la contamination	Mesures de prévention à engager
Mineure (Score ≤ 28)	Etat actuel acceptable
Sous-contrôle (Score 28-180)	Risque présent suffisamment maitrisé
Elevée (Score ≥ 180)	Développement d'actions en priorité pour meilleure maitrise du risque

Un indice de maitrise de l'exposition, M, est prévu. Il vient corriger les criticités obtenues en fonction de 3 paramètres en lien avec les protections existantes dans nos 5 phases :

- l'utilisation des EPI contact et leur fréquence de renouvellement,
- l'éloignement estimé vis-à-vis de la contamination,
- les moyens de protection additionnels en place.

Chaque paramètre est coté selon 3 paliers de protection : faible, intermédiaire ou élevé (Tableau 11).

Tableau 11 : Paramètres de protection pris en compte dans l'indice de maitrise M

Paramètres de maitrise	Palier 1 : faible	Palier 2 : intermédiaire	Palier 3 : Elevé
Cotation	0.3	0.2	0.1
EPI protection contact	1 EPI avec rotation aléatoire	1 EPI avec rotation toutes les heures ou 2 EPI	≥ 2 EPI avec rotation toutes les 30 minutes
Eloignement de la zone contaminée	Contact direct rapproché personnel - cytotoxique	Barrières présentes mais possiblement contaminées par transferts	Barrière physique étanche entre le personnel et le cytotoxique
Fréquence, pertinence et suivi des moyens de protection additionnels déjà mis en place	Faibles	Intermédiaires	Elevés

L'indice de maitrise global, M, est la somme des cotations définies pour les 3 paramètres. Plus l'indice est proche de 1, moins les moyens de maitrise sont performants vis-à-vis de la protection du personnel à l'exposition chimique.

Pour chaque phase du processus, l'indice de maitrise s'applique et fournit une criticité résiduelle C' : **C' = C x M** (niveau de risque identique à C : Tableau 10).

3. Résultats

a. Cartographie des risques de contamination chimique : application de la méthode des 5 M avec détermination de zones critiques

La cartographie des causes de contamination chimique, réalisée à la suite de réunions d'échanges avec l'équipe, a abouti à la réalisation du diagramme d'Hishikawa (Figure 9).

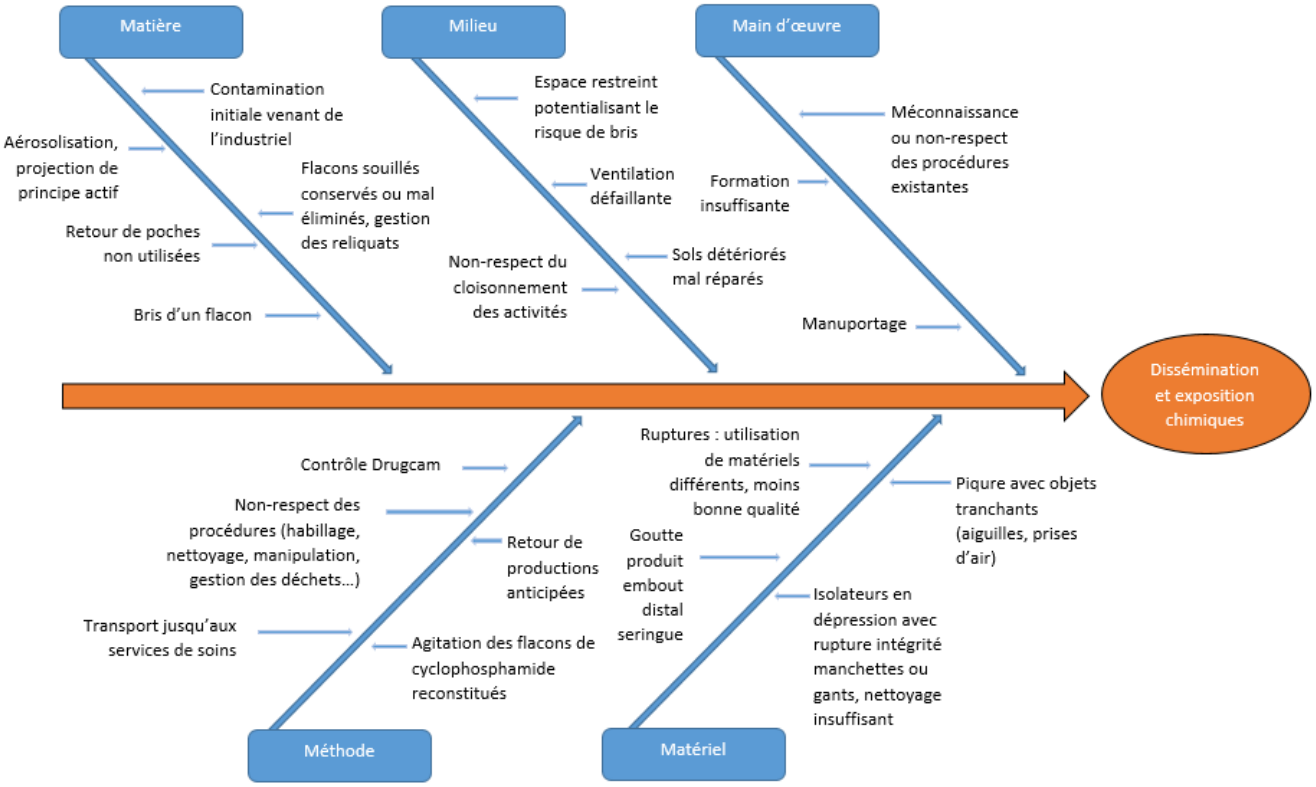


Figure 9 : Diagramme d'Hishikawa résumant les causes de contamination et exposition chimique au sein du processus de production de chimiothérapies

- Matière :

La principale source d'une exposition chimique est la matière première cytotoxique. Elle peut se retrouver au niveau :

◦ Des flacons :

Lors d'un bris de flacon. Ce risque augmente avec les multiples manutentions de flacons : transport, décartonnage, décontamination, rangement, gestion des inventaires, préparation du plateau, fabrication.

La présence résiduelle de cytotoxiques a été également détectée sur le conditionnement externe provenant des laboratoires pharmaceutiques, comme montré en 2008 par une étude canadienne sur des flacons de deux spécialités de Cyclophosphamide (123). Dans cette même étude, il a été démontré qu'un simple nettoyage des flacons par friction à l'eau engendre une réduction voire même la suppression totale de la contamination initiale. Au Japon, la présence de molécule toxique a pu être identifiée sur un ensemble de flacons de sels de platine (Cisplatine et Carboplatine) en provenance de différents industriels (124). Les fabricants ont mis en place des processus d'élimination (par lavage) et, ou, de confinement (film de protection plastique) qui ont pu montrer leur efficacité sur la réduction de cette contamination (125). Dans cette optique de réduction du risque chimique, au sein de l'unité

de pharmacotechnie, le décartonnage et la décontamination à l'EPPI des flacons avant leur entrée dans la salle de production sont effectués en routine par les aides de pharmacie.
La conservation des reliquats de flacon entre préparations permet de réduire la quantité de déchets cytotoxiques. Les manipulations multiples des reliquats peuvent, par contre, être source de contamination. Leur conservation dans un endroit dédié et séparé de la zone de production, pour éviter les contaminations croisées, est nécessaire.

- De l'air, des équipements et des préparations terminées :

L'aérosolisation ou la projection de principe actif peut aussi s'observer au cours de la reconstitution et majorer l'exposition chimique (105). La contamination peut ainsi atteindre l'emballage secondaire d'une préparation terminée. Dans le cas où une poche revient d'un service il faut donc faire en sorte que le retour et la remise éventuelle dans le circuit soient encadrés.

- Des déchets résiduels :

Les déchets issus du pelage des DM ne doivent pas être entreposés au niveau de la zone de préparation, lors de la reconstitution, pour ne pas qu'ils puissent être contaminés de façon fortuite. En effet, ces déchets rejoignent le circuit des déchets plastiques conventionnels contrairement aux déchets souillés, qui sont quant à eux éliminés par la filière DASRI aboutissant à une incinération (95).
Dans le cas de flacons ou de poches reconstituées détruites, pour lesquels la quantité de matière première est conséquente, un circuit d'élimination est prévu impliquant une destruction dans des incinérateurs spécifiques à 1200°C.

Plusieurs surfaces à prélever sont ciblées : les flacons de principe actif, la paillasse de décontamination de l'aide de pharmacie, la bannette des reliquats présente dans l'isolateur tout comme les préparations terminées.

- Milieu :

- Les locaux :

Le manque de place, avec la nécessité de travailler dans un espace exigu, rend la manutention délicate. Au sein du milieu, les équipes ont insisté sur la nécessite du respect du cloisonnement des activités de manière à réduire au maximum la contamination par les substances cytotoxiques (30). L'accès aux bureaux, zones de détentes ou sanitaires doit se faire sans les EPI, potentiellement contaminés, de sorte que des transferts de cytotoxiques ne puissent s'observer.

◦ Les matériaux composant le milieu :

Les sols, recouverts en matière stratifiée, permettent de limiter les bris et de rendre le bio nettoyage plus facile et efficace (31). Pour faciliter encore le bio nettoyage, le choix d'armoires de stockage avec roulettes à l'intérieur de la salle de préparation a également été fait. Pour les aides de pharmacie, elles représentent aussi un risque du fait d'une maniabilité délicate et de la présence de tiroirs sans butées.

◦ L'aéraulique :

Des renouvellements d'air fonctionnels dans la salle de production et au sein des isolateurs sont nécessaires pour éviter l'accumulation de produits toxiques (31).

Des prélèvements au niveau de bacs de stockage sont décidés en lien avec cette rubrique.

- Méthode :

◦ Respect des procédures :

Les procédures permettent de cadrer les différentes étapes de notre processus pour ainsi éviter les aléas. Leurs révisions régulières est nécessaire pour être à jour des pratiques. En interne, on retrouve à titre d'exemple, en lien avec l'exposition chimique, les procédures suivantes :

- Conduite à tenir en cas de contamination d'une surface par un cytotoxique
- Consignes en cas de bris de flacon cytotoxique
- Gestion des déchets de chimiothérapies
- Habillage en pharmacotechnie
- Nettoyage intérieur des armoires et chariots d'approvisionnement en pharmacotechnie
- Précautions lors de la manipulation de cytotoxiques
- Réalisation de chimiothérapies (salle propre de pharmacotechnie)
- Conditionnement d'une chimiothérapie avant envoi.

◦ Organisation de la production et envoi :

La méthode de contrôle Drugcam® modifie la gestuelle des préparateurs au niveau du champ de production (ajout d'étapes supplémentaires de présentation). L'encombrement de la zone par le socle et la souris ainsi que la présentation des seringues à « 0 », sans respiration d'air préalable, ont aussi pu être soulevés comme facteurs pouvant majorer la contamination chimique (88).

Le stockage de produits pré-reconstitués, pour faciliter la reconstitution, et réduire la durée des préparations de Cyclophosphamide, peut venir impacter l'exposition chimique.

L'anticipation de la production est nécessaire pour lisser la production en atténuant les pics d'activité néfastes, et ainsi mettre à disposition des traitements dans le timing des HDJ. Parallèlement à celle-ci, les modifications potentielles de doses ou annulations de cures suite à l'examen clinique des patients lors de leur venue, laissent supposer une augmentation possible des déchets cytotoxiques concentrés.
Les poches produites dans l'isolateur induisent un risque de transferts de la contamination vers l'extérieur. Un suremballage est ajouté sur la préparation terminée avant la sortie de l'enceinte pour réduire la contamination, par contact direct, avec les surfaces et en cas de fuite.
Le bio-nettoyage des plateaux, des containers rigides, et des glacières servant à l'acheminement des préparations terminées doit être systématique, à leur retour, pour limiter l'exposition chimique.

Des surfaces à cibler ressortent du questionnement en lien avec la méthode : le support et la souris utilisés en lien avec le logiciel Drugcam, l'agitateur électrique, la goulotte de sortie des préparations de l'isolateur, le sachet de suremballage contenant la préparation terminée ainsi que les plateaux et containers de livraison.

- Matériel :

◦ Postes de Sécurité Cytotoxiques (PSC) :

L'unité de pharmacotechnie du CHD Vendée est équipée de 4 isolateurs en surpression pour la réalisation des préparations cytotoxiques. C'est l'outil principal permettant de confiner la contamination pour protéger le personnel. Les enceintes, installées en surpression, apportent une protection des préparations vis-à-vis du risque microbiologique en cas de rupture d'étanchéité mais majore l'exposition chimique du personnel. Les sources de défaillances de l'équipement peuvent donc induire un risque d'exposition : dérèglement des paramètres, fonctionnement altéré, alarmes et voyants non fonctionnels, rupture de l'intégrité des gants ou manchettes. Un nettoyage de l'enceinte négligé est aussi mis en cause.

Pour réduire ce risque, des éléments sont mis en place : maintenances préventives, test de fuite mensuel préalable à chaque stérilisation générale, vérification des paramètres de l'équipement par l'opérateur avant la production, entretien journalier de l'enceinte…

◦ DM :

Excepté pour la préparation des infuseurs de 5-Fluorouracile et des seringues prêtes à l'emploi d'Epirubicine ou de Mitomycine C (utilisation de spikes), la production est réalisée à l'aide d'aiguille et de prise d'air. L'accident avec piqure traversant les gants apparait comme cause de contamination chimique.

Lors de la préparation des infuseurs de 5-Fluorouracile, des pertes de principe actif au niveau de l'extrémité distale ouverte de la seringue ont été rapportées. Dans ce cas, le risque de contaminer l'emballage de la préparation ou les autres préparations qui vont suivre est majoré.
Les changements de consommables de manipulation (ruptures, changements de marché) induisent des modifications de gestuelle pouvant provoquer des déviations dans les bonnes pratiques de manipulation et accroitre le risque de contamination (126). Des défauts de qualité de dispositifs, en raison des substitutions récurrentes peuvent aussi être la cause de contamination.

Des prélèvements sont prévus au niveau du plan de travail, des gants néoprène et des manchettes de l'isolateur.

- Main d'œuvre :

C'est un maillon clé en terme de contamination chimique car la quasi-totalité des tâches effectuées dans l'unité sous réalisées par des opérateurs humains. Les EPI portés par les opérateurs et leurs renouvellements vont impacter le manuportage de la contamination chimique.

Une formation initiale est nécessaire pour l'habilitation des opérateurs sur les postes qu'ils occupent. Un suivi est prévu :

- réhabilitation tous les 2 ans,
- rotation régulière imposée sur les différents postes de pharmacotechnie pour conserver l'habilitation,
- audits de pratique réguliers.

Les surfaces à prélever ciblées sont donc un téléphone, une poignée de porte, la poignée et l'écran du SAS d'un isolateur, la souris et le clavier de l'ordinateur du pharmacien mais aussi les gants portés par les opérateurs (latex stérile et nitrile).

La cartographie de la contamination chimique de l'unité a permis de mettre en avant les principales causes de contamination. Le bilan des sources ainsi relevées et rattachées à des surfaces au sein de nos 5 phases du processus est décrit dans le tableau 12. Les 25 points à prélever pour la campagne de 2022 sont présentés en Annexe 3.

Causes potentielles de contamination ressortant de la méthode des 5M	Points de prélèvement en lien, à prévoir pour les différentes phases du processus
-Manuportage	Poignée porte salle de production Poignée et écran de l'isolateur Souris et clavier d'ordinateur Téléphone
-Contamination initiale de l'industriel	Flacons Paillasse de transfert aide de pharmacie Bac de stockage
-Flacons souillés conservés ou mal éliminés, gestion des reliquats	Bannette reliquats dans l'isolateur
-Contrôle Drugcam®	Support de présentation et souris Drugcam®
-Goutte produit embout distal seringue -Aérosolisation de principe actif -Ruptures : utilisation de matériels différents, moins bonne qualité	Plan de travail isolateur Paillasse de libération Préparations terminées
-Retour des poches non utilisées -Retour de productions anticipées -Transport jusqu'aux services de soins	Sachet suremballage « zippé » Plateau de livraison Kalibox®
-Agitation des flacons de cyclophosphamide	Agitateur Pharmashaker ®
-Isolateurs en dépression avec rupture intégrité manchettes ou gants, nettoyage insuffisant -Piqure avec objets tranchants	Gants néoprène et manchette isolateur
-Non-respect ou méconnaissance des procédures : port des EPI, procédures de nettoyage	Gant stérile latex Gant nitrile Goulotte de sortie isolateur
-Accident(s) → sols détériorés, bris de flacon	Zone(s) concernée(s) à prévoir en cas d'évènements intercurrents entre 2 campagnes

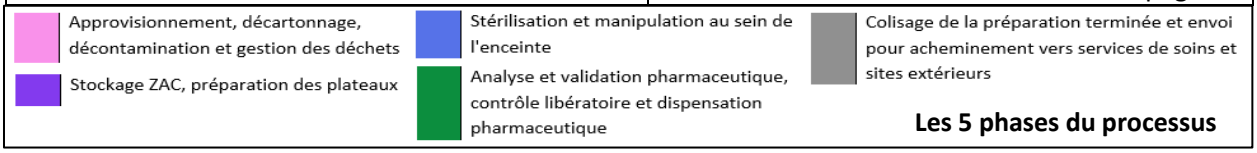


Tableau 12 : Lien entre les causes potentielles de contamination ressortant de la méthode des 5M et les points de prélèvement à prévoir pour les différentes phases du processus de préparation d'une chimiothérapie

b. Contrôle de la contamination environnementale des zones à risque par métrologie surfacique

Lors de la première campagne de 2012, les analyses réalisées n'avaient pas relevé de contamination quantifiable dans notre centre (112). Les résultats des campagnes de 2019 (Annexe 4) et 2022 (Annexe 5) font quant à eux état de contaminations environnementales avec des résultats quantifiés pour à minima une molécule respectivement dans 96% et 80% des prélèvements. Les limites de quantification, avec la méthode utilisée lors des deux dernières campagnes, sont inferieures d'un facteur 100 pour le 5-Fluorourcaile, 1000 pour le Cyclophosphamide et 2000 pour la Doxorubicine. Le nombre de molécules recherchées passe lui de 3 molécules en 2012 à 13 en 2019 et 17 en 2022.

Les méthodes de prélèvement et d'analyse utilisées pour les campagnes de prélèvements de 2019 et 2022 sont similaires et permettent de comparer 14 points de prélèvement identiques. Les données chiffrées sont regroupées dans le tableau 13 où l'utilisation d'un code couleur illustre une amélioration, une stabilité ou une dégradation des résultats obtenus.

Tableau 13 : Données chiffrées et interprétation de l'évolution de la contamination chimique entre 2019 et 2022 pour les 14 points de comparaison.

Points comparables par phases du processus					
		Total 2019 (en pg / compresse)	Nb molécules 2019	Total 2022 (en pg / compresse)	Nb molécules 2022
Approvisionnement, décartonnage, décontamination et gestion des déchets	Flip-off	161	1	1165	3
	Paillasse déconta	5,1	1	185	1
	Poignée porte	121	2	0	0
Stockage ZAC, préparation des plateaux	Bac de stockage	151	4	2100	2
	Poignée ext iso	570	4	823	4
Stérilisation et manipulation au sein de l'enceinte	Gant néoprène	141700	8	226000	8
	Manchette	1262	7	2300	5
Analyse et validation pharmaceutique, contrôle libératoire et dispensation pharmaceutique	Goulotte sortie	5330	8	197	6
	Portable PH	175	4	190	2
	Clavier/souris ordi	71	2	360	3
	Paillasse contrôle	21390	4	0	0
Colisage de la préparation terminée et envoi pour acheminement vers services de soins et sites extérieurs	Préparations terminées	3100	4	32300	1
	Suremballage poche	940	4	80	2
	Plateau livraison	104	3	0	0

Contamination moindre Contamination assimilable Contamination supérieure

Pour la phase d'approvisionnement et gestion des déchets, on note une augmentation de la contamination au niveau de la paillasse de décontamination, qui reste infime avec 185 pg quantifiés sur la compresse. La contamination retrouvée sur le flacon est celle présente avant décontamination par l'aide de pharmacie.

La phase de stockage et préparation des plateaux est touchée par une contamination plus importante en 2022 et ce surtout au niveau du bac de stockage où l'analyse a permis de quantifier 2100 pg de cytotoxiques.

Les contaminations observées pour la phase de stérilisation et manipulation sont assimilables entre les deux campagnes.

La phase d'analyse, contrôle et dispensation pharmaceutique présente une moindre contamination en 2022. Il en est de même pour la phase de colisage et envoi, hormis pour la contamination sur la préparation terminée, qui est 10 fois plus importante sur les prélèvements de 2022 avec 32300 pg contre 3100 pg, ce qui reste faible par rapport à la quantité présente dans la préparation. Par ailleurs, aucune contamination croisée sur les préparations terminées n'est observée contrairement à 2019. La contamination croisée reste néanmoins, avec 2 molécules retrouvées, présente sur le suremballage qui est à l'inverse 10 fois moins contaminé.

Les mêmes données sont illustrées sous forme de pourcentage dans les figures 10 et 11 ci-après permettant d'obtenir un comparatif visuel des 2 campagnes de 2019 et 2022.

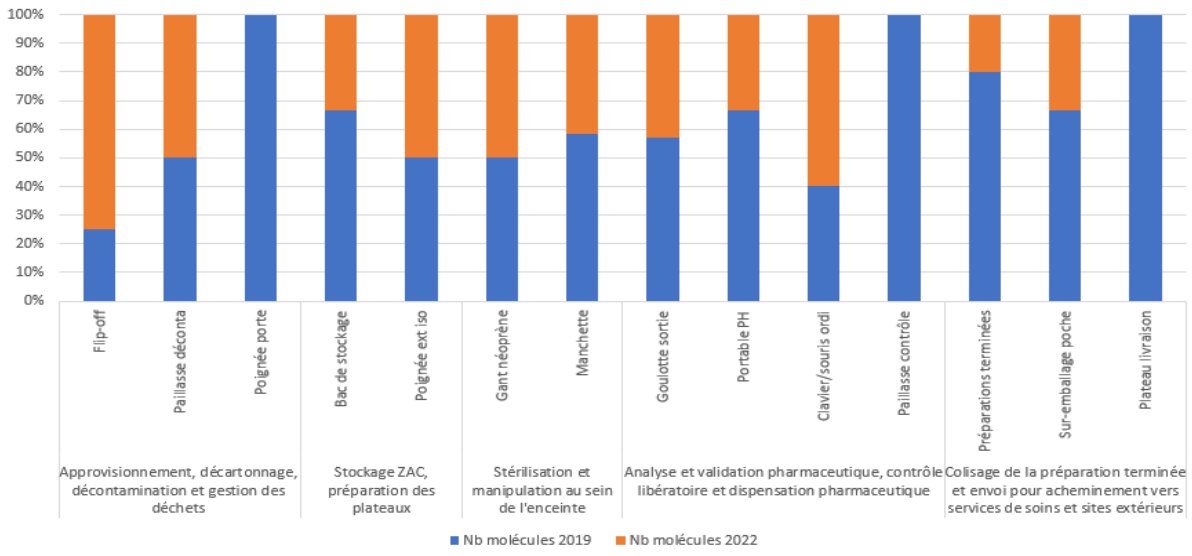


Figure 10 : Représentation graphique en pourcentage de contamination sur 14 points de comparaison entre 2019 et 2022 (en considérant le nombre de molécules retrouvées)

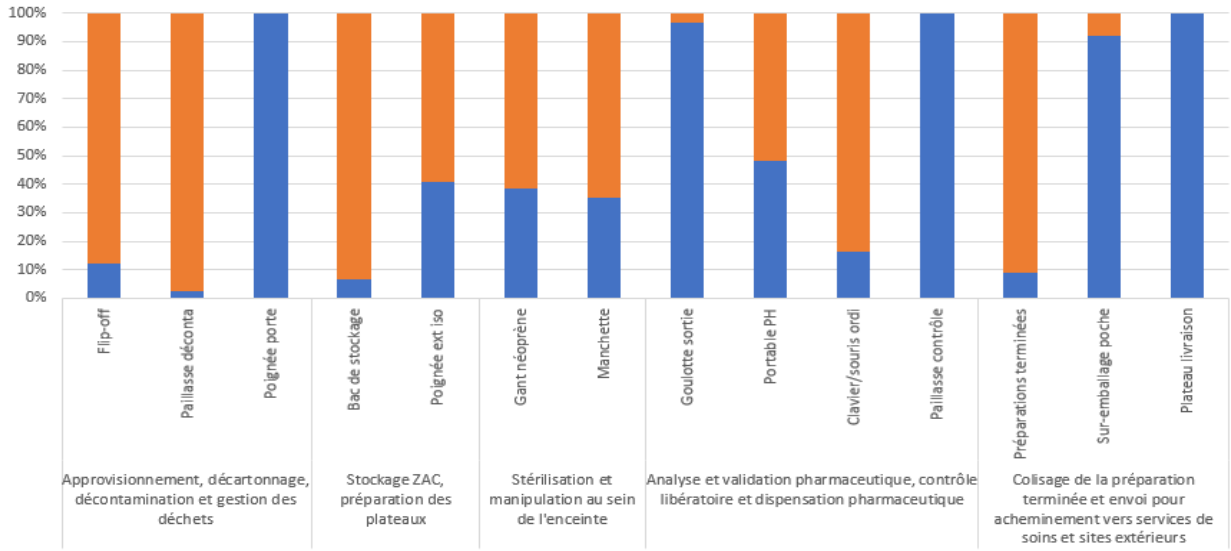


Figure 11 : Représentation graphique en pourcentage de contamination sur 14 points de comparaison entre 2019 et 2022 (en considérant la quantité totale de molécules retrouvées)

Les représentations graphiques (Figures 10 et 11) traduisent pour la majorité des points comparés, un nombre moins important de molécules différentes quantifiées mais autant voire plus de quantités cumulées récupérées sur la compresse de prélèvement entre les campagnes de 2019 et 2022.

Une représentation graphique des dix points les plus contaminés est présentée pour la campagne de 2019 (Figure 13) et de 2022 (Figure 12).

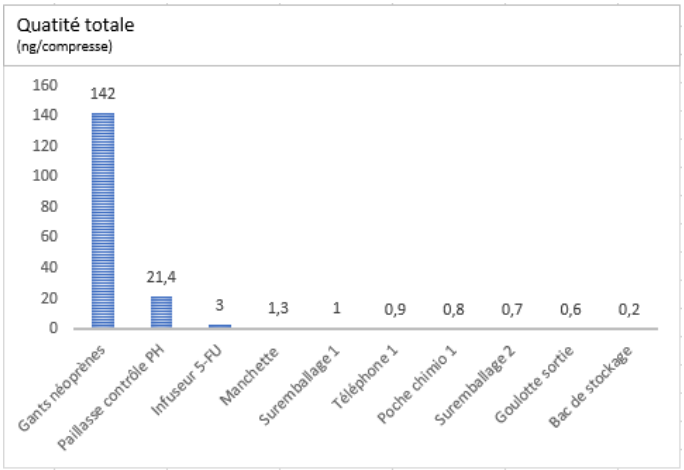


Figure 13 : Bilan de la contamination pour les 10 points les plus contaminés lors de la campagne de 2019

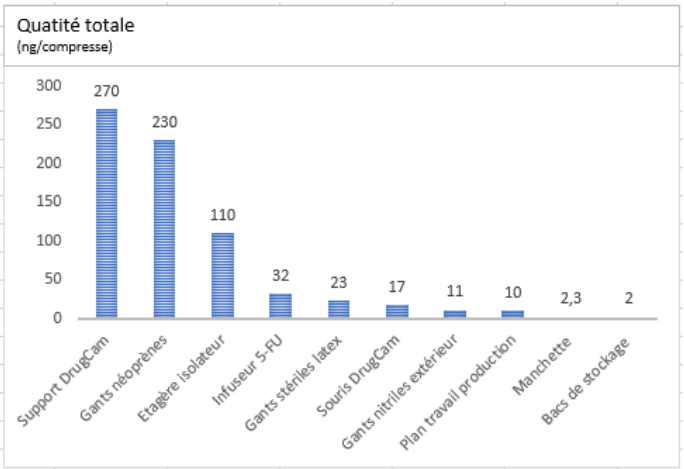


Figure 12 : Bilan de la contamination pour les 10 points les plus contaminés lors de la campagne de 2022

En 2019, les gants néoprène, la paillasse de contrôle, l'infuseur de 5-FU et la manchette étaient les quatre principaux points contaminés.

En 2022, les gants néoprène restent parmi les principaux points de contamination, tout comme l'infuseur de 5-FU. De nouveaux points, testés à la suite du brainstorming réalisés avec

l'équipe, ressortent parmi les principaux contaminés. Ainsi, le support de présentation Drugcam®, la boite de stockage des reliquats (située sur l'étagère à l'intérieur de l'isolateur), les gants stériles en latex, la souris Drugcam et le plan de travail (une fois le champ stérile absorbant semi perméable retiré) nous indique la présence d'une contamination au sein de l'isolateur. Les gants nitriles de protection, EPI portés à l'intérieur de la ZAC, rendent compte aussi d'une contamination.

Les données quantitatives de la campagne de 2022, cumulées par molécules (Figure 14), sont comparées aux données de l'activité de 2021 qui précède la campagne (Figure 15/16).

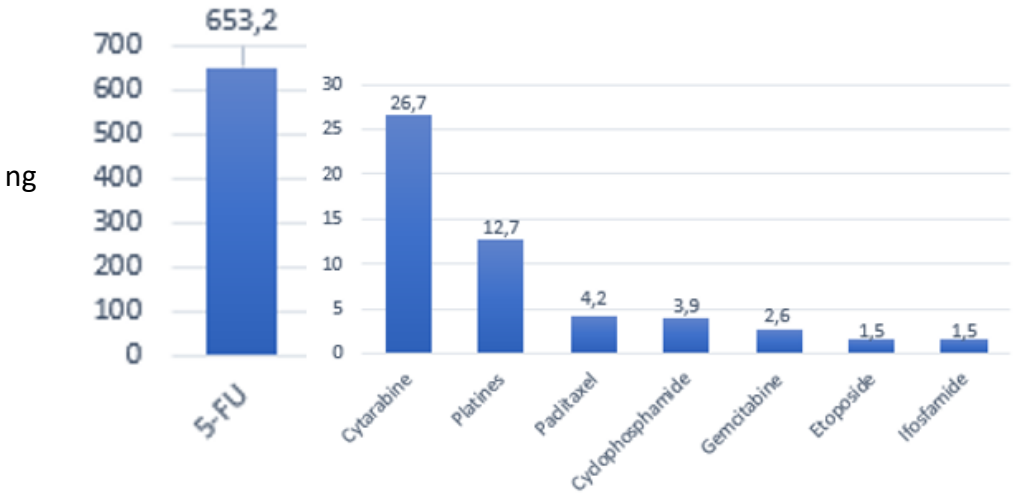


Figure 14 : Quantités cumulatives retrouvées lors de l'analyse de nos prélèvements (en ng) pour les principales molécules

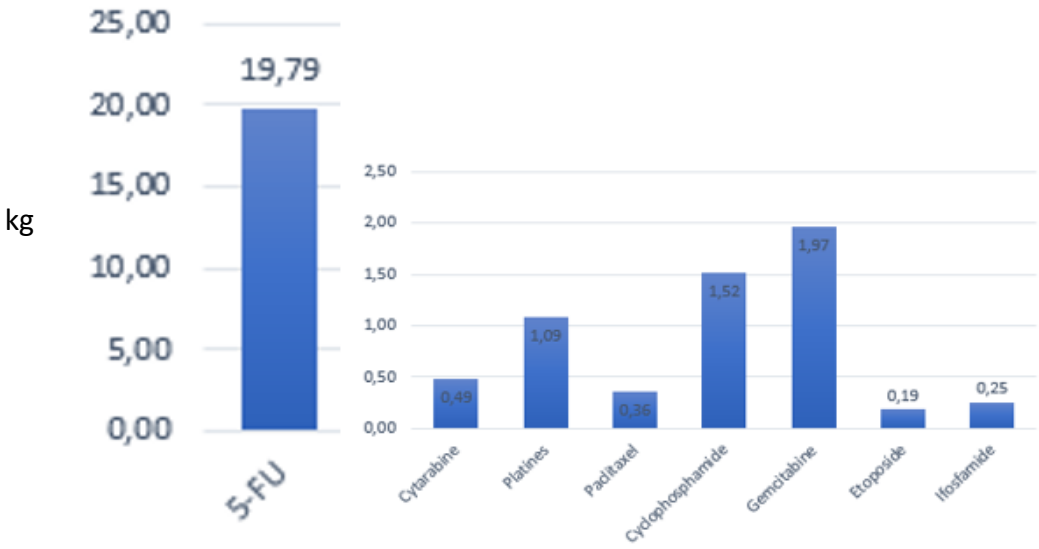


Figure 15 : Quantités manipulées par les mêmes molécules (en kg) au cours de l'année 2021

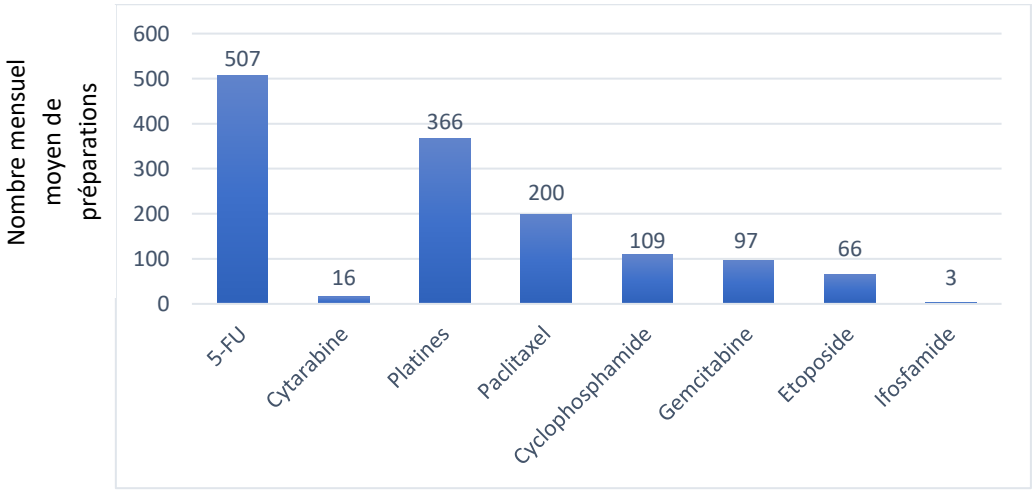


Figure 16 : Nombre de préparations moyen par mois en 2021 pour les mêmes molécules

La quantité de 5-FU retrouvée, avec 653.2 ng, est à elle seule supérieure aux quantités cumulées des 16 autres molécules recherchées. Le 5-FU est la molécule qui contamine le plus grand nombre de surfaces prélevées et est identifiée sur la majorité des prélèvements avec 60% de prélèvement positif. C'est aussi la molécule la plus manipulée : 19.79 kg en 2021 avec une moyenne de 507 préparations chaque mois.

La Cytarabine est la 2ème molécule la plus retrouvée sur les prélèvements de contamination alors qu'elle n'arrive qu'au 5ème rang en terme de quantité manipulée et 7ème rang en terme de nombre de préparations mensuelles réalisées.

Pour les 6 autres molécules qui ont été les plus quantifiées, le même ordre est retrouvé entre les quantités retrouvées sur les prélèvements et le nombre moyen mensuel de préparations réalisées. Ce constat n'est pas vérifié entre les quantités retrouvées sur les prélèvements et les quantités manipulées par molécule.
Finalement, pour les 8 molécules les plus contaminantes de 2022 (Tableau 14), après explorations depuis le logiciel Excel, aucune linéarité n'a pu être observée :

- ni entre la quantité de préparations réalisées et la contamination retrouvée dans les prélèvements ;
- ni entre la quantité de produit manipulé et la contamination.

Tableau 14 : Quantités retrouvées par molécule sur les prélèvements en regard du nombre de préparations et des quantités manipulées

Molécule	Quantité totale (ng) retrouvée sur les prélèvements de 2022	Moyenne de préparations chaque mois	Ratio 1	Quantité manipulée par an (en kg)	Ratio 2
Cyclophosphamide	3,9	109	**0,04**	1,52	**2,57**
Cytarabine	26,7	16	**1,67**	0,49	**54,49**
Etoposide	1,5	66	**0,02**	0,19	**7,89**
5-Fluorouracile	653,2	510	**1,30**	19,80	**32,99**
Gemcitabine	2,6	97	**0,03**	1,97	**1,32**
Ifosfamide	1,5	3	**0,50**	0,25	**6,00**
Paclitaxel	4,2	200	**0,02**	0,36	**11,67**
Platines	12,7	366	**0,03**	1,09	**11,65**

c. Interprétation de la contamination par la méthode d'analyse de risque AMDEC

Les données issues des prélèvements environnementaux ont permis de réaliser la cotation de criticité du risque cytotoxique des phases du processus de production suivant les trois facteurs (G (gravité), H (hétérogénéité) et Q (quantité)) présentée en Annexe 6.

Pour les 5 phases du processus de production des chimiothérapies, les causes potentielles de contamination que nous avons répertoriées ainsi que la cotation de risque appliquée en fonction des résultats obtenus lors de la campagne de métrologie surfacique environnementale sont présentés dans le Tableau 15.

Tableau 15 : AMDEConta 2022 - Cotation du risque appliquée à chaque phase du processus de production de chimiothérapies

Descriptif		Risque			
Phases du processus	Causes potentielles de contamination	H	G	Q	C
Approvisionnement, décartonnage, décontamination et **gestion des déchets**	·Bris d'un flacon : manutentions multiples ·Contamination externe des flacons venant de l'industriel ·Non-respect procédure de décontamination ·Erreur lors de l'aiguillage des déchets ·Formation des magasiniers à l'utilisation des EPI se perd	**1**	**1**	**4**	**4**
Stockage ZAC, **préparation** des **plateaux**	·Espace de stockage réduit, charriots d'approvisionnement avec tiroir sans butée, maniabilité des armoires de stockage délicate ·Non-respect des procédures de nettoyage pour zone de stockage ·Bris de flacon lors : ◦ de la préparation du plateau, ◦ des inventaires hebdomadaire ou rotations pour péremption, ◦ du chargement des plateaux. ·Contamination externe résiduelle post-décontamination sur flacons venant des industriels ·Manuportage lors de la sortie des produits de pelage ·Annulation de plateau suite à appel médecin ou service ·Economie d'un flacon et sortie des reliquats ·Aller-retour des flacons de cyclophosphamide pour reconstitution puis agitation et stockage	**4**	**7**	**4**	**140**
Stérilisation et manipulation au sein de l'enceinte	·Bris de flacon lors de la préparation ·Problème d'intégrité gants ou manchettes isolateurs ·Entretien de l'enceinte non conforme ·Aérosolisation ou projection de principe actif (étape d'homogénéisation, de prélèvement dans la flacon, d'administration dans la poche, de déconnexion de l'aiguille) ·Manquement ou mauvaise utilisation des compresses ·Manuportage de la contamination sur dispositifs d'administration et pochette de suremballage ·Rotation gants / champs stériles absorbants avec nettoyage non conformes entre 2 sas de production ·Gestuelle du contrôle vidéonumérique	**7**	**9**	**9**	**729**
Analyse et validation pharmaceutique, **contrôle** libératoire et **dispensation pharmaceutique**	·Manuportage de la contamination, rupture d'une poche ou déconnexion suite aux manipulations en lien avec la libération pharmaceutique ·Changement de prescription avec modifications sur une poche produite	**4**	**7**	**7**	**245**
Colisage de la préparation terminée **et envoi** pour acheminement vers services de soins et sites extérieurs	·Retour de poche depuis les services de soins ·Poche percée suite à mauvais colisage ou transport ·Omission de décontamination des plateaux et glacières de transport à leur retour	**1**	**4**	**1**	**4**

Les phases d'approvisionnement, gestion des déchets et de colisage et envoi présentent une criticité mineure. La phase de stockage et préparation des plateaux est sous-contrôle.

A l'inverse, deux phases présentent une criticité élevée : stérilisation et manipulation avec un score de 729 et analyse, contrôle et dispensation pharmaceutique avec un score de 245.

L'indice de maitrise est ensuite défini pour nos 5 phases du processus en fonction des trois paramètres de protection du risque de contamination chimique (Tableau 16).

Tableau 16 : Cotation de l'indice de maitrise pour les 5 phases du processus

Phases du processus	EPI protection contact	Eloignement de la zone contaminée	Fréquence, pertinence et suivi des moyens de protection additionnels déjà mis en place	Indice de maitrise
Approvisionnement, décartonnage, décontamination et **gestion des déchets**	0.3	0.2	0.2	0.7
Stockage ZAC, **préparation des plateaux**	0.2	0.2	0.2	0.6
Stérilisation et manipulation au sein de l'enceinte	0.1	0.1	0.1	0.3
Analyse et validation pharmaceutique, **contrôle** libératoire et **dispensation pharmaceutique**	0.2	0.2	0.2	0.6
Colisage de la préparation terminée **et envoi** pour acheminement vers services de soins et sites extérieurs	0.3	0.2	0.2	0.7

Les dispositions mises en place pour la réduction du risque sont détaillées, pour chaque phase du processus, dans le tableau 17 ci-après. La pondération du risque d'exposition cytotoxique, à partir de l'indice de maitrise, aboutit à une criticité corrigée du risque chimique cytotoxique pour chaque phase notée C' (Tableau 17).

Tableau 17 : AMDEConta 2022 – Criticité corrigée du risque d'exposition cytotoxique par phase du processus de production de chimiothérapies

Descriptif	Maitrise			
Phases du processus	Dispositions mises en place pour la réduction du risque	M	C'	Actions correctives envisagées
Approvisionnement, décartonnage, décontamination et **gestion des déchets**	·Sol avec revêtement souple lisse pour limiter les bris et l'accumulation de produits si casse ·Décartonnage et décontamination, après retrait des flips-off, à l'EPPI, des spécialités entrant dans la ZAC ·EPI adaptés à la tâche effectuée ·Procédures : "Consignes en cas de bris de flacon cytotoxiques", "Gestion des déchets de chimiothérapies"	**0,7**	**3**	·Formation de rappel auprès des aides de pharmacie sur l'utilisation des EPI
Stockage ZAC, **préparation des plateaux**	·Nettoyage complet en rotation d'une armoire de stockage chaque semaine ·EPI adaptés à la tâche effectuée ·Procédures : "Habillage en pharmacotechnie", "Nettoyage intérieur des armoires et chariots d'approvisionnement en pharmacotechnie"	**0,6**	**84**	·Nettoyage du bac de stockage avant réassort quand vide ·Rotation des gants nitriles de protection à 30 minutes pour limiter la dissémination par manuportage
Stérilisation et manipulation au sein de l'enceinte	·EPI adaptés à la tâche effectuée et triple gantage lors de la manipulation (vinyle, néoprène, latex) ·Procédure : "Réalisation de chimiothérapies (salle propre pharmacotechnie)" ·Limiter les projections et diffusions d'aérosols lors des ajustements de volumes : compresses et système de prélèvement intégrant filtres et prise d'air ·Changement de compresses à chaque manipulations ·Eloignement du bac de stockage des reliquats ambiants et le collecteur de déchets DASRI ·Champ absorbant/imperméable lors de la préparation ·Homogénéisation du Cyclophosphamide dans poches scellées avec agitateur ·Maintenances préventives des isolateurs ·Renouvellement gants et manchettes isolateurs en suivant les préconisations fournisseur ·Questionnaire et formation rappelle sur le nettoyage journalier des isolateurs (Annexe 7)	**0,3**	**219**	·Remettre des gants stériles au moment de la gestion des reliquats de fin de journée ·Bio-nettoyage du support Drugcam après chaque SAS de préparations ·Utilisation d'une seringue à embout « fermé » pour les reconstitutions aux spikes
Analyse et validation pharmaceutique, **contrôle** libératoire et **dispensation pharmaceutique**	·EPI adaptés à la tâche effectuée ·Procédure : "Conduite à tenir en cas de contamination d'une surface par un cytotoxique" ·Champs semi-absorbants sur la paillasse de libération ·Suremballage zippé des produits finis ·Rappel de nettoyage des goulottes de sortie (Annexe 7)	**0,6**	**147**	·Renouvellement des gants nitriles de protection toutes les 30 minutes pour limiter la dissémination par manuportage ·Installation d'un téléphone avec casque dédié à la salle de production
Colisage de la préparation terminée **et envoi** pour acheminement vers services de soins et sites extérieurs	·Poubelles rigides pour retour des poches endommagées ·Procédure "Conditionnement d'une chimiothérapie avant envoi" et utilisation des Kalibox® ·Plateau rigide, Kalibox®, glacière décontaminés ·Conteneur de transport clairement identifiés	**0,7**	**3**	·Mise en place de puces RFID avec logiciel C-log pour faciliter l'adressage des chimiothérapies et limiter les aller-retour de poches

Après application de l'indice de maitrise, la phase de stérilisation et manipulation présente une criticité corrigée « élevée » nécessitant la mise en place, prioritairement, d'actions correctives sur cette phase. Trois actions correctives ont été proposées par l'équipe pour la réduction de la contamination chimique :

- renouveler le port de gants stériles au moment de la gestion des reliquats en fin de journée pour limiter la contamination des gants néoprènes de l'isolateur et éviter les contaminations croisées sur les flacons,

- mettre en place un bio-nettoyage du support Drugcam après chaque SAS de préparation pour éliminer les éventuels transferts de contamination observés lors de la présentation des objets,

- utiliser des seringues à embout « fermé » par des valves pour les préparations réalisées aux spikes pour supprimer les phases en système ouvert à la déconnexion du spike et après l'injection dans le conditionnement d'administration.

Pour les 4 autres phases, des propositions d'actions correctives, non prioritaires, ont été réalisées pour s'inscrire dans une dynamique de poursuite de maitrise du risque de contamination chimique (Tableau 17).

Le diagramme comparant les scores de criticités (Figure 17), nous permet d'observer, à la fois la réduction des scores pour 4 phases sur 5 entre 2019 et 2022, et la correction de la criticité de 2022. Cela montre que les mesures de protection, déjà existantes dans l'unité, et/ou mises en place depuis 2019, ont permis une amélioration de la protection des personnels inclus dans le processus de préparations de chimiothérapies, vis-à-vis du risque chimique cytotoxique.

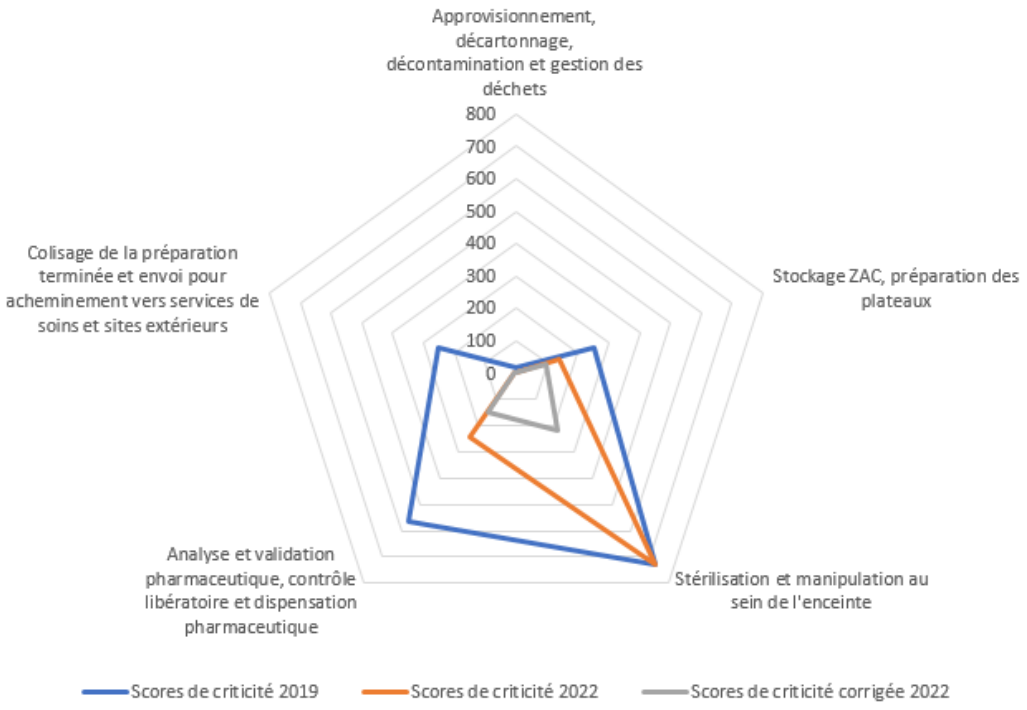


Figure 17 : Diagramme comparatif des scores de criticité 2019, 2022 et de criticité corrigée 2022 pour les 5 phases du processus de préparation des chimiothérapies

4. Discussions et perspectives

a. Cartographie des risques de contamination chimique : application de la méthode des 5M avec détermination de zones critiques

L'étape de réflexion initiale, basée sur la méthode des 5M et impliquant les membres expérimentés sur chaque profil de poste, nous a permis de retrouver des sources de contamination de façon homogène au niveau des cinq branches du diagramme d'Hishikawa. Les sources ainsi relevées ont permis d'identifier les causes potentielles de contamination au sein de chaque phase du processus de préparation des chimiothérapies dans notre AMDEC.

Le brainstorming s'est avéré très bénéfique à la supervision de la contamination chimique environnementale de notre unité. Il nous a en effet permis de cibler de nouveaux points faisant état de contaminations majeures omis lors des prélèvements initiaux de 2019 : le support de présentation Drugcam, la boite de stockage des reliquats, les gants stériles en latex, la souris Drugcam, les gants nitriles portés à l'intérieur de la salle de production et le plan de travail de préparation.

Cette étape de cartographie semble donc être un prérequis fondamental à la sélection des points en tenant compte des modifications organisationnelles et des perceptions des opérateurs pour chacune des phases exposées à un risque de contamination chimique.

b. Contrôle de la contamination environnementale des zones à risques par métrologie surfacique

- Evolution des résultats obtenus au sein de l'unité de pharmacotechnie du CHD :

La première campagne de prélèvement du CHD n'avait pas mis en évidence de contamination chimique environnementale contrairement aux deux campagnes de 2019 et 2022 qui ont suivi. On peut néanmoins noter que les molécules recherchées étaient moins nombreuses (3 contre 13 en 2019 et 17 en 2022). Les zones ciblées lors des prélèvements étaient aussi moins variées (8 points contre 25). Ceci s'explique par l'objet de l'étude IRP2010 qui n'était pas d'obtenir un état des lieux de la contamination chimique environnementale mais d'étudier le risque de contamination croisée. Les méthodes analytiques utilisées n'étaient pas les mêmes dans les deux cas de figure. D'ailleurs, les limites de quantification respectivement 100, 1000 et 2000 fois plus hautes pour le 5-Fluorouracile, le Cyclophosphamide et la Doxorubicine sont également probablement en lien avec les différences observées. L'accroissement d'activité peut aussi être proposé comme facteur explicatif de cette hausse de contamination chimique retrouvée.

Les campagnes de 2019 et 2022 ont permis, en utilisant la même méthode de métrologie surfacique, d'obtenir une comparaison plus fiable des zones ciblées par les prélèvements même si certains points ont pu être ajoutés sur la seconde série de 2022. Les pourcentages de prélèvements positifs à un contaminant de 96% (2019) et 80% (2022) peuvent sembler élevés mais ils sont à mettre en perspective avec les quantités très faibles, exprimées en picogramme, et également avec les proportions que cela représente par rapport aux quantités cumulées manipulées exprimées en kg sur un an. De plus, il est important de rappeler que les prélèvements ont été réalisés en situation de « worst case ». Ce choix a été privilégié pour faire état de la contamination au moment où elle est estimée comme maximale, à savoir avant la réalisation du nettoyage quotidien ou le renouvellement de matériel et à distance maximale du nettoyage approfondi lorsqu'il est prévu (comme pour l'isolateur).

Des évolutions favorables, au niveau de certaines zones de prélèvement, sont remarquées entre les deux campagnes de 2019 et 2022. C'est le cas pour la paillasse de contrôle et libération pharmaceutique où aucune contamination n'a été identifiée en 2022 alors que des contaminations avec plusieurs dizaines de ng et 4 molécules différentes avaient été retrouvées en 2019. L'action corrective consistant en la protection de cette zone de libération avec un champ absorbant et imperméable, renouvelé deux fois par jour, a donc eu un impact favorable sur le risque de contamination. De la même façon, la contamination retrouvée au niveau du sas de sortie des préparations terminées a été réduite d'un facteur 20 entre les deux séries de prélèvements. Ce résultat nous a permis de valider l'efficacité de l'action de maitrise qui a consisté à augmenter la fréquence d'entretien de cette zone en passant de mensuelle à quotidienne (Annexe 7). En 2022, aucune contamination n'a été relevée sur les plateaux de transport des chimiothérapies contrairement aux prélèvements de 2019. Ces résultats permettent de valider le processus de décontamination qui consiste à réaliser un nettoyage avec lingettes détergent désinfectant à chaque retour de service de soins avant de pouvoir être de nouveau utilisés.

En revanche, certaines zones n'ont pas évolué favorablement entre les deux campagnes en se maintenant à un niveau de contamination comparable sur les deux séries de prélèvements. C'est le cas de la poignée du sas d'entrée des plateaux et l'écran de commandement de l'isolateur, le téléphone portable, le clavier et la souris d'ordinateur. De même, les prélèvements des gants nitrile portés par les opérateurs dans la salle de production démontrent que le manuportage entraine un risque potentiel de transferts de contamination. La fréquence de renouvellement de ces gants devra être redéfinie pour limiter le risque d'exposition chimique induit par les opérateurs. Par ailleurs, l'installation d'un téléphone fixe, restant dans la salle de production, et l'utilisation d'un casque sans fils sont envisagées pour limiter le transfert d'une potentielle contamination vers l'extérieur de la ZAC.

Parallèlement, certaines zones de prélèvement ont été marquées par une dégradation du point de vue de la contamination chimique. Une majoration de la contamination est par

exemple observée au niveau des gants néoprène de l'isolateur et ce malgré la protection avec des gants stériles en latex au moment de la manipulation des cytotoxiques et leurs renouvellements toutes les 5 préparations. La fréquence de rotation ne doit donc pas être allongée. La réalisation de prélèvements sur les gants néoprène après leur nettoyage journalier nous permettrait de valider nos procédures de nettoyage.

Pour deux molécules en particulier, la Cytarabine et le 5-FU, les résultats font état de taux de contamination surprenant en regard des quantités manipulées et du nombre de préparations réalisées.

En effet, la Cytarabine est une molécule très peu manipulée au sein dans l'unité (16 préparations par mois en moyenne), et pourtant, c'est la deuxième molécule la plus retrouvée sur les prélèvements. L'étude de sa structure (Figure 18), très proche avec l'Azacitidine (Figure 19), qui est quant à elle très manipulée, pourrait être suspectée comme facteur influençant.

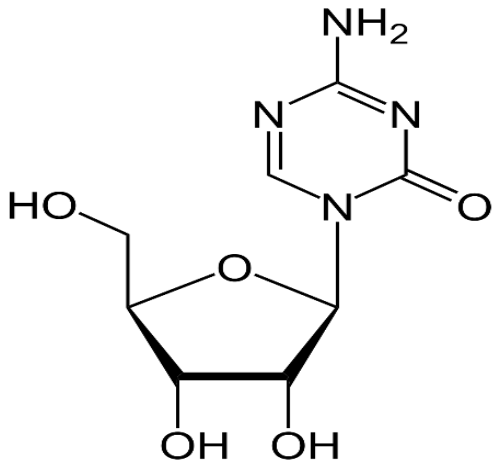


Figure 19 : Structure chimique de l'Azacitidine

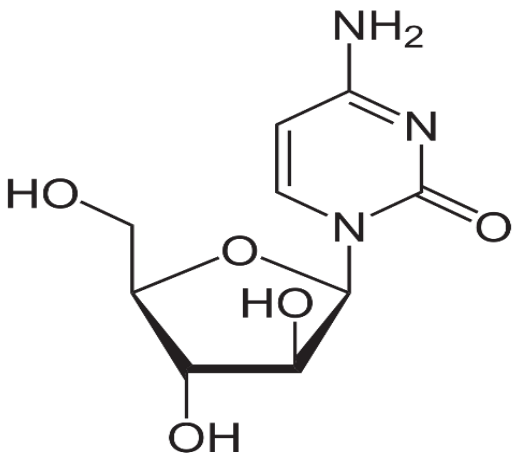


Figure 18 : Structure chimique de la Cytarabine

Cependant, le laboratoire responsable du dosage semble tempérer cette hypothèse en raison de la technique utilisée qui discrimine les masses atomiques avec un delta de 1. Le laboratoire d'analyse procèdera à des analyses complémentaires pour tenter d'infirmer l'hypothèse avancée.

Le 5-FU est la molécule retrouvée majoritairement dans les prélèvements de surface et représente 92.4% de la contamination totale retrouvée. Ceci peut s'expliquer par la fréquence de manipulation de cette molécule qui est la plus élevée avec 6100 préparations en 2021 et une quantité de produits manipulée de 19.78 kg. Également, une spécificité dans son procédé de préparation existe du fait que les préparations, pour cette molécule, soient le plus souvent conditionnées sous forme d'infuseurs. Cela implique que le prélèvement du principe actif est réalisé à l'aide d'un spike et d'une seringue 3 pièces luer-lock classique. L'absence de système clos sur la seringue au moment des étapes de prélèvements et administrations est proposé comme hypothèse pour expliquer cette forte contamination. D'ailleurs, des contaminations

macroscopiques, comme révélé au moment de la réalisation du brainstorming, ont déjà pu être observées lors de la présentation de la seringue vide (sans aiguille) qui est nécessaire pour valider le contrôle du logiciel Drugcam. Parmi les molécules étudiées, c'est la seule pour laquelle cette configuration de production est retrouvée. On peut alors s'interroger sur le lien entre le dispositif de prélèvement et la contamination chimique environnementale mais aussi celle observée sur les infuseurs après la préparation. En plus, le conditionnement sous forme d'infuseur est utilisé pour permettre une administration continue sur plusieurs jours, au domicile des patients, et pose donc la question de l'exposition de l'entourage. Néanmoins, les faibles quantités retrouvées sur les infuseurs après la préparation (dizaines de ng) et la classification CIRC de cette molécule (classe 3 « inclassable vis-à-vis du pouvoir cancérogène chez l'Homme ») sont plutôt rassurantes.

Concernant le matériel associé au contrôle vidéonumérique Drugcam, des contaminations sont présentes sur le support de présentation et la souris. Ces éléments confirment l'hypothèse d'une potentielle contamination qui avait été émise lors de l'AMDEC réalisée sur Drugcam en 2021 (88). Les procédures de nettoyage seront donc revues afin d'effectuer une friction humide à l'aide d'une compresse entre chaque SAS de 5 préparations. Cette action mécanique est proposée pour limiter la contamination chimique du support et de la souris. La prochaine campagne permettra de voir si elle s'aère bénéfique et suffisante. Ces résultats mettent en avant qu'un changement de pratique ou de matériel peut avoir un impact sur la contamination chimique rendant nécessaire l'adaptation des points de prélèvements en fonction des pratiques actualisées.

Parmi les 17 molécules testées, 6 n'ont été ni quantifiées ni détectées sur l'ensemble des prélèvements. Un choix de molécules traceuses pourrait donc être envisagé selon certains critères comme par exemple la classification CIRC et dangerosité des molécules ou encore les quantités manipulées ou même en prenant en compte la sensibilité des molécules à la lumière et leur stabilité dans l'environnement. Dans notre cas, la poursuite de l'étude des 8 molécules les plus retrouvées (5-Fluorouracile, Cytarabine, Platines, Paclitaxel, Cyclophosphamide, Gemcitabine, Etoposide et Ifosfamide) semble être un bon choix pour permettre un suivi évolutif des résultats dans le temps.

- Benchmarking avec d'autres centres :

Dans la littérature, la contamination par le 5-FU est la plus étudiée. Les valeurs que nous avons retrouvées sont dans les mêmes ordres de grandeur que celles de 7 autres UCPC fournies par l'étude réalisée en juin 2018 par l'INRS (Figure 20).

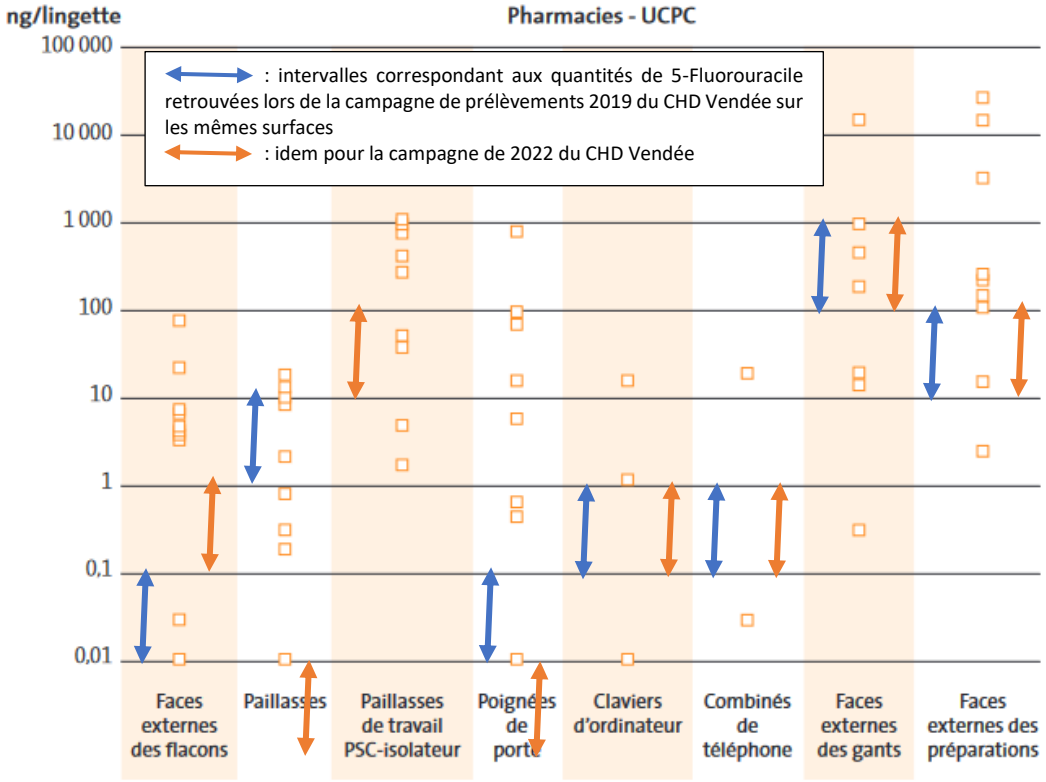


Figure 20 : Concentrations en cyclophosphamide ou 5-fluorourcaile dans les échantillons de surface prélevées dans les UCPC (issue d'une étude menée par l'INRS) (106)

Le 5-FU a aussi été étudié au sein de 30 hôpitaux par le laboratoire du réseau ONCORA (ONCOlogie Rhône-Alpes) (127). Les contaminations maximales décrites de plusieurs µg sur les préparations terminées et au sein des enceintes et de l'ordre du mg sur les gants de manipulation sont plus élevées que les valeurs de contaminations observées lors de notre campagne ce qui permet de les relativiser.

D'autres publications sont retrouvées et étudient également d'autres molécules (128)(129). La comparaison des campagnes de prélèvements entre plusieurs centres reste cependant difficile à interpréter. En effet, de nombreux critères peuvent faire varier les résultats tel que :

- la charge et les cadences de production,
- les types d'activités réalisées,
- les ressources humaines disponibles et la formation qu'elles ont reçu,
- les organisations de travail avec le type de ZAC, les enceintes utilisées (isolateurs, PSM), les méthodes de production (aiguilles, spikes, CSTD), ou encore de contrôle (destructif ou non),
- le bionettoyage de l'environnement, de par sa fréquence, et les produits utilisés,
- la méthodologie de métrologie surfacique employée avec la temporalité choisie (conditions « worst case » ou après un bionettoyage approfondi) mais aussi le protocole d'essuyage et la méthode analytique…

La standardisation des méthodes de suivi de la contamination et de l'exposition chimique aurait un réel intérêt pour le développement du benchmarking avec le déploiement de plateforme pour l'enregistrement des résultats comme cela peut s'observer au Canada (22). Cette démarche pourrait également se poursuivre sur la discussion d'inclure des seuils limite de contamination dans les bonnes pratiques (guidelines) comme ce qui s'observe avec l'ASN (Agence de Sureté Nucléaire) pour la radioprotection des travailleurs (130). La proposition de molécules traceuses règlementaires pourrait aussi s'envisager. Susan Arnol, dans sa récente publication, estime qu'une approche avec un panel d'au moins 3 molécules traceuses est plus efficace pour le suivi de la contamination chimique (131). Ces manquements sont d'ailleurs avancés par un certain nombre de centres comme raison justifiant l'absence ou l'arrêt de contrôles de contamination chimique d'après l'étude de la SPFO (111).

c. Interprétation de la contamination par la méthode de risque AMDEC

Le traitement des données issues de la métrologie surfacique, sous forme d'AMDEC, permet dans notre cas, de discriminer les différentes phases de notre processus de production de chimiothérapie vis-à-vis du risque de contamination chimique. Ainsi, la prise de décision sur d'éventuelles actions de correction et ou de prévention à mettre en place est axée sur les phases qui présentent une criticité corrigé élevée au risque d'exposition chimique.

La création de l'AMDEConta, incluant les résultats quantitatifs et qualitatifs des prélèvements surfaciques dans la cotation de risque, présente une originalité et n'a jusqu'alors pas été retrouvée dans la littérature. Les quatre cotations (Q, G, H et M) ont été définies avec l'équipe de notre UCPC.
La cotation Q, pour Quantité, a été obtenue en additionnant, au sein de nos 5 phases du processus, l'ensemble des quantités retrouvées sur les prélèvements réalisés. Ce choix a été fait afin de rendre compte d'une accumulation éventuelle de contamination au sein de certaines phases.
Ensuite, la cotation G, pour Gravité, qui inclue la toxicité intrinsèque des molécules dans la cotation de risque, en utilisant la classification CIRC des molécules, nous est apparue indispensable. En effet, les risques encourus, suite à l'exposition de molécules de classes différentes, ne seront pas identiques.
La variable d'hétérogénéité, H, qui est basée sur le pourcentage de molécules quantifiées dans une phase en regard de l'ensemble des molécules testées a été utilisée car un panel important de molécules, 17, ont été testées pour cette supervision.
Enfin, l'inclusion de la cotation M, de maitrise, incluant notamment les moyens de protection déjà mis en place, était très importante pour objectiver les démarches à poursuivre en priorité.
Les grilles de cotation pourront être revues pour nos analyses futures ou par d'autres centres souhaitant développer cette démarche pour superviser le risque chimique.

Les criticités résiduelles finalement obtenues, nous enseignent que 4 des 5 phases de notre processus de préparation des chimiothérapies présentent un risque vis-à-vis de la contamination chimique mineur ou suffisamment maitrisé en l'état actuel des pratiques. Seule la phase « Stérilisation et manipulation » au sein de l'enceinte présente une criticité majeure priorisant le développement d'actions au sein de cette phase pour une meilleure maitrise du risque chimique. Les actions correctives envisagées seront donc à mettre en place rapidement. A titre d'exemple, la mise en place d'un nettoyage par friction humide, avec une compresse, des objets (support et souris) en lien avec le logiciel Drugcam ne nécessite pas de matériel supplémentaire et peut donc être mise en place dès à présent. Pour débuter, cette étape de nettoyage sera ajoutée une fois les préparations du sas en cours terminées (soit toutes les 5 préparations au maximum).

De nouvelles campagnes seront nécessaires pour rendre compte de l'efficacité des actions correctives. En plus, malgré des niveaux de risque ne nécessitant pas d'actions correctives pour les autres phases, l'importance d'inclure la démarche de supervision dans la durée se justifie. En effet, le constat décrit est une image à un instant « t » et des changements réguliers s'observent dans l'organisation, la rotation du personnel ou encore l'augmentation des charges de production, ce qui rend nécessaire le renouvellement périodique de ces prélèvements. La poursuite d'une campagne de supervision de la contamination chimique annuelle a pour l'instant été décidée au sein de notre unité.
L'évolution, dans les pratiques de production, est également constante. L'utilisation de nouveaux outils, dispositifs ou encore méthodes peut être envisagée. Reste alors à savoir si les impacts sur la contamination chimique cytotoxique, de changements de pratiques ou de matériels, peuvent être anticipés.

Troisième partie : Changements de pratiques : quels impacts sur la contamination chimique ?

1. Contexte et objectifs :

Actuellement, les données sur l'impact des changements de pratiques dans les unités de production sur la contamination chimique sont peu nombreuses. Les conséquences, lorsqu'elles existent, s'objectivent le plus souvent à distance, par la réalisation de prélèvements surfaciques. C'est d'ailleurs la méthode mise en avant par la Société Européenne de Pharmacie Oncologique dans son projet de 2021 MASHA : recherche sur la contamination de l'environnement par les cytotoxiques et gestion des procédures de manipulations sécuritaires (132). Des difficultés d'interprétation, suite à l'étude de la contamination à un instant « t », peuvent s'observer puisque le changement de pratique étudié n'est très souvent pas le seul facteur modifié (fluctuations RH, masse de production…).

Les résultats de la supervision réalisée sur l'unité de pharmacotechnie du CHD Vendée confirment qu'un changement de pratique peut impacter la contamination chimique environnementale. En effet, le point le plus contaminé observé lors de la dernière campagne de prélèvements surfaciques (Annexe 5) est le support de présentation du système de contrôle vidéonumérique Drugcam®. Ce support se trouve au cœur de la zone de préparation et sert à la présentation d'objets pourvoyeurs de contaminations (flacons, seringues remplies de principe actif, poches terminées). De même, la souris présente dans l'isolateur, depuis l'installation du système, ressort également parmi les surfaces les plus contaminées. Une analyse d'impact à priori aurait vraisemblablement été pertinente pour mettre en place des mesures préventives dès la mise en place du nouveau système de contrôle in process.

Ces dernières analyses ont également montré la forte prédominance du 5-FU sur les points de prélèvement de l'environnement de production. Ces résultats sont à mettre en parallèle du constat que cette molécule est la seule mettant en jeu, dans les pratiques de l'unité, à la fois un spike (dispositif d'accès au flacon avec filtre et sans aiguille) associé à une seringue luer-lock en système ouvert pour faciliter la préparation des infuseurs (disposant d'une valve de remplissage intégrée). L'hypothèse de l'impact du matériel et de la méthode de préparation, induisant des phases de préparations en système ouvert, sur le risque de contamination environnementale peut être posée.

De plus, l'utilisation de spikes devient de plus en plus prépondérante au sein des UCPC notamment depuis la directive 2010/32/UE qui recommande de limiter l'utilisation des dispositifs piquants et tranchants (133). La question d'étendre l'utilisation des DMS non tranchants, lors de la préparation de l'ensemble des principes actifs, se pose aussi pour notre production. Questionnés à ce sujet, les préparateurs de l'unité restent partagés avec 54.5%

d'avis favorables à son développement pour 45.5% d'opérateurs contres ou indifférents à cette démarche (Figure 21).

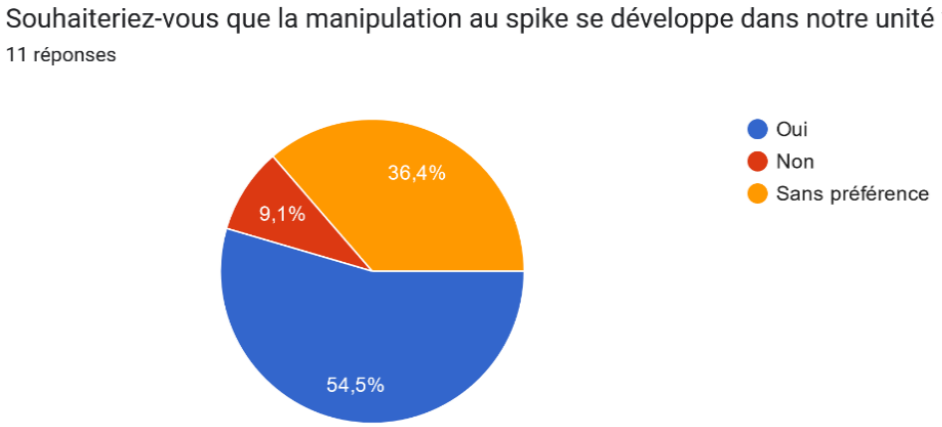


Figure 21 : Réponses apportées par 12 préparateurs de l'unité sur le développement d'utilisation de spikes

La grande majorité d'entre eux (> 90%), déclarent se sentir plus en sécurité en utilisant un spike pour le transfert des produits plutôt qu'une aiguille et une prise d'air (Figure 22).

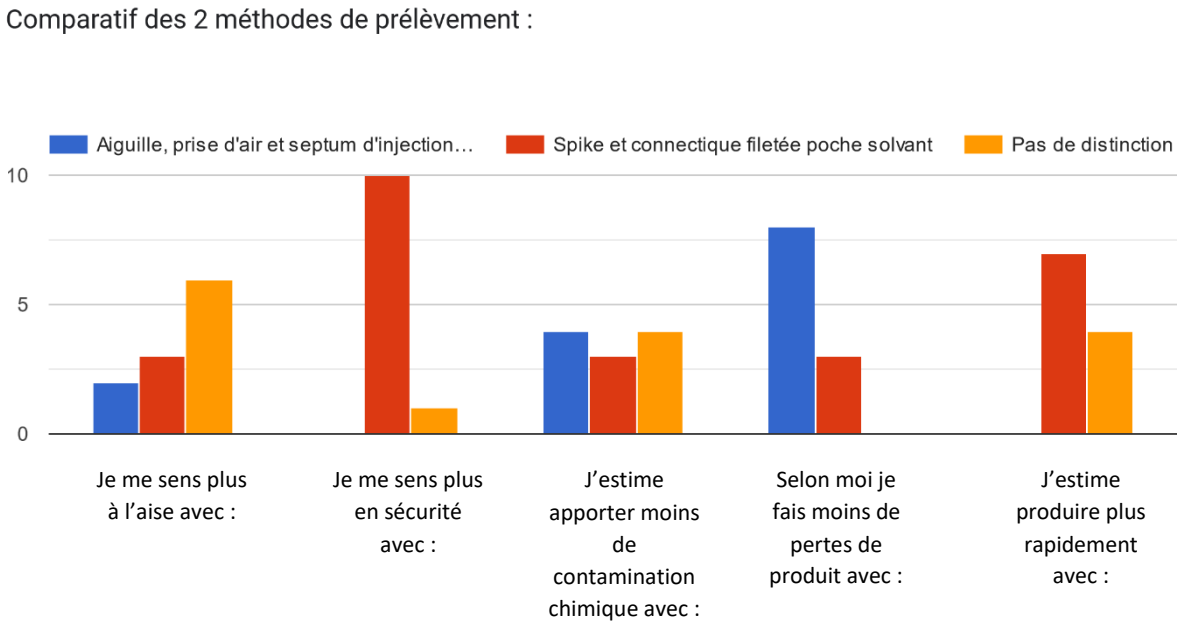


Figure 22 : Réponses apportées par 12 préparateurs sur le comparatif : utilisation d'aiguille et prise d'air versus utilisation d'un spike

Le ressenti préparateur, quant à l'impact de l'utilisation de spikes ou d'aiguilles sur la contamination chimique, reste très partagé.

Au travers de cet exemple de l'utilisation de spikes pour la préparation de l'ensemble des chimiothérapies, nous allons poursuivre ce travail par le développement d'une méthodologie ayant pour objectif de permettre l'évaluation des impacts à priori de tout changement de pratique sur la contamination chimique environnementale.

2. Matériel et méthode

Pour effectuer l'analyse d'impact d'un changement de pratique sur la contamination chimique environnementale de l'unité, 3 méthodes ont été séquencées (Figure 23) :

- la recherche et l'évaluation des impacts par la méthode SWOT,
- la cotation des impacts sur les différentes phases de notre processus de production,
- la réalisation d'un audit de pratique avec un protocole de simulation.

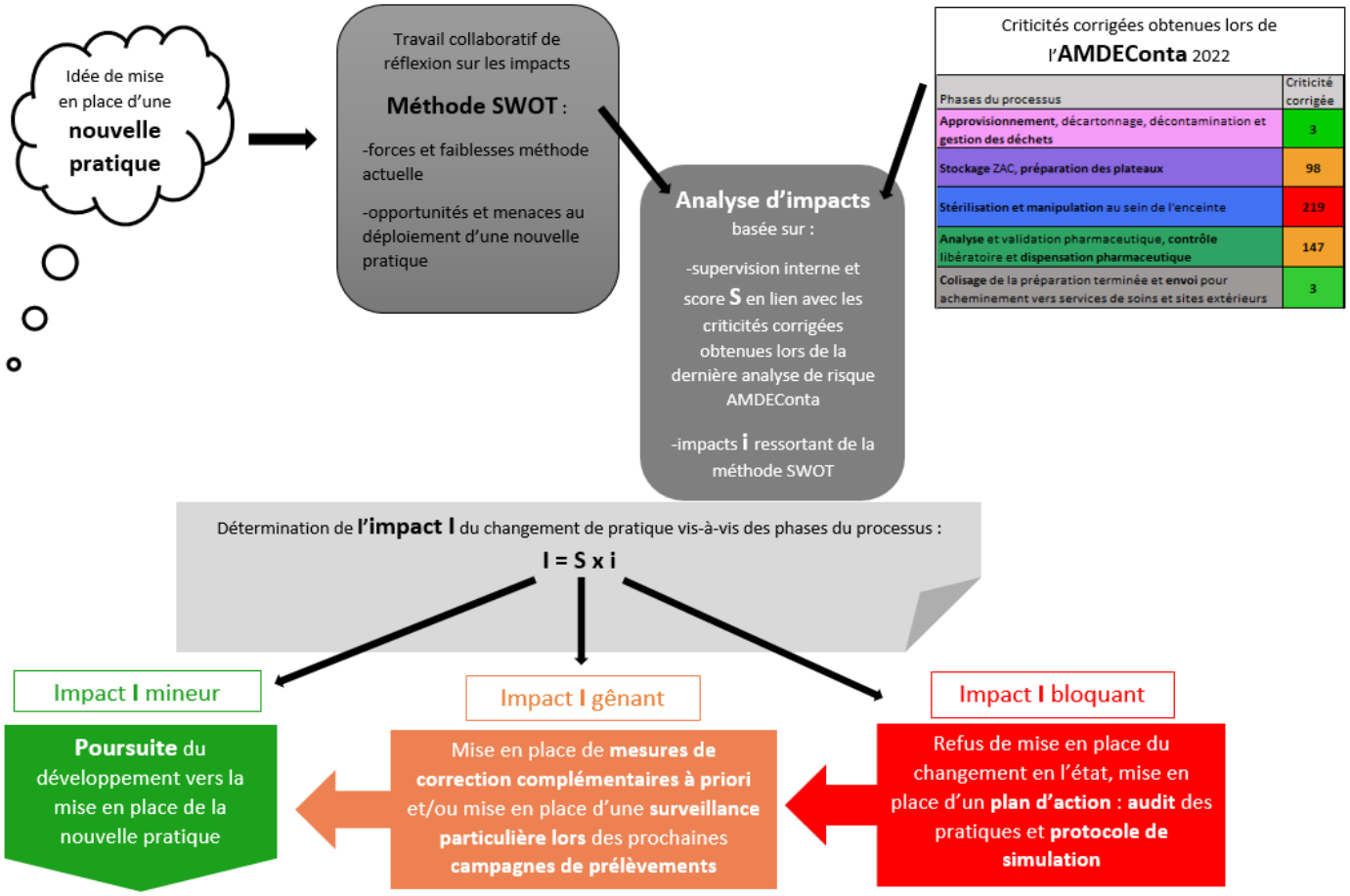


Figure 23 : Arborescence de la démarche d'évaluation d'impacts sur la contamination chimique d'une nouvelle pratique

a. Application de la méthode SWOT

Une méthode SWOT (Strenght, Weaknesses, Opportunites and Threats) a été retenue afin d'identifier les impacts des changements de pratiques sur la contamination chimique environnementale. Il s'agit d'une matrice d'analyse qui permet d'aider à la prise de décision. Cette méthode favorise le développement d'une réflexion organisée et structurée (134). Elle est utilisée pour étudier à la fois les forces et faiblesses de la méthode actuellement en place et d'envisager les répercussions (menaces et opportunités) liées à la mise en place d'une autre pratique.

Deux séances de brainstorming d'une heure, avec l'équipe de l'unité, ont ainsi permis de définir de manière consensuelle les opportunités et menaces liées à l'utilisation des spikes ainsi que les forces et faiblesses liées à l'utilisation d'aiguilles et de prises d'air. Enfin, les menaces et faiblesses identifiées ont été intégrées dans l'analyse d'impact, sur les différentes phases du processus de préparation d'une chimiothérapie, du changement de pratique vis-à-vis du risque de contamination chimique.

b. Analyse d'impact du changement de pratique

Nous avons mis au point un système d'échelles afin de coter les impacts du changement de pratique sur nos 5 phases du processus de préparation des chimiothérapies.

Le critère « i » correspond à la cotation des impacts (Tableau 18). Pour le définir, une balance bénéfice / risque a été utilisée. Elle prend en compte les données issues du SWOT à savoir :

- les faiblesses de la pratique actuelle compensées par la pratique évaluée,
- et les menaces apportées par la nouvelle pratique évaluée.

Tableau 18 : Cotation i des impacts directs prévisionnels

Impacts prévisionnels sur la phase du processus avec le changement de pratique	Indice « i »
Balance bénéfice/risque en faveur du procédé évalué ou phase non concernée	1
Balance bénéfice/risque intermédiaire avec menace(s) restant à objectiver	7
Balance bénéfice/risque en faveur du procédé actuel	9

Le critère de supervision, S, est en lien avec l'analyse de risque AMDEConta. Ce critère tient donc compte de l'image de criticité annuelle du risque de contamination chimique prenant en considération les résultats des derniers prélèvements de surface et de la phase du processus concerné. Les criticités corrigées du risque de contamination chimique alors définies pour chacune des phases de notre processus mènent à l'indice « S » comme décrit dans le tableau 19.

Tableau 19 : Cotation S des scores de criticité fournis par l'AMDEConta

Criticité corrigée définie lors de l'AMDEConta	Indice « S »
Mineure	1
Sous-contrôle	5
A traiter en priorité	9

Le score d'impact, I, du changement de pratique est défini par la formule suivante :

$$\mathbf{I = i \times S}$$

L'échelle I, présentée dans le tableau 20, permet d'établir un niveau d'impact mineur, gênant ou bloquant selon le score obtenu. Les mesures à mettre en place sont définies selon le niveau d'impact dans le tableau 21.

Tableau 20 : Echelle d'impact « I »

	Score **S**		
Impact **i**	1	5	9
1	1	5	9
5	5	25	45
9	9	45	81

Tableau 21 : Niveaux de l'impact « I »

Niveau d'impact I	Mesures à engager avant d'envisager la mise en place du changement étudié
Mineur	Impact non significatif
Gênant	Mise en place de mesures de correction complémentaires à priori en lien avec les menaces sortant du SWOT et/ou mise en place d'une surveillance particulière lors des prochaines campagnes de prélèvement
Bloquant	Refus de mise en place du changement en l'état, mise en place d'un plan d'action : audit des pratiques et protocole de simulation

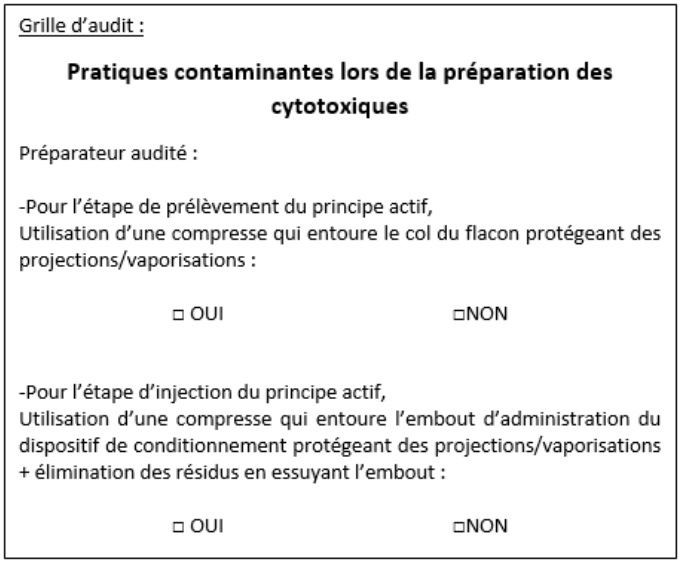
c. Audit des pratiques et simulation du changement

Pour objectiver les impacts sur la contamination chimique d'un changement de pratique, avec la mise en place du spike dans la pratique de routine des préparations, un audit des pratiques et des sessions de simulation ont été réalisés.

- Audit des pratiques

Un échantillon de vidéos des préparations de chimiothérapies, enregistrées par le logiciel Drugcam, a été visualisé sur une matinée. L'objectif de cet audit est de détecter si des variations de pratique entre les manipulations avec et sans spikes existent. Pour que le temps de visionnage reste raisonnable, tout en ayant des résultats interprétables, il est prévu d'observer 60 préparations. Parmi celles-ci, 30 sont l'objet de préparations de poches de

chimiothérapies à l'aide d'aiguille et de prise d'air. Pour la manipulation à l'aiguille, ce sont des préparations à base de Cyclophosphamide, Paclitaxel et Oxaliplatine qui ont été ciblées. L'observation des pratiques pour l'utilisation de spikes ont été réalisées sur des préparations d'infuseurs de 5-FU. La grille d'audit avec les critères ciblés est présentée figure 24.



Grille d'audit :

Pratiques contaminantes lors de la préparation des cytotoxiques

Préparateur audité :

-Pour l'étape de prélèvement du principe actif,
Utilisation d'une compresse qui entoure le col du flacon protégeant des projections/vaporisations :

□ OUI □NON

-Pour l'étape d'injection du principe actif,
Utilisation d'une compresse qui entoure l'embout d'administration du dispositif de conditionnement protégeant des projections/vaporisations + élimination des résidus en essuyant l'embout :

□ OUI □NON

Figure 24 : Grille d'audit – Pratiques contaminantes lors de la préparation des cytotoxiques

- Simulation du changement de pratique

La mise en œuvre des protocoles de simulation a pour objectif de mettre en évidence des gestuelles potentiellement contaminantes et de mettre à l'épreuve le changement de pratique, à savoir l'utilisation de spikes versus aiguilles, pour valider une non dégradation du risque de contamination chimique.

Les tests ont été réalisés à l'aide d'un marqueur non toxique, la fluorescéine. C'est une molécule peu onéreuse, facilement disponible et qui présente une capacité de fluorescence sous lumière UV jusqu'à des dilutions de 0.02 mg/mL. D'après l'étude d'Harrison et al, la détection de microgouttelettes de diamètre inférieur à 0,5mm est possible (135). La capacité de fluorescence, perdue lors du séchage, est directement rétablit par vaporisation d'eau. Les tâches observées fluorescent dans une couleur vert-jaune qui doit être distinguée des fluorescences de lumière blanche, imputées à la présence de microfibres ou de microparticules.

Ce marqueur a montré son efficacité dans plusieurs études. Au CHU de Rennes, des tests de remplissage, pour objectiver l'amélioration des pratiques en lien avec la contamination chimique, ont été réalisés avec ce marqueur (136). C'est aussi le choix qui a été fait par le centre Léon Bérard de Lyon dans le cadre de l'évaluation des manipulateurs (137).
Certains centres ont préféré le dichlorure de quinine, comme en Suisse, lors de la mise en place de tests de simulation (138).

Deux séries de simulation ont été réalisées (Tableau 22).

Tableau 22 : Présentation des deux séries de simulation : aiguille et spike

Série	A : Aiguille	S : Spike
Nombre de préparations à réaliser par le manipulateur	5	5
Détails	-4 préparations conditionnées en poches (Freeflex®) -1 préparation conditionnée en seringue à luer mâle fermé (Texium®)	-4 préparations conditionnées en poches (Freeflex + ®) -1 préparation conditionnée dans un infuseur

Les préparations conditionnées sous forme de poche sont réalisées en suivant la même fiche de fabrication pour les deux séries.
14 séances, encadrées par le même observateur, ont été réalisées. L'ordre de réalisation des séries est laissé au choix de l'opérateur. La procédure rédigée pour encadrer cette simulation est présentée en Annexe 8.
Les observations ont été réalisées au sein de 8 zones distinctes :

- 2 zones où la contamination est jugée acceptable car n'engendrant pas un risque de contamination supplémentaire : partie haute du container DASRI et compresses ;

-6 zones où la contamination n'est pas acceptable : champ de manipulation, gants stériles, flacons de principe actif, dispositifs de conditionnement terminal, support et souris utilisés pour le logiciel Drugcam.
Une cotation des points de contamination observés est réalisée après chaque préparation. Le score alloué à chacun des points de fluorescence suit le barème suivant :

- 0 point : absence de fluorescence mise en évidence
- 0,5 points : fluorescence au sein d'une zone où la contamination est acceptable
- 2 points si la fluorescence sous lumière UV n'est mise en évidence qu'après vaporisation d'eau (résidus de contamination plus faible)
- 3 points si la fluorescence s'observe directement sous lumière UV.

Un score total est attribué à chaque opérateur pour les deux séries de simulation. L'expérience des opérateurs, comme présenté dans le tableau 23, est relevée.

Tableau 23 : Statut de l'opérateur défini en fonction des années de production de chimiothérapies

Expérience de l'opérateur	Années de production de chimiothérapies
Débutant	< 1 an
Intermédiaire	Entre 1 et 3 ans
Confirmé	>3 ans

Les résultats obtenus ont été interprétés à l'aide de tests statistiques (tests d'homogénéité du Chi^2) afin de voir si une différence significative existe entre les contaminations observées lors de l'utilisation d'aiguilles versus spikes. Par ailleurs, le potentiel lien entre l'expérience de l'opérateur et le risque de contamination suivant les deux séries de préparation a également été évalué.

3. Résultats :

a. Application de la méthode SWOT

Les résultats de la réflexion sur les forces, faiblesses, opportunités et menaces en lien avec le changement de pratique développé dans ce travail nous a permis de construire le diagramme SWOT présenté ci-après dans la figure 25.

Figure 25 : Impacts prévisionnels au déploiement de l'utilisation de spikes sur la contamination chimique, résultats de la méthode SWOT

Quatre faiblesses sont répertoriées en lien avec l'utilisation de l'association aiguilles/prises d'air. Pour trois d'entre elles, le groupe de travail précise qu'elles ne s'observent que peu fréquemment (moins d'une fois par trimestre en moyenne) : accident de piqure, remontée de principe actif dans la prise d'air, poche endommagée par déviation lors de l'injection du principe actif dans la poche. La projection au niveau du DASRI reste en questionnement car difficile à objectiver lors de la manipulation de principes actifs incolores.

Six menaces ont été citées au sujet de l'utilisation des spikes. Classées par ordre croissant d'importance vis-à-vis de la contamination chimique et de fréquence on retrouve :

- la rupture de la collerette du spike,
- l'augmentation de la vaporisation de principe actif,
- l'augmentation des résidus sur les conditionnements d'administration,
- les difficultés pour prélever l'entièreté du principe actif,
- la détection de microgouttelettes au niveau de l'embout proximal du spike,
- les pertes de gouttes par l'embout distal ouvert de la seringue.

b. Analyse d'impacts

Pour définir l'indice de cotation des impacts, i, pour chacune des 5 phases du processus, la balance bénéfice/risque est réalisée (Figure 26), à partir des faiblesses de la pratique actuelle et des menaces apportées par la pratique évaluée, répertoriées lors du SWOT.

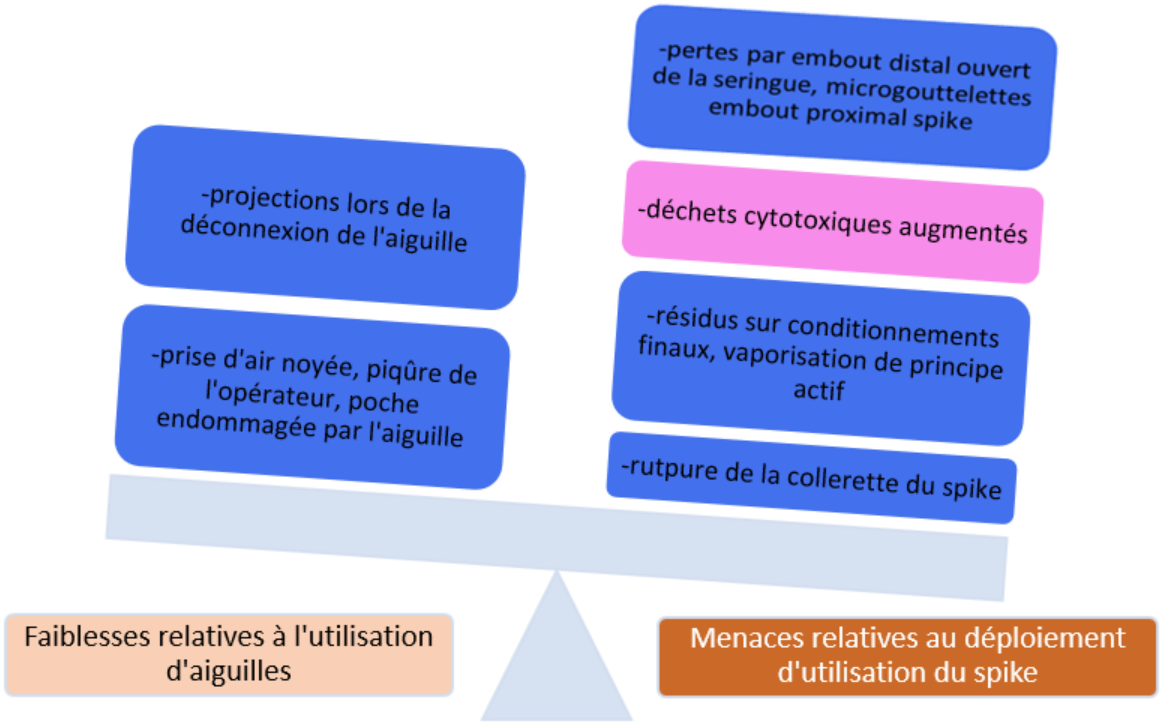


Figure 26 : Balance bénéfice/risque des impacts du changement de pratique nécessaire à la cotation de l'indice « i »

Pour deux phases de notre processus, la balance bénéfice/risque penche en faveur du procédé actuel :

- la phase d'approvisionnement et gestion des déchets ;
- la phase de stérilisation et manipulation.

Ces observation, ajoutées à la cotation de supervision de l'AMDEConta, S, nous permettent de définir la cotation d'impact, I, du changement de pratique, pour les cinq phases du processus, comme décrit dans le tableau 24 :

Tableau 24 : Résultats de l'analyse d'impact pour les cinq phases du processus de production cytotoxique

Phase du processus :	i	S	Impact I
Approvisionnement, décartonnage, décontamination et **gestion des déchets**	9	1	9
Stockage ZAC, **préparation des plateaux**	1	5	5
Stérilisation et manipulation au sein de l'enceinte	9	9	81
Analyse et validation pharmaceutique, **contrôle** libératoire **et dispensation pharmaceutique**	1	5	5
Colisage de la préparation terminée **et envoi** pour acheminement vers services de soins et sites extérieurs	1	1	1

Un impact gênant est décrit pour l'étape d'approvisionnement et gestion des déchets. La phase de stérilisation et manipulation est quant à elle cotée avec un impact bloquant rendant nécessaire la réalisation d'audit de pratiques et la simulation du changement envisagé.

c. Audit des pratiques et simulation du changement

- Audit des pratiques :

Lors de l'analyse des 60 vidéos de préparation à l'aide du logiciel de contrôle vidéonumérique Drugcam, une dérive de pratique a été mise en lumière en lien avec le positionnement des compresses lors des étapes de prélèvement du principe actif dans le flacon et d'injection dans les infuseurs.

Cette dérive de pratique se caractérise soit par une absence de compresse ou par un défaut de son positionnement menant à des risques de projection et aérosolisation de principe actif (Figure 27).

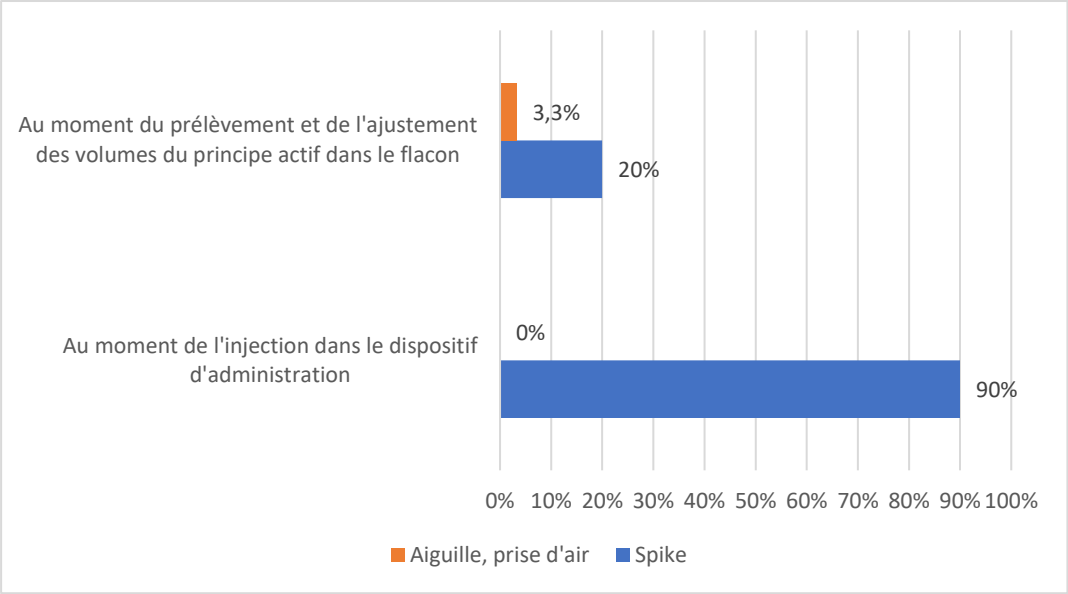


Figure 27 : Pourcentages des préparations auditées pour lesquelles des dérives d'utilisation des compresses sont observées à deux moments clés de la préparation.

La manipulation avec utilisation de spikes engendre 20% de défaut de pratique lors de la phase de prélèvement contre 3.3% lors d'une manipulation à l'aiguille.

Cette différence de pratique est encore plus marquée lors de la phase d'injection où 90% de défauts de pratique sont constatés avec l'utilisation de spikes contre aucune avec l'utilisation d'aiguilles.

Ces observations objectivent un important différentiel de pratique entre ces 2 modes de préparations de routine.

- Simulation du changement de pratique

  - La mise en évidence macroscopique des contaminations :

Au cours de la réalisation des 14 sessions de simulation, l'observateur a mis en évidence des contaminations sur l'ensemble des huit zones ciblées.

Parmi les tâches fluorescentes observées sur les zones où la contamination est jugée acceptable, certaines sont illustrées dans la figure 28.

Figure 28 : Points de contamination acceptables observés lors des tests de simulation

Les contaminations sur le container DASRI ont été observées uniquement lors de la série aiguille. Les compresses, élément cible pour réduire le risque de contamination, ont montré qu'elles étaient un rempart aux transferts de contaminants dans les deux séries.

Les points de contamination jugés non acceptables retrouvés lors de l'étude de simulation sont illustrés sur les figures 29 à 32. Nous avons donc pu observer des contaminations :

▪ Sur les préparations terminées, au niveau des embouts luer-lock des poches Freeflex+ (Figure 29)

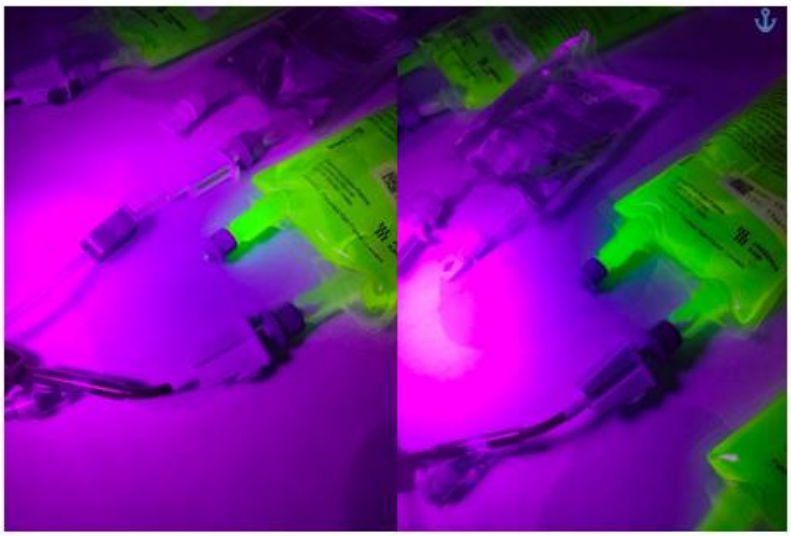


Figure 29 : Parallèle connectique luer-lock Freeflex+ avec et sans contamination résiduelle

▪ Au niveau du support de présentation et de la souris utilisés pour mimer la gestuelle imposée par le contrôle Drugcam (Figure 30)

Figure 30 : Contamination observée au niveau du support de présentation et de la souris Drugcam

▪ Sur le champ de préparation et au niveau des gants de manipulation (Figure 31)

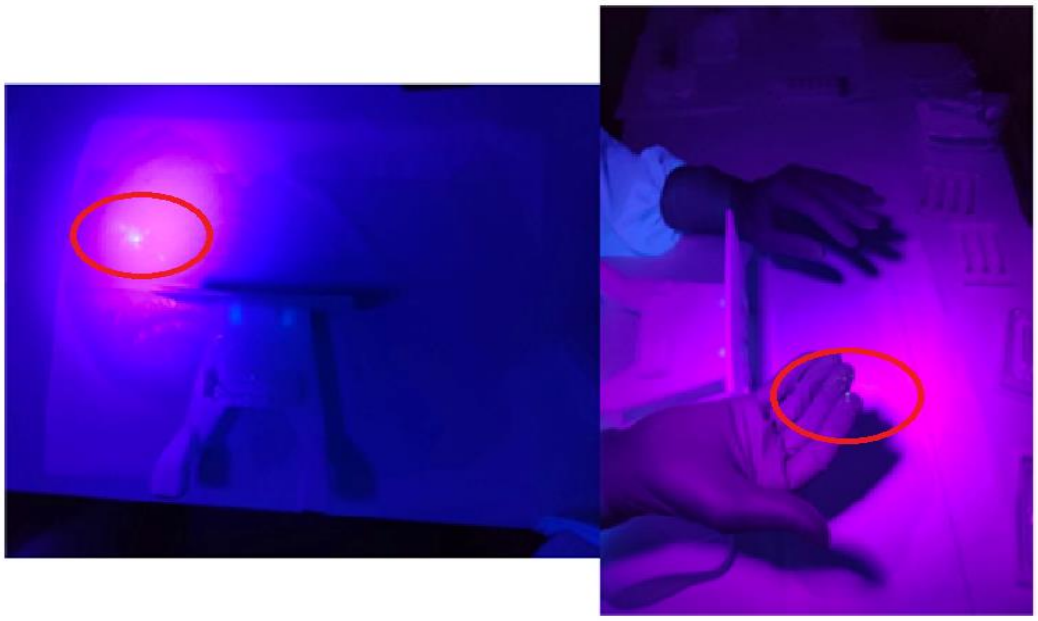


Figure 31 : Contaminations observées après vaporisation d'eau sur champ de production et gant stérile

▪ Au niveau du flacon (connectique du spike) ou encore de la prise d'air (Figure 32)

Figure 32 : Contaminations observées au niveau de l'embout proximal d'un spike et au sein d'une prise d'air

- Résultats des contaminations par opérateurs :

Les données quantitatives de l'ensemble de ces contaminations, observées lors des 14 sessions, sont présentées dans le tableau 25.

Tableau 25 : Résultats obtenus lors des tests de simulation à la fluorescéine

Opérateur	Nb de pts observés où conta non acceptable observée - Série A	Nb de pts observés où conta non acceptable observée - Série S	Nb préparation où conta non acceptable observée - Série A	Nb préparation où conta non acceptable observée - Série S	Scoring total obtenu - Série A	Scoring total obtenu - Série S	Expérience opérateur
1	1	0	1	0	5,5	2,5	Confirmé
2	1	5	1	3	5,5	13,5	Débutant
3	1	1	1	1	6	4,5	Débutant
4	2	1	2	1	9	4,5	Intermédiaire
5	0	2	0	2	2,5	6	Intermédiaire
6	2	1	2	1	9	5	Confirmé
7	1	3	1	2	5,5	9	Intermédiaire
8	0	8	0	4	2,5	20	Intermédiaire
9	0	3	0	2	2,5	5,5	Confirmé
10	3	5	3	2	9	13,5	Confirmé
11	2	2	2	2	8	6,5	Confirmé
12	1	3	1	2	4	8,5	Confirmé
13	1	5	1	3	4	14,5	Débutant
14	1	3	1	3	5	8,5	Débutant
Total	16	42	16	28	78	122	

- Interprétation statistique des contaminations lors des deux séries A et S :

Les résultats obtenus sont utilisés pour la réalisation de tests statistiques.
Nous avons recherché si la contamination observée était significativement différente sur les 2 séries de manipulation (série A pour aiguilles et série S pour spikes). Pour cela, des tests d'homogénéité ou tests d'indépendance du Chi² sont réalisés.

Un premier test a été réalisé sur le nombre total de points présentant une contamination non acceptable en fonction de la série (Tableau 26).

Tableau 26 : Tableau de contingence du Chi² pour le nombre de points où une contamination non acceptable a été observée

	Préparations avec aiguilles (série A)	Préparations sans aiguilles (série S)
Nb de pts où conta non acceptable observée	16 (29)	42 (29)
Nb de pts sans conta non acceptable observée	404 (391)	378 (391)

Les effectifs théoriques sont ≥ 5 ce qui vérifie les conditions de validité du test.
Le risque de première espèce α est défini à 5%.
La formulation des deux hypothèses est la suivante :

- Hypothèse nulle H0 : les deux variables « préparations avec aiguilles » et « nombre de points où contaminations non acceptables » sont indépendantes.
- Hypothèse alternative H1 : les deux variables « préparations avec aiguilles » et « nombre de points de contaminations non acceptables » sont dépendantes.

Les résultats du test donnent :
-P-value = 0.000668 avec α = 5%
-Chi² calculé en lien avec nos observations : Chi² c = 11.57
-Chi² théorique issu de la table : Chi² t = 3.84 avec 1 ddl

La valeur de « Chi² c » est supérieure à la valeur théorique « Chi² t ». Nous pouvons donc conclure que le choix de la méthode de manipulation avec aiguille ou spike a une influence significative sur le nombre de points où une contamination non acceptable est observée.

Un second test a été réalisé, comparant le taux de préparations contaminées fonction de la série (Tableau 27).

Tableau 27 : Tableau de contingence du Chi² pour le nombre de préparations où une contamination non acceptable a été observée

	Préparations avec aiguilles (série A)	Préparations sans aiguilles (série S)
Nb de préparations où conta non acceptable observée	16 (22)	28 (22)
Nb de préparations sans conta non acceptable observée	54 (48)	42 (48)

Les effectifs théoriques sont ≥ 5 ce qui vérifie les conditions de validité du test.
On formule nos deux hypothèses :

- Hypothèse nulle H0 : les deux variables « préparations avec aiguilles » et « nombre de préparations où contaminations non acceptables » sont indépendantes.
- Hypothèse alternative H1 : les deux variables « préparations avec aiguilles » et « nombre de préparations où contaminations non acceptables » sont dépendantes.

Les résultats du test sont les suivants :
-P-value = 0.0452 avec α=5%
-Chi² calculé en lien avec nos observations : Chi² c = 4.010
-Chi² théorique issu de la table : Chi² t = 3.84 avec 1 ddl

« Chi² c » est supérieur à « Chi² t ». Nous pouvons donc conclure que le choix de la méthode de manipulation avec aiguille ou spike a une influence significative sur le nombre de préparations pour lesquelles au moins une contamination non acceptable a été observée.

Les deux tracés de scoring des séries A (aiguilles) et S (spikes) sont représentés dans la Figure 33.

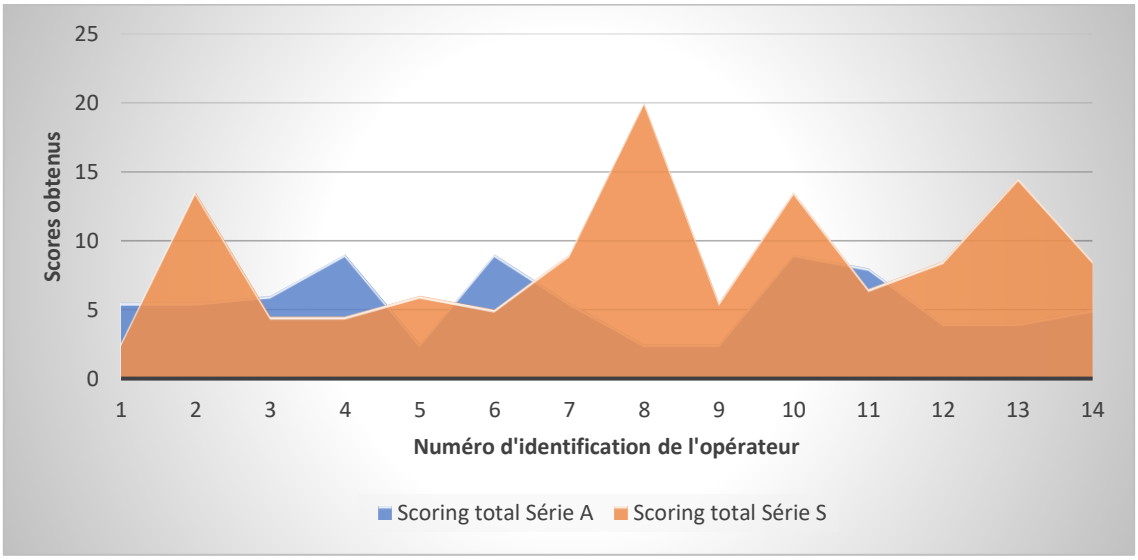


Figure 33 : Représentation graphique du score des opérateurs en fonction de la série de production réalisée lors des exercices de simulation

Les scores obtenus lors de la préparation de la série S, avec spikes, sont plus importants pour 9 des 14 opérateurs. On peut aussi relever sur ce tracé une certaine hétérogénéité des scoring avec 4 opérateurs ayant obtenu un score supérieur à 10 lors de la réalisation de la série S.

- Impact de l'expérience des opérateurs sur les contaminations observées ?

Les scores obtenus selon l'expérience des opérateurs ont été étudiés. Les résultats sont groupés pour les 3 expériences définies : débutant, intermédiaire et confirmé (Tableau 28).

	Nb de points de contamination non acceptable observés - Série A	Nb de points de contamination non acceptable observés - Série S	Total possible par classe	Nb prép avec contamination non acceptable observée -Série A	Nb prép avec contamination non acceptable observée -Série S	Total possible par classe	Total scoring Série A	Score moyen Série A	Total scoring Série S	Score moyen Série S	Score total Série S	Score moyen total
Débutant	4	14	120	4	10	20	20,5	5,13	41	10,25	61,5	15,38
Intermédiaire	3	14	120	3	9	20	19,5	4,88	39,5	9,88	59	14,75
Confirmé	9	14	180	9	9	30	38	6,33	41,5	6,92	79,5	13,25
Total	16	42	420	16	28	70	ND	5,57	ND	8,71	ND	14,29

Tableau 28 : Groupement des résultats en fonction de l'expérience de l'opérateur

Les résultats obtenus ne permettent pas la réalisation de tests statistiques car les conditions de validité ne sont pas vérifiées (effectifs théoriques < 5) et le score maximum total est infini (ND : Non Définissable).
Une représentation graphique en radar est alors réalisée (Figure 34).

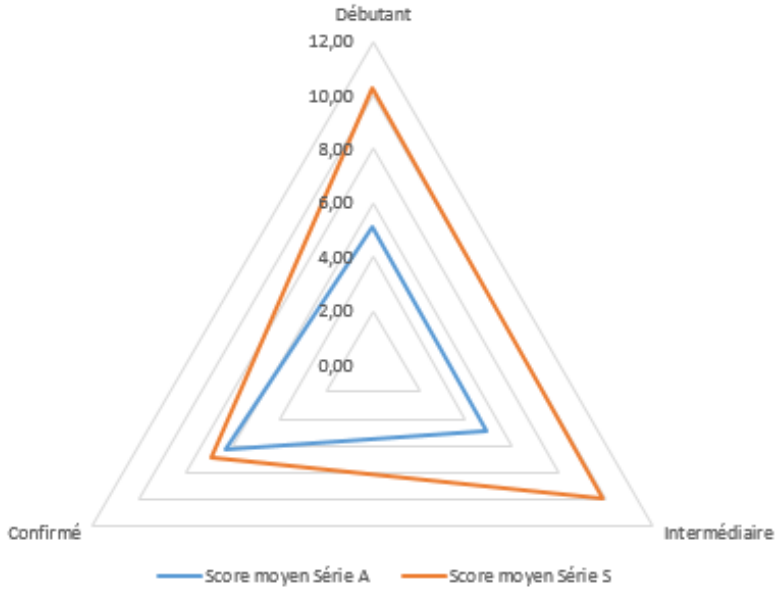


Figure 34 : Représentation graphique des scores obtenus lors des simulations en fonction de l'ancienneté des opérateurs

La représentation nous montre que les scores moyens obtenus lors de la réalisation de la série aiguille sont inférieurs à ceux obtenus lors de la réalisation de la série spike. Un écart entre les deux scores, issus des séries A et S, s'observe principalement pour les 2 classes d'opérateurs les moins expérimentés (< 3 ans). La disparité entre les deux scores est moindre pour les opérateurs réalisant des chimiothérapies depuis plus de 3 ans.

4. Discussion et perspectives

a. L'analyse SWOT

La méthode SWOT permet d'obtenir un parallèle entre la pratique actuelle, en déterminant ses forces et faiblesses, et les conséquences inhérentes au changement de pratique, avec ses opportunités et menaces.

Les impacts prévisionnels du déploiement de l'utilisation de spikes à l'ensemble de notre production ont été répertoriés. L'aérosolisation de principe actif, citée par l'équipe parmi les menaces, a déjà pu être illustrée dans la littérature avec de tels dispositifs (74). Une seconde menace, l'augmentation de la présence de résidus sur les conditionnements de préparations terminées, a été mise en évidence lors de la dernière campagne de prélèvements réalisée en 2022 (Annexe 5) où une contamination plus importante avait été retrouvée sur l'infuseur de 5-FU (environ 32 000 pg) par rapport aux prélèvements réalisés sur une poche de Cyclophosphamide (environ 90 pg) ou encore d'Epirubicine (aucune quantification). Cette menace peut être mise en lien avec deux autres menaces citées et observées plusieurs fois par mois lors de l'utilisation actuelle de spikes. En effet, les microgouttelettes mises en évidence au niveau de l'embout proximal des spikes ainsi que les gouttes perdues au niveau de l'embout distal ouvert de la seringue laissent supposer que des transferts de résidus cytotoxiques puissent alors s'observer sur les conditionnements des préparations terminées. La rupture de la collerette du spike, non prévue par le fournisseur, devra faire l'objet d'un litige qualité auprès du fournisseur. Cette menace a été citée par un membre du groupe de travail ayant observé à une reprise cette anomalie. Celle-ci est probablement en lien avec une mauvaise prise en main de l'ensemble flacon percuté par le spike et seringue au moment du prélèvement. La formation des opérateurs à la bonne utilisation des spikes devrait prévenir cette menace.

La constatation des difficultés pour prélever l'entièreté du volume de principe actif contenu dans le flacon est inhérente au dispositif et ne pourra pas faire l'objet d'action corrective. En dehors des données relatives aux volumes morts, fournis par les fournisseurs, aucune étude n'a évalué les pertes en principe actif au sein du flacon suite à l'utilisation de spikes.

Les menaces répertoriées à l'aide du SWOT ont donc permis d'identifier les impacts de ce changement de pratique. Pour les évaluer, une analyse d'impact à priori, inclue dans le processus de préparation des chimiothérapies, semble pertinente.

b. L'analyse d'impacts d'un changement de pratique

Les menaces identifiées par le changement de pratique de manipulation vers le spike ainsi que l'analyse de risque réalisée sur le système de contrôle vidéo Drugcam nous interroge sur l'impact d'un changement de pratique sur la contamination chimique environnementale.

L'analyse d'impact réalisée avec des scores de criticités corrigées issus de la supervision de la contamination chimique de l'année en cours (S) permet une évaluation au plus près des dernières observations. Deux phases du processus ont été classées avec un impact significatif sur la contamination chimique environnementale.

Un impact « gênant » est ressorti pour la phase d'approvisionnement et gestion des déchets. Ce résultat est en lien avec la cotation « i » puisque la balance bénéfice/risque, du fait d'une augmentation de la quantité de cytotoxique au sein des déchets avec les spikes, penche en faveur d'une poursuite de la méthode actuelle à l'aiguille. Comme déjà évoqué, aucune action corrective ne pourra être mise en place pour réduire les pertes de cytotoxiques au sein des flacons dans le cas où l'utilisation de spikes serait développée.

La phase stérilisation et manipulation est la plus impactée et présente un impact « bloquant ». Pour cette phase, les deux critères « i » et « S », issus à la fois, des impacts répertoriés par le SWOT, et de la supervision de contamination chimique, sont définis avec l'indice le plus élevé. Pour pouvoir faire diminuer cette cotation d'impact et ainsi envisager le changement de pratique sans dégrader le risque vis-à-vis de la contamination chimique, des mesures correctives doivent s'envisager. Un plan d'action avec audit et simulation de la pratique est mis en place pour approfondir l'évaluation des impacts et explorer ainsi les mesures correctives envisageables.

La cotation de l'analyse d'impact nous permet donc de réserver les investigations plus approfondies uniquement en cas d'impact majeur. Cela présente un réel intérêt car elles peuvent s'avérer chronophages.

c. L'étape d'audit et de simulation du changement de pratique

Le plan d'action mis en place dans le cadre du changement de pratique aiguille versus spike, pour la phase du processus stérilisation et manipulation a nécessité environ 3 heures pour l'analyse des 60 vidéos sur Drugcam, 15 heures pour la création et la préparation des

protocoles de simulation, et plus de 20 heures pour la réalisation des 14 sessions de simulation. Ce temps s'est avéré bénéfique pour rendre compte des menaces en lien avec l'utilisation de spikes lors de la phase de stérilisation et manipulation.

Sur l'ensemble des préparateurs habilités en pharmacotechnie, 80% ont réalisé les tests de simulation ce qui nous permet d'obtenir un bon panel au sein de l'équipe. L'échantillon de 14 opérateurs, petit échantillon lorsque l'on se place dans un cadre statistique, a tout de même permis de conclure sur une majoration significative de la contamination chimique lors de l'utilisation de spikes. Le déploiement de l'utilisation des spikes actuellement référencés, utilisés avec des pratiques similaires à celles décrites lors de la simulation, n'est donc pas souhaitable pour la préparation de l'ensemble des chimiothérapies.

L'interprétation des résultats de la simulation doit prendre en considération la présence de biais.
L'évaluateur se trouve systématiquement présent au côté de l'opérateur pendant la manipulation.
La solution de fluorescéine utilisée est colorée, contrairement à la majorité des principes actifs manipulés. Cette coloration impacte sur les transferts de contamination. D'ailleurs lors de la réalisation des séries, aucun transfert de contamination, notamment par le manuportage, n'a pu être mis en évidence contrairement aux observations décrites lors de la supervision.
Les tests sont réalisés sur un temps dédié, en dehors de la ZAC du fait d'une nécessité de gérer la luminosité, modifiant les contraintes liées au flux de production et à l'atmosphère de travail.
Ces trois constats peuvent laisser penser que l'attention portée lors de la manipulation est plus importante.
Ensuite, les simulations sont réalisées sur paillasse et avec un simple gantage. Les contaminations révélées sont donc possiblement plus faibles, du fait d'une meilleure dextérité et liberté de mouvements, que lors de manipulations sous isolateur.
L'interprétation statistique comparative n'est pour autant pas remise en cause car les biais observés s'appliquent aux deux séries aiguilles et spikes.

Des mesures correctives, nécessaires pour limiter cet impact, et envisager le déploiement de l'utilisation de spikes, ont pu être proposées suite aux menaces qui ont été soulignées.

Tout d'abord, l'audit de pratique a montré que des dérives dans l'utilisation des compresses s'observaient lors de préparations aux spikes avec des anomalies dans 20% des prélèvements étudiés et dans 90% des injections. Un rappel des bonnes pratiques auprès de l'ensemble des préparateurs, à appliquer de façon systématique, est donc une première mesure permettant de réduire cet impact.

Ensuite, la simulation du changement nous a confirmé la présence de contaminations au niveau de la connectique luer-lock des poches Freeflex+®. Dans le cas d'un référencement,

l'ajout de caches d'inviolabilité sur cette connectique pourrait alors s'avérer nécessaire pour limiter l'exposition aux cytotoxiques.
La présence de microgouttelettes, sur l'embout proximal des spikes, est, elle aussi, mise en évidence augmentant le risque de transferts de contamination chimique. Un essuyage avec une compresse, de l'embout du spike, doit être prévu et réalisé, après chaque déconnexion d'une seringue.
Ces observations, tout comme les pertes de gouttes de principe actif, observées lors de l'utilisation de seringues à embout ouverts, nous confortent dans l'idée qu'il existe un lien entre le procédé de production actuel des infuseurs de 5-FU et la forte prédominance de cette molécule, mise en évidence lors de la supervision de la contamination chimique environnementale.

Pour limiter les menaces observées pour la phase de stérilisation et manipulation, l'utilisation de dispositifs rendant le système « clos », à la place du spike utilisé lors de la simulation, serait souhaitable.
L'utilisation parallèle à notre dispositif Smartsite® (139) d'une seringue avec embout mâle fermé (Texium®) (140) permet, d'après le laboratoire, l'obtention d'un système dit clos.

Une réserve reste présente quant à l'utilisation des « systèmes clos » car cette appellation est très souvent utilisée par les fournisseurs sans que le terme ne soit explicitement décrit et de grandes disparités s'observent entre les dispositifs pour ce qui est du confinement chimique. D'après la définition de la NIOSH, il s'agit d'un « dispositif qui interdit mécaniquement le transfert de contaminants environnementaux dans le système et la fuite sous forme de gouttes ou vapeurs à l'extérieur du système » (7). Cependant, l'absence de normes universelles pour l'évaluation des leurs performances rend le terme discutable. Certains fournisseurs de matériel affirment, par exemple, que leurs dispositifs sont fermés malgré la mise en évidence d'aérosols, de vapeurs et de gouttes (141). Pour faire face à cela, aux Etats-Unis, la FDA a créé le code dit « ONB » qui répertorient les dispositifs admis comme CSTD (142). A titre indicatif, 10 références, venant de différents fournisseurs, y sont répertoriées (Tableau 29).

Tableau 29 : Liste des CSTD validés par la NIOSH (142)

Laboratoires exécutants	Dispositifs admis CSTD par la FDA
BBraun	OnGuard ®
BD	PhaSeal ®
Corvida Medical	Halo ®
Epic Medical	ProSeal ®
Equashield	Equashield ®
ICU Medical	ChemoClave ®
JMS	Neoshield ®
Simplivia	Chemfort ®
Teva	Tevadaptor ®
Yukon Medical	Arisure ®

Au sein même des dispositifs présents dans cette liste, de nombreuses disparités sont observées dans la littérature. Le dispositif Phaseal (143) est le plus étudié à l'heure actuelle (144). Le système Phaseal a pu montrer son efficacité et sa supériorité, vis-à-vis d'autres CSTD, sur la réduction de la contamination (145)(146)(147)(148)(149). L'efficacité des CSTD sur la réduction de la contamination chimique est donc le plus souvent significative, mais dispositif dépendant, et ne permet pas pour autant de l'éliminer totalement (69)(150).

Parallèlement à tout cela, l'impact économique relatif à la mise en place de tels dispositifs, même s'il n'est pas l'objet de ce travail, serait conséquent (151)(152)(153). Par exemple, dans notre cas, l'utilisation d'une seringue à luer mâle fermé (Texium®) présente un cout 10 fois plus important que l'utilisation d'une seringue luer-lock classique. Une étude médico-économique pourra être réalisée pour confirmer ou non l'utilisation de ce dispositif.

Différents changements envisagés devraient faire l'objet de cette même démarche qualité d'analyse d'impact à priori d'un changement de pratique sur la contamination chimique cytotoxique environnementale :

- achat de pompes péristaltiques,
- mise en place d'un outil de traçabilité du circuit des chimiothérapies (C-log).

La même démarche d'analyse d'impact à priori pourra aussi être utilisée au sein d'autres établissements permettant également l'apport de remarques d'autres collaborateurs pour la mise en place éventuelle de correctifs. Une telle analyse pourrait également être utilisée dans un autre contexte que la contamination chimique cytotoxique environnementale.

Discussion et conclusion générale :

Le rapport « Preventing occupational exposure to cytotoxic and other hazardous drugs » du parlement européen, a rappelé en 2016 que l'UE et les Etats membres devraient accorder une plus grande attention politique aux expositions chimiques lors d'activités en lien avec des médicaments cytotoxiques. D'après ce rapport, la commission devrait élaborer des lignes directrices de base sur la surveillance régulière de l'exposition des travailleurs (7). L'avis de l'ANSES de 2021 confirme cette volonté d'avoir un suivi régulier et ajoute celle de mutualiser les mesures de prévention et de bonnes pratiques sous forme de guidelines nationales voire européennes (4). Malgré cela, le cadre législatif n'impose jusqu'alors aucune norme réglementaire de suivi d'exposition au risque chimique cytotoxique.

A l'UCPC du CHD Vendée, la bio-métrologie urinaire, réalisée par le passé, n'a pas mis en évidence de contamination du personnel. Ce suivi est un bon marqueur mais ne permet pas d'évaluer, par exemple, l'efficacité de mesures correctives mises en place pour limiter au maximum l'exposition du personnel. Pour cela, un suivi de la contamination chimique régulier, via des études métrologiques de surfaces, a été inclus au sein d'une démarche continue de management de la qualité. La supervision, ainsi orchestrée, doit permettre de vérifier l'absence de dégradation de la contamination chimique environnementale synonyme d'exposition professionnelle plus marquée.

Le développement d'une analyse de risque à priori, couplée à une analyse d'impact d'un changement de pratique, nous a permis, et nous permettra dans le futur, d'anticiper et de maitriser les impacts sur la contamination chimique environnementale. La séquence méthodologique décrite a pour objectif d'aider à la prise de décision sur la pertinence d'un changement de pratique. Elle permet également d'objectiver, en graduant des investigations complémentaires, la nécessite de mesures d'adaptation en amont d'un changement de pratique.

Dans le cadre de ce travail, l'étude de supervision et de pilotage de changements de pratiques a volontairement été axée sur l'environnement de production strict. Poursuivre la démarche sur l'ensemble du processus avec la phase d'administration au sein des services de soins pourrait constituer une prochaine réflexion. Des mesures ont déjà pu être prises pour limiter les risques de propagation cytotoxique au sein des services de soins. C'est par exemple le cas avec la mise en place des arbres à chimio, en 2019, qui aident à réduire l'exposition des infirmiers et aides-soignants avec un rinçage systématique de la ligne de perfusion et l'absence de déconnexion des tubulures en fin de cure (154). Depuis cette mise en place, l'impact sur l'exposition chimique du personnel n'a pas été analysé.

De plus en plus de recommandations ont été publiées au cours des dernières années pour carder le risque chimique cytotoxique. Dans la nouvelle édition du guide de la SFPO, incluant les ressources pour les unités de plus de 40 000 préparations par an, on retrouve une nouvelle recommandation (N°25) stipulant « qu'il est souhaitable de mettre en place un suivi longitudinal des contaminations chimiques de surface, de préférence annuel, sur les mêmes points et la ou les molécule(s) traceuse(s) ». Les prélèvements sont à réaliser, à minima, au niveau des locaux et équipements (incluant ceux nécessaires au contrôle) (155). Il serait intéressant de pouvoir centraliser et comparer les données entre différentes UCPC pour pouvoir se situer quant à la contamination chimique dans les unités de production. Ce benchmarking permettrait également un échange des pratiques et des actions correctives mises en œuvre pour limiter l'exposition chimique du personnel.

Annexe 1 : Protocole d'essuyage de surfaces pour la recherche de médicaments anticancéreux - CHU Hôpitaux de Bordeaux utilisé lors des campagnes de 2019 et 2022

CHU Hôpitaux de Bordeaux

PROTOCOLE D'ESSUYAGE DE SURFACES
Pour la recherche de médicaments anticancéreux

Description du kit pour 5 prélèvements surfaciques :

Contient 3 éléments :

- 1 Protocole d'essuyage des surfaces
- 1 Enveloppe contenant
  - 1 questionnaire général de description des activités du service
  - 5 feuilles de traçabilité du prélèvement
  - 5 patrons d'essuyage jetables (délimitation d'une zone d'essuyage standardisée de 10 cm^2)
- 1 sac contenant les autres articles nécessaires pour 5 prélèvements :
  - 1 paquet de 5 compresses 5x5cm (1 compresse par prélèvement)
  - 5 tubes de 15mL contenant chacun un embout conique en plastique (Attention : embout à laisser obligatoirement dans le tube)
  - 5 étiquettes pour identifier les tubes de 15 mL
  - 5 pinces plastiques à usage unique
  - 5 paires de gants en nitrile
  - 1 flacon de solution d'essuyage (=1,5mL) +/- un support
  - 5 pipettes jetables de 0.5mL
  - 5 pochettes de transport à -20°C /18°C

Etape préparatoire pour une série de prélèvements :

- Remplir le questionnaire général de description des activités du service (*1 questionnaire par service étudié, questionnaire valable pour toute votre série de prélèvement pour ce service*).

- Déterminer les pièces puis les zones d'intérêt pour l'échantillonnage, correspondant aux pratiques en cours sur le site (circuit du médicament, du patient, de ses excrétats, des déchets, zones de contamination manuportée …)

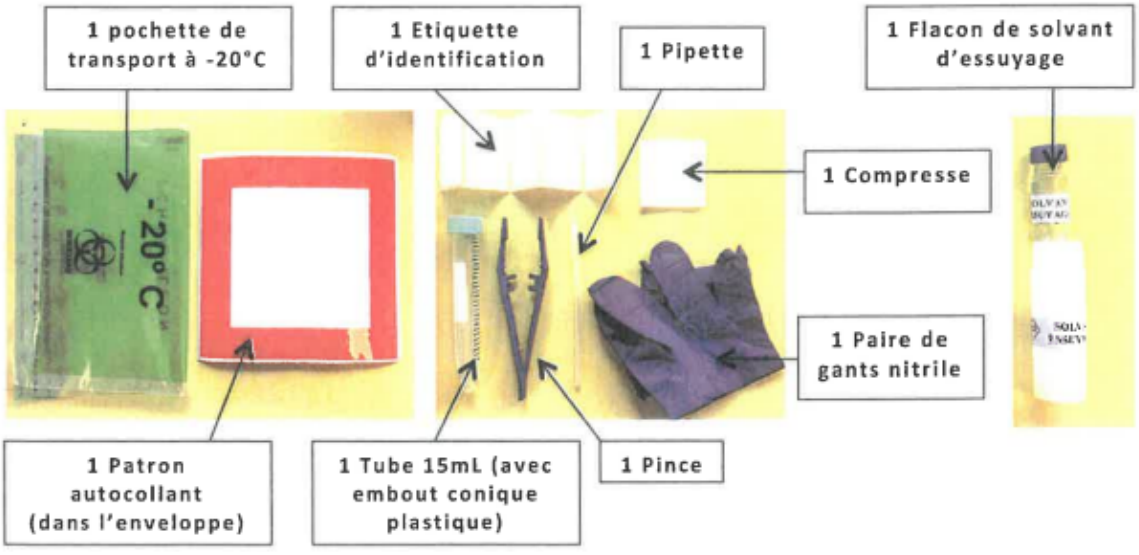
- Il est recommandé de vous aider d'un plan de masse pour numéroter vos échantillons.

- Si vous souhaitez assurer une reproductibilité de la mesure dans le cadre d'un monitoring, il est conseillé de prendre en photo une vue d'ensemble de la surface analysée.

Puis, pour chaque prélèvement :

ETAPE 1 : Sortir le matériel à usage unique nécessaire pour un essuyage (Cf. photo ci-dessous).

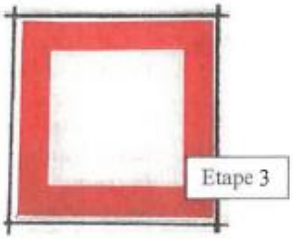
Attention : Le flacon de solvant d'essuyage vous servira pour toute votre série de prélèvements !



ETAPE 2 : Revêtir les équipements de protection individuelle (blouse [non fournie] et gants en nitrile). Ne toucher aucune surface contaminée avec les gants.

ETAPE 3 :

- *Surface plane* : Coller le patron jetable sur la surface (ex : plan de travail, sol, hotte, isolateur...)
- *Surface non plane* : Essuyer toute la surface (ex : souris d'ordinateur, poignée de porte, clavier...) Ne pas utiliser le patron et préciser sur la feuille de traçabilité.


Etape 3

ETAPE 4 : Ouvrir le flacon de solvant d'essuyage

ETAPE 5 : À l'aide de la pince jetable, saisir la compresse aux extrémités comme indiquées sur la photo.

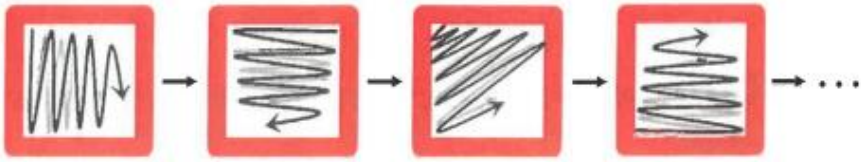
Etape 5

ETAPE 6 : À l'aide de la pipette jetable, humidifier la compresse avec 3 gouttes de solvant d'essuyage.

Etape 6

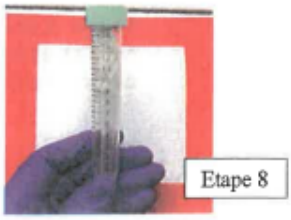
ETAPE 7 : Essuyer la totalité de la surface à l'intérieur du patron jetable (carré rouge) sans déborder sur le cadre.

- De gauche à droite puis de haut en bas ... etc en exerçant une pression suffisante pour récupérer les molécules. Continuer jusqu'à ce que la surface ne soit plus humide.



ETAPE 8 :

- Insérer la compresse dans le tube de 15mL et le fermer.
  - Attention : Laisser l'embout conique à l'intérieur du tube
- Identifier au stylo bille le tube à l'aide de l'étiquette fournie.
- Noter sur la feuille de traçabilité du prélèvement les informations suivantes :
  - Date / Heure de prélèvement
  - Numéro d'identification
  - Type de surface
  - Matériau


Etape 8

ETAPE 9 : Placer le tube avec sa feuille de traçabilité dans la pochette de transport et la conserver à -20°C durant son stockage et son transport jusqu'au laboratoire (possibilité d'une conservation de courte durée, < 48H à +4°C).

ETAPE 10 : Jeter le patron, les gants, la pipette jetable et la pince jetable dans un container DASRI.

ETAPE 11 : Pour un nouveau prélèvement, reprendre la procédure à l'étape 2.

Annexe 2 : Procédure « Prélèvements surfaciques pour la recherche de MAC – Sous-traitance Bordeaux/Limoges »

	CHD Vendée	Prélèvements surfaciques pour la recherche de Médicaments Anti Cancéreux (MAC)	Sous-traitance avec CHU de Bordeaux et CHU de Limoges
	Version A		
	Page 1/2		

A- Objectif :

Etude métrologique de la contamination chimique cytotoxique au sein de l'Unité de Reconstitution des Chimiothérapies. Ainsi un suivi de l'exposition professionnelle pour l'ensemble des processus ; stockage, nettoyage, gestion des déchets, analyse pharmaceutique, préparation, libération et dispensation aux services de soins ; sera permis. Les objectifs sont multiples :

-détecter des sources environnementales contaminées,

-visualiser l'impact du manuportage,

-avoir une visibilité sur l'efficacité des décontaminations réalisées

-soumettre des axes d'amélioration.

B- Description des activités du service en lien avec la contamination :

Service : Unité de Reconstitution des Chimiothérapies (URC)

Mesures de protection collective :

- production des chimiothérapies en isolateur (enceinte confinée en surpression)
- essuyage des flacons des médicaments avant l'entrée en ZAC après retrait du Flip-Off à l'eau PPI
- suremballage ZIP de l'ensemble des préparations de chimiothérapies avant sortie de l'isolateur
- connexion et purge de la tubulure avec le solvant seul au sein de l'isolateur
- connexion type « arbre à chimio » pour les services de soins
- décontamination des plateaux et glacières nécessaires à l'acheminement des traitements jusqu'aux services de soins avec lingettes détergent/désinfectant Septalkan® à leur retour.

C- Matériel et méthode :

-Temporalité :

L'avancée dans la production journalière et hebdomadaire, la date de stérilisation générale et la rotation d'utilisation des isolateurs est à prendre en compte. Prélèvement une journée donnée où la production est « habituelle » sans modifier les pratiques, de préférence en fin de semaine. Pour les zones nettoyées quotidiennement les prélèvements seront réalisés préférentiellement l'après-midi pour voir s'il existe une accumulation de contamination au fil de la journée. Situation de « worst case » pour rechercher si effet cumulatif et rémanent de la contamination chimique.

La version électronique fait foi

-Prélèvements réalisés en binôme (interne ou pharmacien avec un préparateur) par essuyage :

· s'équiper des **EPI** (Equipements de Protection Individuels : charlotte, gants nitriles, sabot propre ou sur chaussures, masque chirurgical). Veillez à ne pas toucher de surfaces contaminées avec les gants avant prélèvements.

· délimiter une zone si surface plane (10cm² en utilisant le **patron**). Dans le cas contraire la surface totale de l'objet choisi sera essuyée.

· saisir une **compresse stérile** en regroupant deux extrémités opposées à l'aide d'une **pince** jetable.

· humidifier la compresse avec le solvant d'essuyage choisi :

◦ 3 gouttes du **solvant spécifique** sur compresse 5*5 pour la sous-traitance avec Bordeaux (kit fourni)

◦ environ 3mL d'**EPPI** sur compresse 7.5*7.5 pour la sous-traitance avec Limoges.

· essuyer la surface de gauche à droite et de haut en bas, ect, en exerçant une pression suffisante pour récupérer les molécules.

· insérer la compresse dans le **tube conique** :

◦ rouge : sous-traitance Bordeaux, embout conique plastique à maintenir à l'intérieur ;

◦ bleu : sous-traitance Limoges.

· identifier le prélèvement en apposant l'**étiquette** préalablement libellée, remplir la feuille de traçabilité et le stocker dans les conditions requises :

◦ congélateur - 20°C pour Bordeaux ; ◦ réfrigérateur +2 _ +8°C pour Limoges.

-Sous-traitance de la partie analytique :

-Laboratoire pharmaco-toxicologie CHU de Bordeaux (Dr Canal-Raffin)

Dosage UHPLC-MS/MS (chromatographie en phase liquide avec spectrométrie de masse en tandem) de 14 molécules : Cyclophosphamide, Cytarabine, Dacarbazine, Daunorubicine, Doxorubicine, Epirubicine, Etoposide, 5-FU, Gemcitabine, Ifosfamide, Méthotrexate, Paclitaxel, Pemetrexed et Vincristine.

Stockage et transport à - 20°C.

-Laboratoire pharmaco, toxicologie et vigilance, CHU de Limoges (Dr El Balkhi)

Dosage ICP-MS (Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif) des sels de platine : Carboplatine, Cisplatine et Oxaliplatine.

Stockage et transport +4°C.

D- Zones de prélèvements / échantillonnage (25 points) :

Points définis suite à la cartographie des risques avec la réflexion pluridisciplinaire à partir de la méthode des 5M → voir « Annexe zones prélèvements surfaciques – Excel ».

NB : Les prélèvements réalisés à l'intérieur de l'isolateur rompent la stérilé donc sortir le matériel stérile en amont. Un nettoyage complet et une stérilisation générale sont à prévoir à posteriori.

La version électronique fait foi

Annexe 3 : Tableaux récapitulatifs des points de prélèvements choisis en chacune des sous-étapes du processus

- 4 points de prélèvement pour la sous-étape du processus « Approvisionnement, décartonnage, décontamination et gestion des déchets »

Zone de prélèvement :	Type de surface	Matériau surface	Utilisation patron	Prélèvement après nettoyage	N°	Adressage
Paillasse de transfert aide de pharmacie	Matériaux durs	Paillasse Villard	OUI	NON	1B	Bordeaux
Paillasse de transfert aide de pharmacie			OUI	NON	1L	Limoges
Poignée porte côté ZAC du SAS de décontamination (dessus, dessous)	Métaux	Inox	NON	NON	2B	Bordeaux
Poignée porte vers ZAC côté SAS de décontamination (dessus, dessous)			NON	NON	2L	Limoges
Flip off après retrait **avant déconta** flacon (5-FU)	Plastique	PVC	NON	NON	3B	Bordeaux
Flip off après retrait après déconta flacon (5-FU)			NON	OUI	4B	Bordeaux
Flip off après retrait avant **déconta** flacon (Cisplatine)			NON	NON	3L	Limoges
Flip off après retrait après déconta flacon (Cisplatine)			NON	OUI	4L	Limoges

- 3 points de prélèvement pour la sous-étape du processus « Stockage ZAC, préparation des plateaux »

Zone de prélèvement :	Type de surface	Matériau surface	Utilisation patron	Prélèvement après nettoyage	N°	Adressage
Bac de stockage des flacons de Cyclophosphamide	Plastique	PVC	OUI	NON	5B	Bordeaux
Bac de stockage des flacons de Cisplatine			OUI	NON	5L	Limoges
Bac de stockage des flacons d'Oxaliplatine			OUI	NON	6L	Limoges
Poignée + écran G SAS de chargement **ext isolateur**	Multiple	Multiple	NON	NON	6B	Bordeaux
Poignée + écran D SAS de chargement ext isolateur			NON	NON	7L	Limoges
Agitateur PHARMASHAKER® post reconstitution flacons de cyclophosphamide			OUI	NON	13B	Bordeaux

- 7 points de prélèvement pour la sous-étape du processus « Stérilisation et manipulation au sein de l'enceinte »

Zone de prélèvement :	Type de surface	Matériau surface	Utilisation patron	Prélèvement après nettoyage	N°	Adressage
Gant néoprène poste D	Plastique	Néoprène	NON	NON	14B	Bordeaux
Gant néoprène poste G			NON	NON	14L	Limoges
Manchette poste D	Textile plastifié	Textile plastifié	NON	NON	15B	Bordeaux
Manchette poste G			NON	NON	15L	Limoges
Support de présentation DrugCam poste D	Plastique	PVC	NON	NON	16B	Bordeaux
Support de présentation DrugCam poste G			NON	NON	16L	Limoges
Souris ordinateur DrugCam poste D			NON	NON	17B	Bordeaux
Souris ordinateur DrugCam poste G			NON	NON	17L	Limoges
Gant stérile latex préparateur après préparation d'un SAS		Latex	NON	NON	18B	Bordeaux
Gant stérile latex préparateur après préparation d'un SAS			NON	NON	18L	Limoges
Plan de travail sous champ stérile après préparation d'un SAS	Matériaux durs	Verre	OUI	NON	19B	Bordeaux
Plan de travail sous champ stérile après préparation d'un SAS			OUI	NON	19L	Limoges
Bannette reliquats restant dans l'isolateur	Plastique	PVC	OUI	NON	20B	Bordeaux
Bannette reliquats restant dans l'isolateur			OUI	NON	20L	Limoges

- 5 points de prélèvement pour la sous-étape du processus « Analyse et validation pharmaceutique, contrôle libératoire et dispensation pharmaceutique »

Zone de prélèvement :	Type de surface	Matériau surface	Utilisation patron	Prélèvement après nettoyage	N°	Adressage
Goulotte de sortie isolateur poste D	Matériaux durs	Poly carbonate	OUI	NON	21B	Bordeaux
Goulotte de sortie isolateur poste G			OUI	NON	21L	Limoges
Paillasse zone de libération des poches après retrait du champ absorbant semi perméable de protection		Paillasse Villard	OUI	NON	7B	Bordeaux
Paillasse zone de libération des poches après retrait du champ absorbant semi perméable de protection			OUI	NON	8L	Limoges
Souris et clavier ordinateur pharmacien **libération**	Plastique	PVC	NON	NON	10B	Bordeaux
Souris et clavier ordinateur pharmacien validation			NON	NON	11L	Limoges
Téléphone pharmacien (recto/verso)	Multiple	Multiple	NON	NON	11B	Bordeaux
Téléphone aide de pharmacie (recto/verso)			NON	NON	12L	Limoges
Gant nitrile droit pharmacien avant pause	Plastique	Nitrile	NON	NON	12B	Bordeaux
Gant nitrile gauche pharmacien avant pause			NON	NON	13L	Limoges

- 6 points de prélèvement pour la sous-étape du processus « Colisage de la préparation terminée et envoi pour acheminement vers services de soins et sites extérieurs »

Zone de prélèvement :	Type de surface	Matériau surface	Utilisation patron	Prélèvement après nettoyage	N°	Adressage
Poche MAC Cyclophosphamide	Plastique	Polyoléfine	NON	NON	22B	Bordeaux
Infuseur Baxter Fluorouracile		PVC	NON	NON	23B	Bordeaux
Seringue Epirubicine			NON	NON	24B	Bordeaux
Poche Oxaliplatine Duoperf		Polyoléfine	NON	NON	22L	Limoges
Poche Oxaliplatine Duoperf			NON	NON	23L	Limoges
Poche Carboplatine Duoperf			NON	NON	24L	Limoges
Sachet suremballage "zippé" contenant poche de Cyclophosphamide	ND	ND	NON	NON	25B	Bordeaux
Sachet suremballage "zippé" contenant poche d'Oxaliplatine			NON	NON	25L	Limoges
Plateau bleu de livraison des MAC au retour après décontamination	Plastique	PVC	OUI	OUI	8B	Bordeaux
Plateau bleu de livraison des MAC au retour après décontamination			OUI	OUI	9L	Limoges
Kalibox® ambiant d'acheminement des poches HLM après décontamination		Multiple	NON	OUI	9B	Bordeaux
Kalibox® ambiant d'acheminement des poches HLM après décontamination			NON	OUI	10L	Limoges

CHU Hôpitaux de Bordeaux

Service de Pharmacologie clinique – Laboratoire de Pharmaco-Toxicologie

Dr M Canal Raffin
Pellegrin – Pôle Biologie et Pathologie du CHU de Bordeaux
Plateau Technique 2° étage – Bâtiment Tripode – Place Amélie Raba-Léon
33076 Bordeaux CEDEX
Tél. Secrétariat : 05 56 79 59 91 – FAX : 05 56 79 47 95

Résultats des prélevements surfaciques Recherches et Dosages de médicaments anticancéreux par UHPLC-MS/MS

Hôpital : La-Roche-Sur-Yon — **Service : Oncologie & Pharmacie**

Molécules recherchées	Limite de quantification Basse (pg/compresse)	Limite de quantification Haute (pg/compresse)	Molécule Manipulée ?	Nom d'échantillon: PHAR SALLE 11	PHAR SALLE 12	PHAR SALLE1	PHAR SALLE2	PHAR SALLE 3	PHAR SALLE 4	PHAR SALLE 5	PHAR SALLE 6	PHAR SALLE 7	PHAR SALLE 8	PHAR SALLE 9	PHAR SALLE 10
Méthotrexate	2,5	100	OUI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gemcitabine	5	100	OUI	16978,6	23,6	382,1	Traces	-	61,3	82,5	-	-	20,9	9,1	Traces
Ifosfamide	5	100	OUI	-	-	-	-	-	-	Traces	-	-	-	5,5	-
Cyclophosphamide	5	100	OUI	4098,8	47,6	9,4	199,0	216,8	8,3	5,2	21,3	-	11,2	229,8	35,9
Doxorubicine	5	50	OUI	-	-	21,6	-	-	32,3	-	-	-	-	-	-
Daunorubicine	10	100		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Etoposide	10	200	OUI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Epirubicine	10	100	OUI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	34,0	-	-
Paclitaxel	50	500	OUI	83,2	-	-	199,3	88,2	-	151,1	-	73,0	-	-	68,6
Vincristine	50	500	OUI	-	-	-	65,7	-	-	-	-	-	-	-	-
Cytarabine	100	5000	OUI	-	-	-	105,9	105,5	-	-	-	-	109,4	123,9	-
Mitomycine	100	1000	OUI	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché
5 FU	100	5000	OUI	225,7	-	2681,9	250,5	525,9	581,0	-	-	-	-	518,3	-
Dacarbazine	500	5000	OUI	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché
Pemetrexed	500	5000	OUI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			Quantitée totale (pg/compresse)	21386,3	71,2	3095,0	820,4	936,4	682,9	238,8	21,3	73,0	175,5	886,6	104,5
			Nombre de Molécules	4	2	4	6	4	4	4	1	1	4	5	3

Caractéristiques du prélèvement														
Surface essuyée	Type	paillasse	clavier+ souris	poches de chimiothérapie	poches de chimiothérapie	sur emballage poche de chimiothérapie	sur emballage poche de chimiothérapie	bac de stockage	Etagere	paillasse	telephone	telephone	Plateau
	Materiaux	paillasse vilar	PVC	?	?	?	?	PVC	PVC	paillasse vilar	PVC	PVC	PVC
	Essuyage après nettoyage de la surface ?	non	non	non	non	non	non	non	non	non	non	non	oui
	Date	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19
	Heure	14h50	14h40	14h30	14h40	14h35	14h25	14h05	14h06	15h35	15h40	15h00	14h45

Légende (pg/cp)
- <LOQ
Traces
2,5-10
10-100
100-1 000
1 000-10 000
10 000-100 000 *
100 000-1 000 000 *
>1 000 000 *

* Résultat semi-quantitatif car la valeur est supérieure à la limite de quantification haute
(1pg = $1x10^{-12}$ g)

Commentaire :

Date : 12/07/19

Signature :

Docteur Mireille Canal Raffin
Laboratoire de Pharmacologie
Clinique et de Toxicologie
CHU de Bordeaux
Place Amélie Raba Léon
33076 Bordeaux Cedex

Annexe 4 : Tableaux des résultats campagne 2019 fournis par le laboratoire de Pharmaco-Toxicologie du CHU de Bordeaux

CHU Hôpitaux de Bordeaux

Service de Pharmacologie clinique – Laboratoire de Pharmaco-Toxicologie

Dr M Canal Raffin
Pellegrin – Pôle Biologie et Pathologie du CHU de Bordeaux
Plateau Technique 2e étage – Bâtiment Tripode – Place Amélie Raba-Léon
33076 Bordeaux CEDEX
Tél. Secrétariat : 05 56 79 59 91 – FAX : 05 56 79 47 95

Résultats des prélevements surfaciques Recherches et Dosages de médicaments anticancéreux par UHPLC-MS/MS

Hôpital : La-Roche-Sur-Yon

Service : Gastro-Entrologie et Pharmacie

				Nom d'échantillon												
Molécules recherchées	Limite de quantification Basse (pg/compresse)	Limite de quantification Haute (pg/compresse)	Molécule Manipulée ?	PHAR SAS1	PHAR SAS2	PHAR SAS3	PHAR SAS4	PHAR SAS5	PHAR SAS6	PHAR SAS7	PHAR SAS8	PHAR SAS9	PHAR ISO 2	PHAR ISO 3	PHAR ISO 4	PHAR ISO 5
Méthotrexate	2,5	100	OUI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	448,1	6,6	-	8,2
Gemcitabine	5	100	OUI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	99,3	267,1	-	41,6
Ifosfamide	5	100	OUI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cyclophosphamide	5	100	OUI	5,1	64,5	Traces	-	-	-	11,7	5,2	9,3	11264,1	697,0	88,6	1389,2
Doxorubicine	5	50	OUI	-	-	-	-	-	-	-	5,1	-	37,1	7,4	5,5	5,5
Deunorubicine	10	100		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Etoposide	10	200	OUI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3426,7	120,1	-	22,0
Epirubicine	10	100	OUI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Paclitaxel	50	500	OUI	-	-	-	141,8	161,4	-	-	-	58,7	116,2	60,1	314,8	523,9
Vincristine	50	500	OUI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cytarabine	100	5000	OUI	-	-	121,3	-	-	-	Traces	Traces	186,0	Traces	104,3	159,7	145,4
Mitomycine	100	1000	OUI	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché
5 FU	100	5000	OUI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	126308,9	-	-	3194,8
Dacarbazine	500	5000	OUI	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché	Non recherché
Pemetrexed	500	5000	OUI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			Quantitee totale (pg/compresse)	5,1	64,5	121,3	141,8	161,4	0,0	11,7	10,3	254,0	141700,4	1262,6	568,6	5330,5
			Nombre de Molécules détectées	1	1	2	1	1	0	2	3	3	8	7	4	8

Caractéristiques du prélèvement														
Surface essuyée	Type	Paillasse	Poignée de porte	Poignée de porte	FLIPP OFF	FLIPP OFF	Interrupteur	Interphone	Interphone	Plateau	Gants	Manchette	Isolateur Poignée de porte	Isolateur Goulotte
	Materiaux	paillasse vilar	Inox	Inox	PVC	PVC	PVC	Inox	Inox	PVC	Néoprène	Textile Plastifié	PVC	Polycarbonate
Essuyage après nettoyage de la surface ?		non	oui	oui	non	non	oui	non	oui	non	non	non	non	non
Date		26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19	26/03/19
Heure		15h05	15h45	15h30	15h00	15H10	16H00	16H10	16H00	16H05	14H40	14H55	14H50	?

Légende (pg/compresse)
- <LOQ
Traces
2,5-10
10-100
100-1 000
1 000-10 000 *
10 000-100 000 *
100 000-1 000 000 *
>1 000 000 *

Commentaire :

Date : 12/07/19

Signature :

Docteur Mireille Canal Raffin
Laboratoire de Pharmacologie
Clinique et de Toxicologie
CHU de Bordeaux
Place Amélie Raba Léon
33076 Bordeaux Cedex

* Résultat semi-quantitatif car la valeur est supérieure à la limite de quantification haute
(1pg = $1x10^{-12}$ g)

Service de Pharmacologie clinique – Laboratoire de Pharmaco-Toxicologie

Dr M Canal Raffin
Pellegrin – Pôle Biologie et Pathologie du CHU de Bordeaux
Plateau Technique 2° étage – Bâtiment Tripode – Place Amélie Raba-Léon
33076 Bordeaux CEDEX
Tél. Secrétariat : 05 56 79 59 84 – FAX : 05 56 79 47 95

Résultats des prélèvements surfaciques Recherches et Dosages de médicaments anticancéreux par UHPLC-MS/MS

Hôpital : CHD Vendée — **Service : Pharmacotechnie**

Molécules recherchées	Limite de quantification Basse (pg/compresse)	Limite de quantification Haute (pg/compresse)	Molécule Manipulée ?	Nom d'échantillon												
				PHAR-SAS-1B	PHAR-SAS-2B	PHAR-SAS-3B	PHAR-SAS-4B	PHAR-SALLE-1B	PHAR-SALLE-2B	PHAR-SALLE-3B	PHAR-SALLE-5B	PHAR-SALLE-6B	PHAR-SALLE-7B	PHAR-SALLE-8B	PHAR-SALLE-9B
5-FU	100	5000	Oui	185,0	-	684,3	197,4	-	734,9	-	-	-	321,0	172,9	11019,6
Cyclophosphamide	5	100	Oui	-	-	-	-	1909,8	53,7	Traces	-	-	Traces	-	Traces
Cytarabine	100	5000	Oui	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dacarbazine	100	2000	Oui	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Daunorubicine	10	200	Non	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Doxorubicine	5	100	Oui	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Epirubicine	10	200	Oui	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Etoposide	10	200	Oui	-	-	-	-	-	-	-	-	-	37,4	16,9	-
Gemcitabine	5	100	Oui	-	-	475,3	128,3	-	15,0	-	-	-	-	-	-
Ifosfamide	5	100	Oui	-	-	-	-	190,0	19,7	-	-	-	-	-	-
Methotrexate	2,5	100	Oui	-	-	5,3	-	-	-	-	-	-	-	-	28,3
Paclitaxel	50	5000	Oui	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pemetrexed	500	5000	Oui	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vincristine	50	5000	Oui	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
				-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			Quantitée totale (pg/compresse)	185,0	0,0	1164,9	325,7	2099,9	823,2	0,0	0,0	0,0	358,4	189,9	11047,9
			Nombre de Molécules détectées	1	0	3	2	2	4	1	0	0	3	2	3

Caractéristiques du prélèvement		Paillasse	Poignée de porte	Flipp off flacon 5FU	Flipp off flacon 5FU	Bac stockage flacon Cyclo	Poignée + ecran SAS	Paillasse	Plateau transfert	Ovalidox transport	Clavier	Telephone	Gants
Surface essuyée	Materiaux	Autre	Métaux-Inox	Plastique-PVC	Plastique-PVC	Plastique-PVC	Plastique-PVC	Autre	Plastique-PVC	Plastique-PVC	Plastique-PVC	Plastique-PVC	Plastique-Nitrile
	Essuyage après nettoyage de la surface ?	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Oui	NC	Non	Non	Non
	Date	13/01/2022	13/01/2022	13/01/2022	13/01/2022	13/01/2022	13/01/2022	13/01/2022	13/01/2022	13/01/2022	13/01/2022	13/01/2022	13/01/2022
	Heure	16h00	15h05	15h00	15h00	10h45	11h55	15h50	10h20	16h10	11h00	10h55	10h40
		lavage			eau ppi				lingette netttoyante desinfectante				

Légende (pg/compresse)	
- <LOQ	
Traces	
2,5-10	
10-100	
100-1 000	
1 000-10 000	*
10 000-100 000	*
100 000-1 000 000	*
>1 000 000	*

Commentaire :

Date : 30/03/2022

Signature :

Docteur Mireille Canal Raffin
Laboratoire de Pharmacologie
Clinique et Toxicologie
CHU de Bordeaux
Place Amélie Raba Léon
33076 Bordeaux Cedex

* Résultat semi-quantitatif car la valeur est supérieure à la limite de quantification haute
(1pg = 1×10^{-12} g)

CHU BDX — CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE BORDEAUX

Service de Pharmacologie clinique – Laboratoire de Pharmaco-Toxicologie

Dr M Canal Raffin
Pellegrin – Pôle Biologie et Pathologie du CHU de Bordeaux
Plateau Technique 2° étage – Bâtiment Tripode – Place Amélie Raba-Léon
33076 Bordeaux CEDEX
Tél. Secrétariat : 05 56 79 48 91 – FAX : 05 56 79 47 81

Résultats des prélèvements surfaciques Recherches et Dosages de médicaments anticancéreux par UHPLC-MS/MS

Hôpital : CHD Vendée — **Service : Pharmacotechnie**

Molécules recherchées	Limite de quantification Basse (pg/compresse)	Limite de quantification Haute (pg/compresse)	Molécule Manipulée ?	Nom d'échantillon: PHAR-SALLE-10B	PHAR-ISO-1B	PHAR-ISO-2B	PHAR-ISO-3B	PHAR-ISO-4B	PHAR-ISO-5B	PHAR-ISO-6B	PHAR-ISO-7B	PHAR-ISO-8B	PHAR-PREP-1B	PHAR-PREP-2B	PHAR-PREP-3B
5-FU	100	5000	Oui	-	218593,2	2145,5	264468,2	6471,7	5031,0	9652,0	101169,3	-	-	32346,4	-
Cyclophosphamide	5	100	Oui	11,8	451,0	124,1	116,7	258,0	-	61,9	722,1	128,3	91,2	-	-
Cytarabine	100	5000	Oui	-	4498,0	-	-	-	18041,6	-	4148,7	-	-	-	-
Dacarbazine	100	2000	Oui	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Daunorubicine	10	200	Non	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Doxorubicine	5	100	Oui	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Epirubicine	10	200	Oui	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Etoposide	10	200	Oui	-	1172,8	11,8	42,9	13,4	-	26,5	206,7	20,2	-	-	-
Gemcitabine	5	100	Oui	-	559,7	6,0	113,6	19,5	10,2	-	1293,2	29,5	-	-	-
Ifosfamide	5	100	Oui	-	500,9	-	255,9	95,7	14,7	65,0	343,7	13,7	Traces	Traces	Traces
Methotrexate	2,5	100	Oui	-	345,8	11,0	10,0	4,4	-	10,0	18,4	5,6	-	-	-
Paclitaxel	50	5000	Oui	-	114,8	-	2784,4	Traces	-	Traces	1325,0	Traces	-	-	-
Pemetrexed	500	5000	Oui	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vincristine	50	5000	Oui	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
				-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			Quantitée totale (pg/compresse)	11,8	226236,2	2298,4	267791,5	6862,7	23097,5	9815,4	109227,2	197,3	91,2	32346,4	0,0
			Nombre de Molécules détectées	1	8	5	7	7	4	6	8	6	2	2	1

Caractéristiques du prélèvement	Surface essuyée	Type	Agitateur Cyclo	Gants	Manchette ISO	Support présentation DC	Souris DC	Gants stérile	Paillasse	Etagère	Isolateur goulotte	Poche chimio cyclo	Poche chimio 5-FU	Poche chimio Epirubicine
		Materiaux	Autre	Plastique-Néoprène	Autre	Plastique-PVC	Plastique-PVC	Plastique-Latex	Plan de travail-Verre	Plastique-PVC	Autre	Autre	Plastique-PVC	Plastique-PVC
	Essuyage après nettoyage de la surface ?		Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	NC	Non	Non	Non
	Date		13/01/2022	13/01/2022	13/01/2022	13/01/2022	13/01/2022	13/01/2022	13/01/2022	13/01/2022	13/01/2022	13/01/2022	13/01/2022	13/01/2022
	Heure		16h00	15h40	15h45	15h35	15h30	11h30	11h30	15h25	15h15	11h25	11h20	10h50

Légende (pg/compresse)	
- <LOQ	
Traces	
2,5-10	
10-100	
100-1 000	
1 000-10 000	*
10 000-100 000	*
100 000-1 000 000	*
>1 000 000	*

Commentaire :

Date : 30/03/2022

Signature :

Docteur Mireille Canal Raffin
Laboratoire de Pharmacologie
Clinique et de Toxicologie
CHU de Bordeaux
Place Amélie Raba Léon
33076 Bordeaux Cedex

* Résultat semi-quantitatif car la valeur est supérieure à la limite de quantification haute
(1pg = $1x10^{-12}$ g)

CHU BDX — CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE BORDEAUX

Service de Pharmacologie clinique – Laboratoire de Pharmaco-Toxicologie

Dr M Canal Raffin
Pellegrin – Pôle Biologie et Pathologie du CHU de Bordeaux
Plateau Technique 2° étage – Bâtiment Tripode – Place Amélie Raba-Léon
33076 Bordeaux CEDEX
Tél. Secrétariat : 05 56 79 79 81 – FAX : 0556794785

Résultats des prélèvements surfaciques Recherches et Dosages de médicaments anticancéreux par UHPLC-MS/MS

Hôpital : CHD Vendée — **Service : Pharmacotechnie**

Molécules recherchées	Limite de quantification Basse (pg/compresse)	Limite de quantification Haute (pg/compresse)	Molécule Manipulée ?	Nom d'échantillon : PHAR-PREP-48
5-FU	100	5000	Oui	-
Cyclophosphamide	5	100	Oui	55,5
Cytarabine	100	5000	Oui	-
Dacarbazine	100	2000	Oui	-
Daunorubicine	10	200	Non	-
Doxorubicine	5	100	Oui	-
Epirubicine	10	200	Oui	-
Etoposide	10	200	Oui	-
Gemcitabine	5	100	Oui	-
Ifosfamide	5	100	Oui	27,9
Methotrexate	2,5	100	Oui	-
Paclitaxel	50	5000	Oui	-
Pemetrexed	500	5000	Oui	-
Vincristine	50	5000	Oui	-
				-
			Quantitée totale (pg/compresse)	83,4
			Nombre de Molécules détectées	2

Caractéristiques du prélèvement		PHAR-PREP-48
Surface essuyée	Type	Sachet Sur-emballage
	Materiaux	Autre
Essuyage après nettoyage de la surface ?		Non
Date		13/01/2022
Heure		11h00

Légende (pg/compresse)	
- <LOQ	
Traces	
2,5-10	
10-100	
100-1 000	
1 000-10 000	*
10 000-100 000	*
100 000-1 000 000	*
>1 000 000	*

Commentaire :

Date : 30/03/2022

Signature : Docteur Mireille Canal Raffin
Laboratoire de Pharmacologie
Clinique et de Toxicologie
CHU de Bordeaux
Place Amélie Raba Léon
33076 Bordeaux Cedex

* Résultat semi-quantitatif car la valeur est supérieure à la limite de quantification haute
(1pg = $1x10^{-12}$ g)

Annexe 6 : Présentation des résultats de 2019 puis 2022 retravaillés et application des cotation de l'analyse de risque

Phases du processus	Approvisionnement, décartonnage, décontamination et gestion des déchets	Stockage ZAC, préparation des plateaux	Stérilisation et manipulation au sein de l'enceinte	Analyse et validation pharmaceutique, contrôle libératoire et dispensation pharmaceutique	Colisage de la préparation terminée et envoi pour acheminement vers services de soins et sites extérieurs
Personnels concernés majoritairement	AP ASH	AP PPH	PPH	PH	AP
Rappel des prélèvements réalisés en 2019 par zone, total de 25	-flip-off avant nettoyage (2) -paillasse AP (1) -poignée porte (2) -interphone (1)	-bac de stockage (2) -interrupteur (1) -téléphone portable PH (1) -poignée ext iso (1)	-poches de chimiothérapies (2) -gant néoprène (1) -manchette (1)	-goulotte de sortie poches isolateur (1) -téléphone portable PH (1) -clavier et souris ordinateur (1) -paillasse contrôle PH (1)	-plateau livraison (1) -interphone (1) -paillasse départ (1) -interphone (1) -suremballage poche de chimiothérapies (2)
Nb prélèvements (25)	6	5	4	4	6
Molécules différentes détectées dans zones (ordre croissant de quantités) Cotation Hétérogénéité (H)	3/13 : Paclitaxel, Cytarabine, Cyclophosphamide 23 % → 5	7/13 : 5-FU, Paclitaxel, Cyclophosphamide, Cytarabine, Gemcitabine, Ifosfamide, Doxorubicine 54% → 9	8/13 : 5-FU, Cyclophosphamide, Etoposide, Méthotrexate, Gemcitabine, Paclitaxel, Cytarabine, Doxorubicine 62 % → 9	9/13 : Gemcitabine, Cyclophosphamide, 5-FU, Cytarabine, Paclitaxel, Doxorubicine, Epirubicine, Etoposide, Méthotrexate 69 % → 9	6/13 : 5-FU, Cytarabine, Cyclophosphamide, Paclitaxel, Gemcitabine, Doxorubicine 46 % → 9
Gravité (G) au vu de la classification CIRC	4	7	9	9	7
Ordre de grandeur quantité cumulée (en pg/compresse) Cotation Abondance (A)	5 **x10²** → 1	1.7 **x10³** → 4	1.5 **x10⁵** → 9	2,7 **x10⁴** → 7	2 **x10³** → 4
Criticité obtenue	20	252	729	567	252

Phases du processus	Approvisionnement, décartonnage, décontamination et gestion des déchets	Stockage ZAC, préparation des plateaux	Stérilisation et manipulation au sein de l'enceinte	Analyse et validation pharmaceutique, contrôle libératoire et dispensation pharmaceutique	Colisage de la préparation terminée et envoi pour acheminement vers services de soins et sites extérieurs
Personnels concernés majoritairement	AP ASH	AP PPH	PPH	PH	AP
Rappel des prélèvements réalisés en 2022 par zone, total de 25 (doublons pour envoi Bordeaux et Limoges)	-flip-off av/ap nettoyage (2) -paillasse AP (1) -poignée porte (1)	-bac de stockage (1) -poignée + écran SAS (1) -agitateur cyclophosphamide (1)	-préparations (3) -gant néoprène (1) -gants stériles (1) -manchette (1) -support présentation DC (1) -souris DC (1) -plan de travail (1) -étagère de stockage (1)	-goulotte de sortie poches isolateur (1) -téléphone portable PH (1) -clavier et souris ordinateur (1) -paillasse contrôle PH (1) -gant nitrile PH (1)	-suremballage poche de chimiothérapies (1) -plateau livraison (1) -qualibox transport (1)
Nb prélèvements (25)	4	3	10	5	3
Molécules différentes détectées dans zones (ordre croissant de quantités) Cotation Hétérogénéité (H)	3/15 : 5-FU, Gemcitabine, Méthotrexate 20 % → 1	5/15 : Platines, Cyclophosphamide, 5-FU, Ifosfamide, Gemcitabine 33 % → 5	9/15 : 5-FU, Cytarabine, Platines, Paclitaxel, Gemcitabine, Cyclophosphamide, Etoposide, Ifosfamide, Méthotrexate 60 % → 9	6/15 : 5-FU, Cyclophosphamide, Méthotrexate, Gemcitabine, Etoposide, Ifosfamide 40 % → 5	2/15 : Cyclophosphamide, Ifosfamide 13 % → 1
Gravité (G) au vu de la classification CIRC	1	7	9	7	4
Ordre de grandeur quantité cumulée (en pg/compresse) Cotation Abondance (A)	1.7 **x10³** → 4	5 **x10³** → 4	6.9 **x10⁵** → 9	1.2 **x10⁴** → 7	0.8 **x10²** → 1
Criticité obtenue	4	140	729	245	4

Annexe 7 : Nettoyage quotidien des isolateurs au cœur de la lutte contre la contamination chimique : Quiz et rappel des bonnes pratiques

LES GRANDS PRINCIPES :

- C'est l'**action mécanique** qui est essentielle à la réduction de la contamination chimique.
  ↗ **force** appliquée → ↗ **décrochage** résidus cytotoxiques et leur transfert vers la lingette
- L'utilisation d'**eau en abondance** quand à elle favorise l'élimination des résidus décrochés
- **Zoner** son environnement de travail pour un **nettoyage progressif** et **méthodique**. Les surfaces hautes seront nettoyées en premier et au sein de chaque zone je procède à un nettoyage **organisé** :
  - toujours de la zone la - contaminée **vers** la zone la + contaminée (la plus sensible)
  - **progression** avec ma lingette, je ne repasse pas sur une zone déjà essuyée
  - lorsque je change de zone ou que celle-ci me parait usagée je change ma lingette
  - à l'intérieur de l'isolateur je termine par nettoyer les gants néoprènes

NB : **Isolateur = protection** supplémentaire pour nous, opérateurs : **zone confinée.**
Mais : si accumulation de souillures au niveau de mon poste de travail,
En découle alors une dissémination majorée au niveau de la ZAC et des services de soins.

→ **Nettoyage régulier de qualité**
= une **prévention primaire** à la **dissémination** de la **contamination chimique.**

3

3 ÉTAPES CLÉS DANS LE NETTOYAGE QUOTIDIEN :

- Phase 1 = **DÉTERSION**
  Elimination souillures (contaminants chimiques) sur les surfaces

- Phase 3 = **DÉSINFECTION**
  Élimination multiple :
  -bactéricide,
  -sporicide,
  -fongicide,
  -et virucide

- Tps de contact (≈5 min)
- Pas de séchage
- Pas de rinçage

→ Désinfection de qualité !

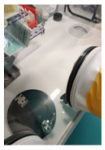
- Phase 2 = **RINÇAGE ABONDANT**
  Elimination résidus :
  -toxiques → protection **chimique**, de contamination croisée
  -de détergent → éviter : l'encrassement propice à la formation de biofilms ; l'inactivation du désinfectant par des résidus de détergent
  → protection **microbiologique**

4

Méthodologie et surfaces concernées :

Support et souris Drugcam

Plan de travail, contours et couvercle de la poubelle



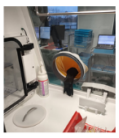
Goulotte = tiroir SAS sortie

Zone non stérile, utilisation de carré d'essuyage non stérile. Insister sur les phases 1 et 2 ; pas de phase 3.

Gants et manchettes

Je pars du haut des manchettes pour aller vers le bout des doigts

Vitre intérieure de l'isolateur et poignée



5

Entre 2 SAS de production :

- Je mets tout en oeuvre pour **éviter** une **contamination croisée** de mes préparations :
  - Je nettoie mon support Drugcam (zone à risque +++) mais une détersion complète de mon poste de travail n'est pas requise. Je frictionne avec :
    - l'eau de ma potence ou
    - le spray désinfectant
  - Je change mon champ et mes gants stériles
    NB : si je remarque au moment du retrait qu'un de mes gants est endommagé il est conseillé de réaliser également un nettoyage du gant néoprène avant de poursuivre mes préparations.

- Le **risque** de **contamination microbiologique** :
  - tout le matériel nécessaire aux préparations passe par un SAS d'entrée où il subit un traitement par l'acide peracétique
  - la désinfection de mon poste de travail n'est donc pas nécessaire à ce stade de la journée

6

Isoler et mettre dans l'ordre les 3 étapes essentielles pour le bon nettoyage de l'isolateur en fin de production

Plusieurs réponses possibles.

	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Non concerné
DESINSECTISATION	☐	☐	☐	☐
RINCAGE	☐	☐	☐	☐
DETERSION	☐	☐	☐	☐
DECAPAGE	☐	☐	☐	☐
STERILISATION	☐	☐	☐	☐
DESINFECTION	☐	☐	☐	☐

Pour chacune de ces étapes quel produit utiliseriez-vous ?

Plusieurs réponses possibles.

	Désinfectant sporicide Klercide®	Acide péracétique 5%	Détergent neutre Klercide®	Nettoyant multi-usages	Eau stérile
Phase 1	☐	☐	☐	☐	☐
Phase 2	☐	☐	☐	☐	☐
Phase 3	☐	☐	☐	☐	☐

Lors de l'essuyage humide,

Plusieurs réponses possibles.

- ☐ je pars de la zone centrale de manipulation car probablement plus souillée et m'en éloigne au fur et à mesure.
- ☐ je pars des zones plus éloignées pour finir au niveau de la zone centrale de manipulation.
- ☐ la gestuelle en "S" est privilégiée.

Quelle action est essentielle à la réduction de la contamination chimique ?

Une seule réponse possible.

- ◯ L'action de l'alcool qui est très efficace sur la décontamination chimique
- ◯ L'action mécanique caractérisée par une friction énergique prolongée
- ◯ L'action du peroxyde d'hydrogène qui permet l'inactivation de la plupart des produits dangereux

Pour optimiser le nettoyage :

Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Je nettoie mes gants néoprènes en premier car c'est une zone de contact important
- [ ] J'utilise la même lingette pour toutes mes zones afin de ne pas gaspiller
- [ ] Je change de lingette lorsque je change de zone de nettoyage ou lorsque celle-ci me semble souillée
- [ ] Je zone méthodiquement mon espace de travail afin de réaliser un nettoyage progressif sans oubli

Concernant le rinçage post détersion, il est recommandé d'utiliser :

Plusieurs réponses possibles.

- [ ] une petite quantité d'eau afin d'avoir une action rémanente du produit détergeant
- [ ] de l'eau en abondance pour éliminer les résidus toxiques
- [ ] de l'eau en abondance pour éliminer les résidus de détergent (j'évite ainsi les interactions entre produits et l'encrassement)

Quelles sont les étapes impératives à réaliser entre 2 SAS de production ?

Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Je change mes gants stériles uniquement s'ils sont abimés
- [ ] Je change mon champ que si je remarque des souillures
- [ ] Peu importe l'état observé je change gants et champ
- [ ] Je réalise une détersion complète de ma zone de travail avec rinçage
- [ ] Une fois mon champ retiré je pratique une désinfection
- [ ] Je n'oublie pas de rincer après ma désinfection

Pour quelle(s) raison(s) majeure(s) dois-je respecter ces étapes ?

Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Je limite ainsi la dissémination de la contamination chimique en dehors de l'isolateur
- [ ] Je réduit le risque de contamination croisée de ma production
- [ ] C'est ce qui me permet d'éviter la contamination microbiologique de mes préparations

Quelles sont les zones à ne pas oublier lors du nettoyage de mon poste ?

Plusieurs réponses possibles.

- [ ] L'intérieur de la poubelle
- [ ] Le support Drugcam
- [ ] La goulotte de sortie en remontant jusqu'au couvercle
- [ ] La souris Drugcam
- [ ] La goulotte de sortie sans se préoccuper du couvercle
- [ ] La vitre intérieure de l'isolateur

Au niveau de l'isolateur quelles sont les étapes journalières à ne pas oublier en plus du nettoyage ?

Plusieurs réponses possibles.

- [ ] Lancer un test d'étanchéité pour vérifier qu'il n'y ait pas d'anomalie au niveau des joints
- [ ] Evacuer les déchets journaliers notamment en retirant la poubelle centrale
- [ ] Vérifier les gants et manchettes comme lors de ma prise de poste
- [ ] Ouvrir les portes intérieurs des SAS afin que le produit stérilisant puisse diffuser

Annexe 8 : Procédure - Mode opératoire : tests macroscopiques de contamination chimique

	CHD Vendée	Mode opératoire : tests macroscopiques de contamination chimique	
	Version **A**		
	Page 1/9		

A- Contexte :

Réalisation de prélèvements surfaciques au sein de l'enceinte de production retrouvant une contamination chimique variable en terme de molécules.

Difficulté pour les préparateurs de mettre en évidence les gestes à risque (produits le plus souvent incolore, quantités infimes…).

B- Objectif :

Mise en place de tests simples, facilement reproductibles, sensibles et non toxiques pour l'évaluation de la contamination chimique via la simulation de préparations. Ainsi différents process de production seront évalués avec pour objectif de voir si parmi les pratiques actuelles certaines peuvent être plus pourvoyeuses de contaminations chimiques, à quelle fréquence et si certaines zones sont majoritairement touchées.

Cette étude s'inscrit aussi dans le cadre d'une démarche de pilotage en lien avec la contamination chimique en cherchant à montrer si les dispositifs médicaux nécessaires à notre production ainsi que les manipulations en lien avec l'outil de contrôle visuel Drug Cam (souris et support de présentation inclus dans le champ de production) peuvent impacter la contamination. Sont évalués également l'impact potentiel de l'ancienneté des préparateurs, les zones de contamination préférentielles et le moment auquel la contamination s'observe. L'objectif terminal étant de maximiser l'amélioration des procédés de production afin de minimiser la contamination et donc l'exposition potentielle des personnels aux cytotoxiques.

Un objectif secondaire existe en lien avec la formation et l'habilitation annuelle des préparateurs avec trois grands principes :

-acquisition de connaissances sur les gestes entrainant des contaminations,
-détection de potentielles dérives de manipulations,
-et validation des acquis.

C- Matériel et méthode :

- Utilisation de la base de test Chimio® afin de créer des fiches de fabrication simulant différentes préparations :
  - 4 préparations conditionnées en poche « Freeflex » ou « Freeflex +»,
  - 1 préparation conditionnée en seringue sécurisée par une valve bidirectionnelle (Texium®)
  - 1 infuseur

- Matériel :
  - Solution de Fluorescéine qui simulera l'agent cytotoxique (préparée à partir d'ampoule de Fluorescéine sodique 10% ampoule de 5mL (0.1g/mL) diluée avec du NaCl 0.9%) :
  - à 1 mg/mL afin de mimer une solution de cytotoxiques prêt à l'emploi
  - à 5 mg/mL et 10 mg/mL qui seront diluer avant préparation afin de mimer des principes actifs à reconstituer.

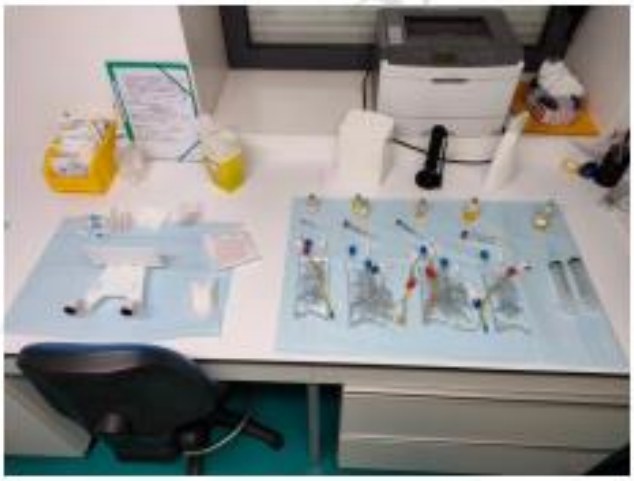
La fluorescéine est choisie du fait de son innocuité et de sa capacité de fluorescence à 365nm (UV). A noter que la capacité de fluorescence est perdue à sec et à l'inverse exacerbée par vaporisation d'eau (notamment lorsque les quantités sont très faibles).

La version électronique fait foi

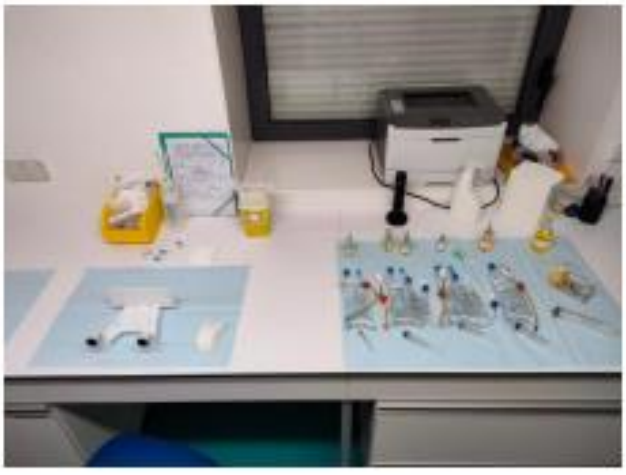
- Une lampe UV pour l'observation de la fluorescence
- Dispositifs nécessaires à la réalisation du plateau : gants, champs et compresses stériles ainsi que le matériel énoncé dans la fiche de fabrication
- Boîte à aiguille pour l'élimination des piquants / tranchants
- Champs de grande taille, disposés de part et d'autre de la zone de production pour récupérer d'un côté les compresses barrières et d'essuyage utilisées au fil des préparations et de l'autre les préparations une fois terminées.
- Support de présentation flacon/seringue et souris Drug Cam®

Photo des plateaux à préparer en amont pour le bon déroulé des tests.

- Méthode :
  - Réalisation des tests de simulation par différents opérateurs : préparateurs, pharmaciens, internes en pharmacie. Enchainement de deux SAS de production avec 5 préparations différentes par SAS. Celles-ci ont été déterminées afin d'être représentatives de la plus grande partie de notre production journalière (volumes et dispositifs utilisés) → voir fiche de fabrication en fin de procédure « **D – Annexes** »
  - A noter que le plan de travail est nettoyé et les champs et gants sont changés entre les deux processus après la vaporisation d'eau.



Plan de travail d'exercice avant démarrage SAS1 (utilisation aiguille et prise d'air pour conditionnement Freeflex classique + seringue Texium)



Plan de travail d'exercice avant démarrage SAS2 (utilisation spike pour conditionnement Freeflex+ avec connectique LL + infuseur 5-FU)

- Observation des points de contrôle à la fin de chaque préparation et en fin de SAS également après vaporisation d'eau.
  Principe : les points de détection d'une présence macroscopique seront mis en évidence via lampe UV. Il s'agit d'une analyse dite macroscopique (détection à l'œil nu).

D- Résultats :

- Remplissage de la grille de cotation ci-après en suivant le barème suivant pour chacune des 5 préparations et en chaque lieu :
  - 0 : pas de contamination visible à l'œil nu,
  - 0,5 pt : observation d'une contamination sur surface "acceptable",
  - 2 pts : contamination d'une zone "non acceptable" observée sous lumière UV après vaporisation d'eau,
  - 3 pts : contamination d'une zone "non acceptable" observée directement sous lumière UV.

Les points sont ensuite additionnés pour chaque préparation et in fine pour chaque opérateur.

Lieux de contamination :	Contamination "acceptable" ?	SAS numéro 1					SAS numéro 2				
		Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5
Surface du champ stérile absorbant imperméable	NON										
Support Drug Cam	NON										
Souris Drug Cam	NON										
Gants stériles	NON										
Septum du flacon dépiqué / embout spikes	NON										
Poches ou seringues contenants la préparation terminée	NON										
Compresses de protection	OUI										
Collecteur DASRI piquant / tranchant (partie haute)	OUI										

Grille de cotation pouvant être utilisée pour le suivi du scoring de contamination

- Un questionnaire « google forms » est également complété par l'opérateur : https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSdAQNgE35ya_VMr3GmTM7gOm7sFTvaXvlRRnHHgGVxjh04Y9g/viewform?usp=pp_url

E- Annexes :

Listes des 6 fiches de FAB avec le matériel nécessaire pour la réalisation des 10 préparations.

La version électronique fait foi

CH LA ROCHE SUR YON - CHD VEND
Vincristine TEST
2 mg / 252 mL en Intraveineux lent
NaCl 0,9% 250ML SANS PVC Free Flex
TEST CHD (29/08/1950)
R ONCOLOGIE HOPIT | Adm. le : 11/02/2022
CONSERVATION
- à + 4° C
- à l'abri de la lumière
A utiliser avant le : 18/02/2022 à : 09:48
N° Dist : 362559 | Respecter les doses prescrites

CH LA ROCHE SUR YON - CHD VEND
Vincristine TEST
2 mg / 252 mL en Intraveineux lent
NaCl 0,9% 250ML SANS PVC Free Flex
TEST CHD (29/08/1950)
R ONCOLOGIE HOPIT | Adm. le : 11/02/2022
CONSERVATION
- à + 4° C
- à l'abri de la lumière
A utiliser avant le : 18/02/2022 à : 09:48
N° Dist : 362559 | Respecter les doses prescrites

CH LA ROCHE SUR YON - CHD VEND
Vincristine TEST
2 mg / 252 mL en Intraveineux lent
NaCl 0,9% 250ML SANS PVC Free Flex
TEST CHD (29/08/1950)
R ONCOLOGIE HOPIT | Adm. le : 11/02/2022
CONSERVATION
- à + 4° C
- à l'abri de la lumière
A utiliser avant le : 18/02/2022 à : 09:48
N° Dist : 362559 | Respecter les doses prescrites

CH LA ROCHE SUR YON - CHD VENDEE
Pharmacie

FICHE DE FABRICATION

Numéro ordonnancier : 362559
Fait le 11/02/2022 à 09:48

PATIENT

Identité : **TEST CHD**
Né(e) le : 29/08/1950
Poids : 75 kg - Taille : 172 cm - S.C. : 1.88 m² - Créat. : 75 µmol/L
Protocole : PCV (Procarbazine, CCNU, Vincristine) (classique)

Administration le : **11/02/2022**
Jour : **8 / 29**
Service : **2315**

VINCRISTINE TEST : 2 mg
NaCl 0,9% 250ML SANS PVC Free Flex
Voie d'administration : Intraveineux lent - Durée : 10 min

RECONSTITUTION

Spécialité	N° lot et péremption	Quantité	Volume solvant	Solvant	Volume final	Vol à prélever
VINCRISTINE 2 MG/2 ML SOL INJ HOSPIRA	EK2295 ; / 31/05/2022	1	2,00	Prêt à l'emploi	2,00	2,00 mL
Date de péremption :	Péremption le	11/02/22 à 10:33 + 4 °C abri lum.				

PREPARATION

Contenant : **NaCl 0,9% 250ML SANS PVC Free Flex** N° lot : 13PMF152 ;

Volume à prélever : 2mL

Matériel nécessaire :
Seringue prélev. LL 3mL
Raccord simple Arbre de perfusion
(Aiguille + prise d'air VO Spike)

Volume final : 252 mL à 0.01 mg/mL

Péremption : 18/02/2022 à : 09:48 Conservation +4° C Abri lumière

Validation

Pharmacien : LASSALLE-DAGUET AMANDINE Non délég
Fabriqué par : DE MEERSMAN Constance **Isolateur : Isolateur 2 L**
Assisté par : RAINGEARD ERWIN

LIBERATION DE LA PREPARATION

C ☐ NC ☐ Signature :

CHIMIO - Computer Engineering/ le 11/02/22 à 09:49:03 CH LA ROCI

CH LA ROCHE SUR YON - CHD VEND

Oxaliplatine

70 mg / 264 mL en Intraveineux len

G 5% 250ML/G 5% DUOPERF

TEST B (27/11/1964)

Service 3761 ? | Adm. le : 11/02/2022

CONSERVATION - à T° ambiante / réfri | A utiliser avant le : 13/02/2022 à : 09:46

N° Ord. : 362568 | Respecter les doses prescrites

CH LA ROCHE SUR YON - CHD VENDEE

Oxaliplatine

70 mg / 264 mL en Intraveineux len

G 5% 250ML/G 5% DUOPERF

TEST B (27/11/1964)

Service 3761 ? | Adm. le : 11/02/2022

CONSERVATION - à T° ambiante / réfri | A utiliser avant le : 13/02/2022 à : 09:46

N° Ord. : 362568 | Respecter les doses prescrites

CH LA ROCHE SUR YON - CHD VEND

Oxaliplatine

70 mg / 264 mL en Intraveineux len

G 5% 250ML/G 5% DUOPERF

TEST B (27/11/1964)

Service 3761 ? | Adm. le : 11/02/2022

CONSERVATION - à T° ambiante / réfri | A utiliser avant le : 13/02/2022 à : 09:46

N° Ord. : 362568 | Respecter les doses prescrites

CH LA ROCHE SUR YON - CHD VENDEE
Pharmacie

FICHE DE FABRICATION

Numéro ordonnancier : 362568
Fait le 11/02/2022 à 09:46

PATIENT

Identité : **TEST B**
Né(e) le : 27/11/1964
Poids : 65 kg - Taille : 160 cm - S.C. : 1.68 m² - Créat. : 55 µmol/L
Protocole : FOLFOX 4 simplifié substituable (classique)

Administration le : **11/02/2022**
Jour : **1 / 1**
Service : **3761**

OXALIPLATINE : 70 mg
G 5% 250ML/G 5% DUOPERF
Voie d'administration : Intraveineux lent - Durée : 2 h

RECONSTITUTION

Spécialité	N° lot et péremption	Quantité	Volume solvant	Solvant	Volume final	Vol à prélever
OXALIPLATINE 50 MG/10 ML SOL INJ ACCORD	P2002324 ; YF1P35WP0PYR / 30/04/2022	2	10,00	Prêt à l'emploi	10,00	14.00 mL

Date de péremption : Péremption le : 11/02/22 à 21:46 T° amb

PREPARATION

Contenant : **G 5% 250ML/G 5% DUOPERF** — N° lot : 13PMF172 ; 13PMF172

Mode opératoire

Matériel nécessaire :
Seringue prélèv. LL 20 ml
Raccord simple Arbre de perfusion
Seringue 30ml, purge de l'air Duoperf
DUOPERF

(Aiguille + prise d'air Y5 Spike)

Volume à prélever : 14mL

Volume final : 264 mL à 0.27 mg/mL

Péremption : 13/02/2022 à : 09:46 Conservation T° ambiante / réfrigérateur

Validation

Pharmacien : LASSALLE-DIGUET AMANDINE Non défini

Fabriqué par : DE MEERSMAN Constance — **Isolateur : Isolateur 2 L**

Assisté par : RAINGEARD ERWIN

LIBERATION DE LA PREPARATION

C ☐ NC ☐ Signature

CHIMIO - Computer Engineering/ le 11/02/22 à 10:27:07 **CH LA ROCH**

La

CH LA ROCHE SUR YON - CHD VEND
Albumine Paclitaxel
50 mg / 10 mL en Perfusion
NaCl 0.9% 250 mL /NaCl 0.9% DUOPERF
TEST B (01/01/1983)
R CS EXT MED.ONCO — Adm le 11/02/2022
CONSERVATION - à T° ambiante — A utiliser avant le 11/02/2022 à 17:38
N° Ord. 382555 — Respecter les doses prescrites

CH LA ROCHE SUR YON - CHD VENDEE
Pharmacie

FICHE DE FABRICATION

Numéro ordonnancier : 382555
Fait le 11/02/2022 à 09:38

PATIENT

Identité : **TEST B**
Né(e) le 01/01/1983
Poids : 49 kg - Taille : 166 cm - S.C. : 1.53 m² - Créat. : 0 µmol/L
Protocole : ABRAXANE GEMZAR (classique)

Administration le **11/02/2022**
Jour **1 / 15**
Service **4023**

ALBUMINE PACLITAXEL : 50 mg
NaCl 0.9% 250mL /NaCl 0.9% 100ml DUOPERF
Voie d'administration : Perfusion - Durée : 30 min

RECONSTITUTION

Spécialité	N° lot et péremption	Quantité	Volume prélevé	Solvant	Volume final	Vol à prélever
ABRAXANE 100MG PDR INJ	0C018C - 5334942271511 / 31/03/2023	1	9,00	NaCl	10.00	10.00 mL

Date de péremption : Péremption le 11/02/22 à 10:23 + 4 °C

PREPARATION

Contenant : **NaCl 0.9% 250 mL /NaCl 0.9% DUOPERF** N° lot : 20802515 - 13PM5171

Matériel nécessaire
Seringue prélev. LL : 10 mL
Seringue reconst. LL : 10 mL
Tubulure DUOPERF Active de perfusion
(Aiguille + prise d'air VS Spike)

Volume à prélever : 10mL
Volume final : 10 mL à 5 mg/mL
Péremption : 11/02/2022 à : 17:38 Conservation TA

Validation
Pharmacien : LASSALLE DIGUET AMANDINE Nos aléas
Fabriqué par : DE MEERSMAN Constance — Isolateur : Isolateur 2 L
Assisté par : RAINGEARD ERWIN

LIBERATION DE LA PREPARA
C ☐ NC ☐ Signature :

CHIMIO - Computer Engineering/ le 11/02/22 à 09:40:30 CH LA

CH LA ROCHE SUR YON - CHD VEND
Gemcitabine
840 mg / 271 mL en Perfusion
NaCl 0,9% 250ML SANS PVC Free Flex
TEST B (01/01/1983)
R CS EXT MED.ONCO — Adm. le 11/02/2022
CONSERVATION - à T° ambiante — A utiliser avant le 18/02/2022 à 09:54
N° Ord. 362561 — Respecter les doses prescrites

CH LA ROCHE SUR YON - CHD VEND
Gemcitabine
840 mg / 271 mL en Perfusion
NaCl 0,9% 250ML SANS PVC Free Flex
TEST B (01/01/1983)
R CS EXT MED.ONCO — Adm. le 11/02/2022
CONSERVATION - à T° ambiante — A utiliser avant le 18/02/2022 à 09:54
N° Ord. 362561 — Respecter les doses prescrites

CH LA ROCHE SUR YON - CHD VEND
Gemcitabine
840 mg / 271 mL en Perfusion
NaCl 0,9% 250ML SANS PVC Free Flex
TEST B (01/01/1983)
R CS EXT MED.ONCO — Adm. le 11/02/2022
CONSERVATION - à T° ambiante — A utiliser avant le 18/02/2022 à 09:54
N° Ord. 362561 — Respecter les doses prescrites

CH LA ROCHE SUR YON - CHD VENDEE
Pharmacie

FICHE DE FABRICATION

Numéro ordonnancier 362561
Fait le 11/02/2022 à 09:54

PATIENT

Identité : **TEST B**
Né(e) le : 01/01/1983
Poids : 49 kg - Taille : 166 cm - S.C. : 1.53 m² - Créat. : 0 µmol/L
Protocole : ABRAXANE GEMZAR (classique)

Administration le **11/02/2022**
Jour **1 / 15**
Service : **4023**

GEMCITABINE : 840 mg
NaCl 0,9% 250ML SANS PVC Free Flex
Voie d'administration : Perfusion - Durée : 30 min

RECONSTITUTION

Spécialité	N° lot et péremption	Quantité	Volume prélevé	Solvant	Volume final	Vol à prélever
GEMCITABINE 2000 MG/50ML SOL INJ SANDOZ	KW1723 ; / 30/06/2022	1	50,00	Prêt à l'emploi	50,00	21 mL

Date de péremption : Péremption le : 18/02/22 à 09:54 T° amb

PREPARATION

Contenant : **NaCl 0,9% 250ML SANS PVC Free Flex** N° lot : 13PMF152

Volume à prélever : 21mL

Volume final : 271 mL à 3.1 mg/mL

Péremption : 18/02/2022 à : 09:54 Conservation TA

Mode opératoire
- Mode opératoire de GEMCITABINE

Matériel nécessaire
Seringue prélev. LL 30 ml
Raccord simple Arbre de perfusion

(Aiguille + prise d'air VS Spike)

Validation

Pharmacien : LASSALLE-DIOUET AMANDINE Non défini
Fabriqué par : DE MEERSMAN Constance — **Isolateur : Isolateur 2 L**
Assisté par : RAINGEARD ERWIN

LIBERATION DE LA PREPARATION

C ☐ NC ☐ Signature :

CHIMIO - Computer Engineering/ le 11/02/22 à 09:55:43 CH LA ROC

CH LA ROCHE SUR YON - CHD VEND
Fluorouracile
1600 mg / 93 mL en Perfusion cont
INFUSEUR 46 HEURES C4702 CHD
TEST B (27/11/1964)
Service 3761 ? | Adm. le : 11/02/2022
CONSERVATION | A utiliser avant
- à T° ambiante | le : 16/02/2022
- à l'abri de la lumière | à : 09:49
N° Ord. 362560 | Respecter les doses prescrites

CH LA ROCHE SUR YON - CHD VENDE
Fluorouracile
1600 mg / 93 mL en Perfusion cont
INFUSEUR 46 HEURES C4702 CHD
TEST B (27/11/1964)
Service 3761 ? | Adm. le : 11/02/2022
CONSERVATION | A utiliser avant
- à T° ambiante | le : 16/02/2022
- à l'abri de la lumière | à : 09:49
N° Ord. 362560 | Respecter les doses prescrites

CH LA ROCHE SUR YON - CHD VEND
Fluorouracile
1600 mg / 93 mL en Perfusion cont
INFUSEUR 46 HEURES C4702 CHD
TEST B (27/11/1964)
Service 3761 ? | Adm. le : 11/02/2022
CONSERVATION | A utiliser avant
- à T° ambiante | le : 16/02/2022
- à l'abri de la lumière | à : 09:49
N° Ord. 362560 | Respecter les doses prescrites

CH LA ROCHE SUR YON - CHD VENDEE
Pharmacie

FICHE DE FABRICATION

Numéro ordonnancier : 362560
Fait le 11/02/2022 à 09:49

PATIENT

Identité : **TEST B**
Né(e) le : 27/11/1964
Poids : 65 kg - Taille : 160 cm - S.C. : 1.68 m² - Créat. : 55 µmol/L
Protocole : FOLFOX 4 simplifié substituable (classique)

Administration le : **11/02/2022**
Jour : **1 / 1**
Service : **3761**

FLUOROURACILE : 1600 mg
INFUSEUR 46 HEURES C4702 CHD (Glucose)
Voie d'administration : Perfusion continue - Durée : 46 h

RECONSTITUTION

Spécialité	N° lot et péremption	Quantité	Volume solvant	Solvant	Volume final	Vol à prélever
FLUOROURACILE 5000MG/100 ML SOL INJ ACCORD	TEST:ABC ; / 31/12/2023	1	100,00	Prêt à l'emploi	100,00	32,00 mL

Date de péremption : Péremption le 16/02/22 à 09:49 T° amb. abri lum.

PREPARATION

Contenant : **INFUSEUR 46 HEURES C4702 CHD (Glucose)** N° lot : 20J048
Glucose à ajouter : 61,00 mL
Volume à prélever : 32mL
Volume final : 93 mL à 17,2 mg/mL
Péremption : 16/02/2022 à : 09:49 Conservation TA Abri lumière

Mode opératoire :
Matériel nécessaire :
SPIKE
Seringue prélev. LL 50mL

Validation
Pharmacien : LASSALLE-DIGUET AMANDINE Non défini
Fabriqué par : DE MEERSMAN Constance **Isolateur : Isolateur 2 L**
Assisté par : RAINGEARD ERWIN

LIBERATION DE LA PREPARATION

C ☐ NC ☐ Signature :

CHIMIO - Computer Engineering/ le 11/02/22 à 09:49:39 CH LA ROCHE S

CH LA ROCHE SUR YON - CHD VEND
Fluorouracile
1600 mg / 93 mL en Perfusion cont
INFUSEUR 46 HEURES C4702 CHD
TEST B (27/11/1964)

Service 3761 ?	Adm. le : 11/02/2022
CONSERVATION	A utiliser avant
- à T° ambiante	le : 16/02/2022
- à l'abri de la lumière	à : 09:49
N° Ord : 362560	Respecter les doses prescrites

CH LA ROCHE SUR YON - CHD VENDE
Fluorouracile
1600 mg / 93 mL en Perfusion cont
INFUSEUR 46 HEURES C4702 CHD
TEST B (27/11/1964)

Service 3761 ?	Adm. le : 11/02/2022
CONSERVATION	A utiliser avant
- à T° ambiante	le : 16/02/2022
- à l'abri de la lumière	à : 09:49
N° Ord : 362560	Respecter les doses prescrites

CH LA ROCHE SUR YON - CHD VEND
Fluorouracile
1600 mg / 93 mL en Perfusion cont
INFUSEUR 46 HEURES C4702 CHD
TEST B (27/11/1964)

Service 3761 ?	Adm. le : 11/02/2022
CONSERVATION	A utiliser avant
- à T° ambiante	le : 16/02/2022
- à l'abri de la lumière	à : 09:49
N° Ord : 362560	Respecter les doses prescrites

CH LA ROCHE SUR YON - CHD VENDEE
Pharmacie

FICHE DE FABRICATION

Numéro ordonnancier : 362560
Fait le 11/02/2022 à 09:49

PATIENT

Identité : **TEST B**
Né(e) le : 27/11/1964
Poids : 65 kg - Taille : 160 cm - S.C. : 1.68 m² - Créat. : 55 µmol/L
Protocole : FOLFOX 4 simplifié substituable (classique)

Administration le : **11/02/2022**
Jour : **1 / 1**
Service : **3761**

FLUOROURACILE : 1600 mg
INFUSEUR 46 HEURES C4702 CHD (Glucose)
Voie d'administration : Perfusion continue - Durée : 46 h

RECONSTITUTION

Spécialité	N° lot et péremption	Quantité	Volume solvant	Solvant	Volume final	Vol à prélever
FLUOROURACILE 5000MG/100 ML SOL INJ ACCORD	TEST:ABC ; / 31/12/2023	1	100,00	Prêt à l'emploi	100,00	32.00 mL

Date de péremption : Péremption le : 16/02/22 à 09:49 T° amb. abri lum.

PREPARATION

Contenant : **INFUSEUR 46 HEURES C4702 CHD (Glucose)** N° lot : 20J048

Glucose à ajouter : 61.00 mL
Volume à prélever : 32mL
Volume final : 93 mL à 17.2 mg/mL
Péremption : 16/02/2022 à : 09:49 Conservation TA Abri lumière

Mode opératoire :
Matériel nécessaire :
SPIKE
Seringue prélèv. LL 50mL

Validation
Pharmacien : LASSALLE-DIGUET AMANDINE Non défini
Fabriqué par : DE MEERSMAN Constance — **Isolateur : Isolateur 2 L**
Assisté par : RAINGEARD ERWIN

LIBERATION DE LA PREPARATION

C ☐ NC ☐ Signature :

CHIMIO - Computer Engineering/ le 11/02/22 à 09:49:39 CH LA ROCHE S

Bibliographie

1. Plan cancer 2003-2007 Mission Interministérielle pour la Lutte contre le Cancer.pdf.

2. Incidence et mortalité des cancers - Les données sur les cancers [Internet]. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Incidence-et-mortalite-des-cancers

3. Les données sur les cancers - Expertises et publications [Internet]. [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers

4. Rapport d'expertise collective -Travaux exposant aux cytotoxiques - ANSES - Mars 2021.

5. Circulaire n° 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier - DAJ.

6. Arrêté du 30 juin 2004 établissant la liste des valeurs limites d'exposition professionnelle indicatives en application de l'article R. 4412-150 du code du travail.

7. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other Hazardoux Drugs in health care settings _ NIOSH ALERT 2004.

8. Dossier du CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament) - Anticancéreux : utilisation pratique. 7ème édition. Vol. 2013, XXXIV, 5-6.

9. List of Classifications – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans [Internet]. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications/

10. Substances listed in the fifteenth report on carcinogens - National Toxicology Program, Department of health and human services [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/listed_substances_508.pdf

11. Dubé et al, Nicole. Bulletin d'information toxicologique - Volume 28, numéro 3, juillet 2012. 2012;

12. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016.

13. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2020.

14. Liste des substances chimiques classées CMR - Outil - INRS [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=outil66

15. Médicaments cytotoxiques et soignants - Dépliant - INRS [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%206138

16. Evaluation de l'exposition aux cytotoxiques par prélèvements surfaciques cutanés - M Sellin - ASTI Toulouse - 15/06/2022 [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: https://ast-i.org/wp-content/uploads/2022/07/poster-exposition-cytotoxiques-A3.pdf

17. Sessink PJ, Van de Kerkhof MC, Anzion RB, Noordhoek J, Bos RP. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route? Arch Environ Health. juin 1994;49(3).

18. Bos JD, Meinardi MMHM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs: The 500 Dalton rule for skin penetration of chemical compounds and drugs. Exp Dermatol [Internet]. juin 2000 [cité 29 mars 2022];9(3). Disponible sur: http://doi.wiley.com/10.1034/j.1600-0625.2000.009003165.x

19. Kiffmeyer TK, Schmidt KG, Schöppe G, Sessink PJM. Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: implications for occupational safety. Pharm J. 2002;

20. Connor TH, Shults M, Fraser MP. Determination of the vaporization of solutions of mutagenic antineoplastic agents at 23 and 37 degrees C using a desiccator technique. Mutat Res. 10 oct 2000;

21. Le Garlantezec P, Rizzo-Padoin N, Lamand V, Aupée O, Broto H, Alméras D. Manipulation des médicaments anticancéreux à l'hôpital : le point sur l'exposition et sur les mesures de prévention. Arch Mal Prof Environ [Internet]. févr 2011 [cité 9 janv 2022]; Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1775878510004455

22. Palamini M. Évaluation de la contamination chimique lors de l'utilisation de médicaments dangereux.

23. Harris CC. The carcinogenicity of anticancer drugs: A hazard in man. Cancer [Internet]. févr 1976 [cité 27 mars 2022]; Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(197602)37:2+<1014::AID-CNCR2820370805>3.0.CO;2-Z

24. Pearce N, Blair A, Vineis P, Ahrens W, Andersen A, Anto JM, et al. IARC monographs: 40 years of evaluating carcinogenic hazards to humans. Environ Health Perspect [Internet]. juin 2015 [cité 28 mars 2022]; Disponible sur: https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.1409149

25. Van den Brand JAJG, Van Dijk PR, Hofstra JM, Wetzels JFM. Cancer risk after cyclophosphamide treatment in idiopathic membranous nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 6 juin 2014 [cité 28 mars 2022]; Disponible sur: https://cjasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.2215/CJN.08880813

26. Travis LB. The epidemiology of second primary cancers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 20 oct 2006 [cité 28 mars 2022]; Disponible sur: http://cebp.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1055-9965.EPI-06-0414

27. Espina C, Porta M, Schüz J, Aguado IH, Percival RV, Dora C, et al. Environmental and occupational interventions for primary prevention of cancer: a cross-sectorial policy framework. Environ Health Perspect [Internet]. avr 2013 [cité 28 mars 2022]; Disponible sur: https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.1205897

28. Gunnarsdottir HK, Aspelund T, Karlsson T, Rafnsson V. Occupational risk factors for breast cancer among nurses. Int J Occup Environ Health [Internet]. oct 1997 [cité 28 mars 2022]; Disponible sur: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/oeh.1997.3.4.254

29. Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E, et al. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. J Oncol Pharm Pract. juin 2005;11(2):69-78.

30. Quality standard for the oncology pharmacy service - Normes de qualité par le service de pharmacie oncologique - ESOP 2018.

31. Bonnes Pratiques de Péparation - AFSSAPS - 03/12/2007.

32. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists - PubMed [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9211216/

33. Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. J Occup Environ Med. août 1999;

34. Quansah R, Jaakkola JJ. Occupational exposures and adverse pregnancy outcomes among nurses: a systematic review and meta-analysis. J Womens Health [Internet]. oct 2010 [cité 28 mars 2022]; Disponible sur: http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2009.1876

35. Décret n° 2001-97 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail - Légifrance [Internet]. [cité 29 avr 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000220917

36. Chouquet T, Acramel A, Jourdan N, Sauvageon H, Madelaine I, Faure P, et al. Contaminations environnementales cytotoxiques en milieu hospitalier : quel risque mutagène ? 22 avr 2017 [cité 28 juill 2022]; Disponible sur: https://www.em-premium.com/article/1119974/resultatrecherche/16

37. Ursini CL, Cavallo D, Colombi A, Giglio M, Marinaccio A, Iavicoli S. Evaluation of early DNA damage in healthcare workers handling antineoplastic drugs. Int Arch Occup Environ Health [Internet]. 25 oct 2006 [cité 28 mars 2022]; Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/s00420-006-0111-x

38. Villarini M, Dominici L, Piccinini R, Fatigoni C, Ambrogi M, Curti G, et al. Assessment of primary, oxidative and excision repaired DNA damage in hospital personnel handling antineoplastic drugs. Mutagenesis [Internet]. 1 mai 2011 [cité 28 mars 2022]; Disponible sur: https://academic.oup.com/mutage/article-lookup/doi/10.1093/mutage/geq102

39. Cavallo D, Ursini CL, Perniconi B, Francesco AD, Giglio M, Rubino FM, et al. Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees. Mutat Res. 10 nov 2005;

40. Sarto F, Trevisan A, Tomanin R, Canova A, Fiorentino M. Chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges, and urinary thioethers in nurses handling antineoplastic drugs. Am J Ind Med [Internet]. 1990 [cité 28 mars 2022]; Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajim.4700180607

41. Hessel H, Radon K, Pethran A, Maisch B, Gröbmair S, Sautter I, et al. The genotoxic risk of hospital, pharmacy and medical personnel occupationally exposed to cytostatic drugs — evaluation by the micronucleus assay. Mutat Res Toxicol Environ Mutagen [Internet]. oct 2001 [cité 28 mars 2022]; Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1383571801002364

42. Connor T, McLauchlan R, Vandenbroucke J. ISOPP Standards of Practice Safe Handling of Cytotoxics - Journal of Oncology Pharmacy Practice. sept 2007 [cité 30 mars 2022]; Disponible sur: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155207082350

43. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. Am J Health Syst Pharm [Internet]. 1 mai 1990 [cité 28 févr 2022]; Disponible sur: https://academic.oup.com/ajhp/article/47/5/1033/5180179

44. ASHP Guidelines on handling Hazardous Drugs - 2018.

45. United States Department of Labor O. Controlling occupational exposure to Hazardous Drugs. Disponible sur: https://www.osha.gov/hazardous-drugs/controlling-occex

46. USP General Chapter <800> Hazardous Drugs Handling in Healthcare Settings [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/healthcare-quality-safety/general-chapter-800.pdf

47. Modèle de normes relatives à la préparation de produits stériles dangereux en pharmacie - NAPRA-ANORP - 2018.

48. ASSTSAS - 2021 - Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux.pdf [Internet]. [cité 31 mars 2022]. Disponible sur: http://asstsas.qc.ca/sites/default/files/publications/documents/Guides_Broch_Depl/GP65-medicaments_dangereux06-2021.pdf

49. Mesure des expositions aux agents chimiques et biologiques. Réglementation - Risques - INRS [Internet]. [cité 12 juin 2022]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/risques/mesure-expositions-agents-chimiques-biologiques/reglementation.html

50. Exposure-to-Cytotoxic-Drugs_Recommendation_DINA4_10-03-16.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: https://www.europeanbiosafetynetwork.eu/wp-content/uploads/2016/05/Exposure-to-Cytotoxic-Drugs_Recommendation_DINA4_10-03-16.pdf

51. DIRECTIVE (UE) 2019/130 du Parlement européen et du conseil du 16/01/2019 portant modification de la directive 2004/37/CE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32019L0130

52. Chapitre II : Mesures de prévention des risques chimiques (Articles R4412-1 à R4412-160) - Légifrance [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072050/LEGISCTA000018490321/

53. Recommandation pour la manipulation des médicaments cytotoxiques dans les établissements de santé _ CCLIN SUD OUEST _ 2002 [Internet]. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: http://www.cpias.fr/nosobase/recommandations/cclin_arlin/cclinSudOuest/2002_personnel_CCLIN.pdf

54. Sous-section 6 : Règles particulières de prévention à prendre contre les risques d'exposition aux agents cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (Articles R231-56 à R231-56-12) - Légifrance [Internet]. [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072050/LEGISCTA000006187562/#LEGISCTA000018512987

55. Circulaire DGS/DH/AFS n° 98-213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés.

56. Décret n°2005-1023 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000631121/

57. Chapitre VI : Pharmacies à usage intérieur. (Articles L5126-1 à L5126-11) - Légifrance [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171372/#LEGISCTA000006171372

58. Circulaire interministérielle N°DHOS/E4/DGS/SD7B/DPPR/2006/58 du 13 février 2006 relative à l'élimination des déchets générés par les traitements anticancéreux [Internet]. [cité 6 mai 2022]. Disponible sur: https://www.adiph.org/ressources/textes-officiels?task=download&file=seb_media_file&id=39220

59. Décontamination en cas de déversement accidentel - Travailler en sécurité avec les médicaments cytotoxiques _ INRS [Internet]. [cité 10 juin 2022]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/dms/inrs/CatalogueAffiche/TI-A-820/A820.pdf

60. Les expositions aux risques professionnels - Les produits chimiques. :323.

61. Bonnes Pratiques de Préparation -2019 - Texte en enquête publique.pdf.

62. Sécurisation de la préparation des chimiothérapies anticancéreuses : cartographie des risques et intégration du contrôle spectrophotométrique _ Thèse mémoire du DES de pharmacie hospitalière _ Fremaux - 2021.

63. Contaminations chimiques par les anticancéreux en pharmacie hospitalière : France [Internet]. [cité 9 juin 2022]. Disponible sur: https://www.gerpac.eu/contaminations-chimiques-par-les-anticancereux-en-pharmacie-hospitaliere-france

64. Maitrise contamination chimique de surface - Mémoire de DES - Ophélie PETIT - 2018.pdf.

65. Wallemacq PE, Capron A, Vanbinst R, Boeckmans E, Gillard J, Favier B. Permeability of 13 different gloves to 13 cytotoxic agents under controlled dynamic conditions. Am J Health Syst Pharm [Internet]. 15 mars 2006 [cité 30 mars 2022]; Disponible sur: https://academic.oup.com/ajhp/article/63/6/547/5134724

66. Risque d'exposition chimique et perméabilité des gants [Internet]. [cité 21 juill 2022]. Disponible sur: https://www.gerpac.eu/risque-d-exposition-chimique-et-permeabilite-des-gants

67. ASSTSAS. Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux: guide de prévention. 2021.

68. Mayer J, Menetre S, Serrurier C, Delfour A, May I. Comparaison des dispositifs sécurisés de préparation des cytotoxiques. Pharm Hosp Clin [Internet]. juin 2011 [cité 9 janv 2022]; Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211104211000750

69. Sessink PJM, Trahan J, Coyne JW. Reduction in surface contamination with cyclophosphamide in 30 US hospital pharmacies following implementation of a Closed-System Drug Transfer device. Hosp Pharm [Internet]. mars 2013 [cité 11 déc 2021]; Disponible sur: http://journals.sagepub.com/doi/10.1310/hpj4803-204

70. Kromhout H. Postulating a dermal pathway for exposure to anti-neoplastic drugs among hospital workers. Applying a conceptual model to the results of three workplace surveys. Ann Occup Hyg [Internet]. oct 2000 [cité 8 juin 2022]; Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003487800000508

71. Closed-system drug-transfer devices plus safe handling of hazardous drugs versus safe handling alone for reducing exposure to infusional hazardous drugs in healthcare staff - Gurusamy KS, Best LMJ, Tanguay C, Lennan E, Korva M, Bussières JF. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 27 mars 2018 [cité 9 juin 2022]; Disponible sur: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012860.pub2

72. Comte H, Bertrand B, Conde S, Agullo M, Grosse PY, Roos J, et al. Évaluation d'un nouveau dispositif de transfert en système clos (Vialshield® Carefusion) pour la préparation de cytotoxiques dans les services de soins. Pharm Hosp Clin [Internet]. 1 déc 2014 [cité 8 juin 2022]; Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211104214005396

73. Jin Yoshida et al. Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. Ann Occup Hyg [Internet]. mars 2009 [cité

14 déc 2021]; Disponible sur: https://academic.oup.com/annweh/article/53/2/153/175185/Use-of-a-Closed-System-Device-to-Reduce

74. Jorgenson et al. Contamination comparison of transfer devices intended for handling Hazardous Drugs. Hosp Pharm [Internet]. sept 2008 [cité 11 déc 2021]; Disponible sur: http://journals.sagepub.com/doi/10.1310/hpj4309-723

75. Laura Fabre et al. Qualification d'un robot pour la préparation de médicaments cytotoxiques : évaluation de la contamination chimique avec une solution de fluorescéine.

76. E. Goiffon, J. Bayle, R. Chevrier. Mise en place de l'automate DIANA® pour la préparation de doses standardisées de chimiothérapies sous isolateurs.

77. Krämer I, Federici M, Schierl R. Environmental and product contamination during the preparation of antineoplastic drugs with robotic systems. Pharm Technol Hosp Pharm. 1 sept 2018;

78. M. Ayadi et al. Evaluation de la contamination chimique lors de la préparation des chimiothérapies en isolateur et sur le robot Kiro Oncology®.

79. Dispositifs médicaux utilisés en oncologie - BOULET T. - ACPPHOS 2015.PDF.

80. Forges F, et al. Evaluation of a safe infusion device on reducing occupational exposure of nurses to antineoplastic drugs: a comparative prospective study. Contamoins-1. Int Arch Occup Environ Health [Internet]. août 2021 [cité 11 déc 2021]; Disponible sur: https://link.springer.com/10.1007/s00420-021-01679-x

81. González-Haba Peña E. Estudio comparativo de preparación de fármacos peligrosos con varias modalidades de sistemas. Farm Hosp [Internet]. 1 nov 2016 [cité 9 juin 2022];(6). Disponible sur: https://doi.org/10.7399/fh.2016.40.6.10607

82. E. Peyrilles1 , H. Levert1, P. Sessink2 et al. L'utilisation d'un dispositif de transfert en système clos (DTSC) pour l'administration de diffuseurs portables permet-elle une déconnexion sécurisée ? [Internet]. [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: https://www.gerpac.eu/l-utilisation-d-un-dispositif-de-transfert-en-systeme-clos-dtsc-pour-l-administration-de-diffuseurs-portables-permet-elle-une-deconnexion-securisee

83. Marler-Hausen et al. Use of a closed-system drug transfer device reduces contamination with doxorubicin during bolus injection. Br J Nurs [Internet]. 28 mai 2020 [cité 11 déc 2021]; Disponible sur: http://www.magonlinelibrary.com/doi/10.12968/bjon.2020.29.10.S15

84. Crauste-Manciet S, Décaudin B, Escalup L, Gourio C, Odou P, Vigneron J, et al. Guide de recommandations de dispositifs médicaux - Préparation et administration des médicaments à risques pour le personnel et l'environnement - EUROPHARMAT - GERPAC.

85. Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments - HAS - 2013 [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/guide_outils_securisation_autoevaluation_administration_medicaments_partie2_mettre_en_oeuvre.pdf

86. Standards de pratique ISOPP Société Internationale des Praticiens en Pharmacie Oncologique La sécurité de manipulation des médicaments cytotoxiques -Version française - 2008.

87. J. Descout, C. Grignon, S. Coulon, A. Dauphin. Analyse des différentes méthodes de contrôle des chimiothérapies anticancéreuses de 30 hôpitaux français [Internet]. [cité 9 juin 2022]. Disponible sur:

https://www.gerpac.eu/analyse-des-differentes-methodes-de-controle-des-chimiotherapies-anticancereuses-de-30-hopitaux-francais

88. Andrieu A. Drugcam® un système d'analyse vidéo « in process » : Quel impact sur la maitrise de gestion des risques et le management de la performance en unité de production de médicaments cytotoxiques ? - 2021.

89. Brochure - BD Cato Solutions de gestion des medicaments.

90. Delmas A, Gordien JB, Bernadou JM, Roudaut M, Gresser A, Malki L, et al. Quantitative and qualitative control of cytotoxic preparations by HPLC-UV in a centralized parenteral preparations unit. J Pharm Biomed Anal [Internet]. juill 2009 [cité 8 juin 2022]; Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0731708509001678

91. L. Jordono 1, G. Bouguéon1,2, A. Berroneau1, S. Crauste-Manciet1,2. Evaluation de la contamination chimique du circuit du contrôle analytique des préparations stériles injectables.

92. L. Lê et al. Suivi des contaminations chimiques de surface dans le laboratoire de contrôle des chimiothérapies [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: GERPAC

93. Vasseur et al. A decontamination process adding a tensioactive agent and isopropanol to a closed-system drug transfer device for better control of isolator contamination. A prospective, parallel study. PLOS ONE [Internet]. 8 août 2018 [cité 11 déc 2021]; Disponible sur: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0201335

94. Plan national sur les residus de médicaments dans les eaux PNRM - 2011 - Ministère du travail, de l'environnement et de la santé.pdf.

95. Circulaire interministérielle N°DHOS/E4/DGS/SD7B/DPPR/2006/58 relative à l'élimination des déchets générés par les traitements anticancéreux.

96. Recommandations concernant la manipulation des exreta et des vomissures des malades recevant des anticancereux _ Omédit Haute Normandie _ 2011.pdf.

97. Giovanelli M. Prise en charge du risque professionnel lié à l'exposition aux agents anticancéreux: enquête régionale dans les établissements de santé de Lorraine.

98. Poupeau et al. Surveillance urinaire des professionnels de la santé exposés aux antinéoplasiques dans le cadre de leur travail : revue de la littérature de 2010 à 2015. Can J Hosp Pharm. 31 oct 2016;

99. Décret n° 2009-1570 du 15 décembre 2009 relatif au contrôle du risque chimique sur les lieux de travail. 2009-1570 déc 15, 2009.

100. Villa A. L'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux: de l'évaluation de la contamination interne du personnel infirmier à l'étude de ses déterminants.

101. Nisse C. et al. Recommandations de bonne pratique pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux agents chimiques (SBEP) : recommandations de la Société française de médecine du travail, associée à la Société française de toxicologie analytique et à la Société de toxicologie clinique. Toxicol Anal Clin [Internet]. déc 2017 [cité 9 juin 2022]; Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S235200781730183X

102. Lepage N, Canal-Raffin M, Villa A. Propositions pour la mise en œuvre d'une surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux. Toxicol Anal Clin [Internet]. déc 2017 [cité 14 déc 2021]; Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352007817302330

103. Odraska et al. Utilization of the solid sorbent media in monitoring of airborne cyclophosphamide concentrations and the implications for occupational hygiene. J Environ Monit [Internet]. 2011 [cité 9 juin 2022]; Disponible sur: http://xlink.rsc.org/?DOI=c0em00660b

104. Gorná L. et al. Determination of airborne and surface contamination with cyclophosphamide at the Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic. Ceska Slov Farm Cas Ceske Farm Spolecnosti Slov Farm Spolecnosti. févr 2011;

105. Sessink PJM, Anzion RB, Van den Broek PHH, Bos RP. Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. Pharm Weekbl [Internet]. févr 1992 [cité 9 juin 2022]; Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/BF01989220

106. S. Ndaw, F. Denis, P. Marsan, A. Rémy, A. Robert, département Toxicologie et biométrologie, INRS. Exposition professionnelle des personnels de santé hospitaliers aux médicaments cytotoxiques. Biométrologie et mesure de la contamination des surfaces. 2018;

107. Atgé B et al. Contamination des surfaces par les médicaments anticancéreux au sein d'un service de soins. Arch Mal Prof Environ [Internet]. oct 2020 [cité 9 juin 2022]; Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1775878520301946

108. Pimbert S, Nikolova-Pavageau N, Hache P, Pillière F. Références en santé au travail - revue trimestrielle de l'INRS. 2017;

109. Merger D et al. Multicenter study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 33 Canadian hospitals. Int Arch Occup Environ Health [Internet]. avr 2014 [cité 9 juin 2022]; Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/s00420-013-0862-0

110. Poupeau C et al. Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate in 48 Canadian hospitals. J Oncol Pharm Pract [Internet]. janv 2018 [cité 12 juin 2022]; Disponible sur: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155216676632

111. Romain DESMARIS, Catherine DEVYS, Nicolas CORMIER. Atelier pharmacotechnie - Etat des lieux de la pharmacotechnie et Retour d'expérience - JN SFPO 2021. :54.

112. Dr C. Bobin-Dubigeon. Rapport scientifique projet IRP2010 - Contamination de surface Etablissement 4.

113. Mariani F. Pratiques médicales en santé au travail pour la formation des collaborateurs médecins.

114. Certification ISO 9001 - Norme Iso 9001 [Internet]. 2010 [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: https://www.france-certification.com/les-certifications/iso-9001/

115. Bobin-Dubigeon C et al. A New, Validated Wipe-Sampling Procedure Coupled to LC-MS Analysis for the Simultaneous Determination of 5-Fluorouracil, Doxorubicin and Cyclophosphamide in Surface Contamination. J Anal Toxicol [Internet]. 1 sept 2013 [cité 13 juill 2022]; Disponible sur: https://academic.oup.com/jat/article-lookup/doi/10.1093/jat/bkt045

116. Benzidia S et al. La standardisation des processus à l'épreuve des risques à l'hôpital. Manag Avenir Santé [Internet]. 2018 [cité 23 juill 2022]; Disponible sur: https://www.cairn.info/revue-management-et-avenir-sante-2018-1-page-49.htm

117. Méthodologie d'évaluation des risques professionnels _ Centre de gestion de la fonction publique territoriale de la sarthe 2020.pdf.

118. Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé Guide destiné aux professionnels en charge de la sécurité des soins en établissement de santé - HAS - 2012 [Internet]. [cité 23 juill 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/2ebat_synthese_gdr-220312.pdf

119. Lombard T. Gestion des risques a priori: application de la méthode AMDEC à la production des médicaments anticancéreux au CHU de Grenoble.

120. Analyse de risques appliquée à la validation du nettoyage des équipements de fabrication de médicaments aérosols - Thèse doctorante 2014 -Ledoux_Chloé.pdf.

121. Bonnabry DP. Analyse prospective des risques: application aux chimiothérapies anticancéreuses. 2006;

122. List of classifications – IARC Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans [Internet]. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications/

123. Karine Touzin et al. Cyclophosphamide contamination observed on the external surfaces of drug vials and the efficacy of cleaning on vial contamination. Ann Occup Hyg. 28 juill 2008;

124. NaitoT et al. Comparison of contamination levels on the exterior surfaces of vials containing platinum anticancer drugs in Japan. Biol Pharm Bull [Internet]. 2012 [cité 1 mars 2022];35(11). Disponible sur: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/35/11/35_b12-00628/_article

125. Power L et al. Hazardous Drug residue on exterior vial surfaces: evaluation of a commercial manufacturing process. Hosp Pharm [Internet]. avr 2014 [cité 1 mars 2022]; Disponible sur: http://journals.sagepub.com/doi/10.1310/hpj4904-355

126. Ruptures en Dispositifs Médicaux Stériles : un défi quotidien - 30ème journées EUROPHARMAT - Ressault A, Rupin P, Pepe V, Bros A, Wisniewski S, Gourieux B.

127. Anticancéreux et contamination environnementale _JF.Latour_2010 - Centre Léon Bérard. Lyon.

128. Ifrah A, Balduini E, Lebreton A, Quay LL. Mise en place de mesures destinées à réduire la contamination chimique par les cytotoxiques au sein d'une Unité de Reconstitution de Chimiothérapies centralisée : sont-elles efficaces ?

129. Videau M et al. Mise en place d'une stratégie de suivi des contaminations en cytotoxiques des surfaces dans une unité de reconstitution centralisée d'injectables. Wwwem-Premiumcomdatarevues22111042v54i1S2211104218301826. 28 févr 2019;

130. L'ASN et la radioprotection des travailleurs - JL Godet, JL Lachaume, JP Vidal, J Aguilar.

131. Arnold S, Jeronimo M, Astrakianakis G, Kunz M, Petersen A, Chambers C, et al. Developing wipe sampling strategy guidance for assessing environmental contamination of antineoplastic drugs. J Oncol Pharm Pract. 4 août 2022;107815522211185.

132. Research about Environmental Contamination by Cytotoxics And Management of Safe Handling Procedures - Masha - ESOP [Internet]. ESOP | European Society of Oncology Pharmacy. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: https://esop.li/activities-2/projects/masha-projekt/

133. Directive 2010/32/UE du conseil du 10 mai 2010 portant application de l'accord-cadre relatif à la prévention des blessures par objets tranchants dans le secteur hospitalier et sanitaire conclu par l'HOSPEEM et la FSESP [Internet]. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32010L0032

134. Analyse SWOT : Forces / Faiblesses / Opportunités / Menaces [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur: https://www.manager-go.com/strategie-entreprise/dossiers-methodes/diagnostic-strategique-swot

135. Harrison BR, Godefroid RJ, Kavanaugh EA. Quality-assurance testing of staff pharmacists handling cytotoxic agents. Am J Health Syst Pharm [Internet]. 15 févr 1996 [cité 9 janv 2022]; Disponible sur: https://academic.oup.com/ajhp/article/53/4/402/5092792

136. Desoil M, Fouéré A, Lester M. Validation des manipulateurs : mise en place d'un test de remplissage aseptique couplé à la fluorescéine dans une unité de reconstitution des cytotoxiques.

137. B. Favier et al. Mise en place d'un système d'évaluation des manipulateurs dans une unité de reconstitution de cytotoxiques. J Pharm Clin. 2003;

138. Kuntheavy-Roseline I, Farshid S, Ho I, Pascal B. Utilisation d'un marqueur fluorescent pour simuler la contamination durant la reconstitution d'un cytostatique.

139. Fiche technique BD - SmartSite - Acces flacon ventile clipsable sans aiguille.pdf.

140. Fiche technique BD - Dispositif acces sans aiguille TEXIUM.pdf.

141. Zock MD, Soefje S, Rickabaugh K. Evaluation of surface contamination with cyclophosphamide following simulated hazardous drug preparation activities using two closed-system products. J Oncol Pharm Pract [Internet]. mars 2011 [cité 26 juill 2022]; Disponible sur: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155210374673

142. TPLC - Total Product Life Cycle - US Food and Drug Administration FDA [Internet]. [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfTPLC/tplc.cfm?ID=2810&min_report_year=2017&manufacturer=YUKON%20MEDICAL%2C%20LLC&pmndecision=SUBSTANTIALLY%20EQUIVALENT#YUKON%20MEDICAL,%20LLC

143. Fiche technique BD PhaSeal Optima.pdf.

144. Simon Nicolas et al. N. Effectiveness of a Closed-System Transfer Device in reducing surface contamination in a new antineoplastic drug-compounding unit: A prospective, controlled, parallel Study. PLOS ONE [Internet]. 8 juill 2016 [cité 11 déc 2021]; Disponible sur: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0159052

145. Spivey S, Connor TH. Determining sources of workplace contamination with antineoplastic drugs and comparing conventional IV drug preparation with a closed system. Hosp Pharm [Internet]. févr 2003 [cité 25 juill 2022]; Disponible sur: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/001857870303800213

146. Favier b et al. The PhaSeal® system: Impact of its use on workplace contamination and duration of chemotherapy preparation. J Oncol Pharm Pract [Internet]. mars 2012 [cité 10 janv 2022]; Disponible sur: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155211401454

147. De Ausen L et al. Leakage from closed-system transfer devices as detected by a radioactive tracer. Am J Health Syst Pharm [Internet]. 1 avr 2013 [cité 26 juill 2022]; Disponible sur: https://academic.oup.com/ajhp/article/70/7/619/5112521

148. Nyman HA, Jorgenson JA, Slawson MH. Workplace contamination with antineoplastic agents in a new cancer hospital using a closed-system drug transfer dDevice. Hosp Pharm [Internet]. 1 mars 2007 [cité 25 juill 2022];42. Disponible sur: https://doi.org/10.1310/hpj4203-219

149. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Spivey SM. Effectiveness of a closed-system device in containing surface contamination with cyclophosphamide and ifosfamide in an i.v. admixture area. Am J Health Syst Pharm [Internet]. 1 janv 2002 [cité 26 juill 2022]; Disponible sur: https://academic.oup.com/ajhp/article/59/1/68/5158034

150. Sessink P et al. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. J Oncol Pharm Pract [Internet]. mars 2011 [cité 10 janv 2022];17. Disponible sur: http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155210361431

151. Johanne Daupin et al. Optimisation de l'utilisation des perforateurs sécurisés (dits spikes) dans une unité de préparation d'anticancéreux (UPAC) - ScienceDirect [Internet]. [cité 22 juill 2022]. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211104214005773

152. Sécurisation de la préparation des seringues de méthotrexate hors unité centralisée. Ribeiro V - CHI Créteil, 18ème journées EUROPHARMAT Bordeaux 2008.

153. Evaluation économique de l'utilisation des systèmes clos de transfert de médicaments lors de la préparation et l'administration des médicaments dangereux par voie parentérale au sein d'un établissement de santé -Soubieux Annaelle.pdf.

154. Sécurisation de l'administration des chimiothérapies anticancéreuses : les 10 points clés à respecter - CHD VENDEE / CAIR LGL - 2019.

155. Carvalho M, Helvig A, Calmettes IP, Noirez V, de Mercy H, Madelaine I, et al. Recommandations S.F.P.O. Adaptation des ressources liées à la pharmacie oncologique Edition 2 - 2019 - Incluant les ressources pour les unités de plus de 40 000 préparations par an. :19.

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant	du Président du jury
Nom :	Nom :
Prénom :	Prénom :

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

La contamination chimique environnementale en unité de production de chimiothérapies : supervision et pilotage au CHD Vendée

La préparation des chimiothérapies anticancéreuses stériles est une activité pharmaceutique délicate et à risque pour les personnels exposés. En effet, les MAC sont considérés comme des substances dangereuses (CMR). Malgré les moyens de maitrise, d'évaluation et de suivi du risque chimique cytotoxique existants, le cadre réglementaire, encore parfois insuffisant en dépit de la volonté de l'Union Européenne, laisse de nombreuses possibilités aux UCPC dans l'encadrement de ce risque.

Afin de superviser le risque chimique environnemental au sein de l'unité de pharmacotechnie du CHD Vendée, une analyse de risque à priori, incluant les résultats de campagne de métrologie surfacique, a été mise en place.

L'efficacité de mesures correctives déjà mises en place, sur la réduction de la contamination chimique cytotoxique, ont ainsi pu être mises en évidence. La phase de stérilisation et manipulation présente un risque élevé vis-à-vis de la contamination chimique. Des mesures correctives ont donc été proposées pour être instaurées en priorité.

La poursuite de la démarche de supervision, avec une mise à jour des données tous les ans, permettra à la fois d'évaluer l'impact des mesures correctives instaurées et de vérifier l'absence de dégradation de la contamination chimique environnementale synonyme d'exposition professionnelle plus marquée.

L'analyse des résultats de la campagne de prélèvement a aussi montré l'impact sur la contamination chimique que pouvait avoir un changement dans les pratiques ou méthodes nécessaires au processus de préparation des chimiothérapies sans qu'il ne soit anticipé et prévenu.

Dans un but de maitrise de la contamination chimique, une analyse d'impact à priori du changement de procédé de préparation aiguille vers spike a été réalisée incluant analyse et simulation de la pratique actuelle en utilisant la fluorescéine. L'impact majeur de ce changement sur la contamination chimique, défini pour la phase de stérilisation et manipulation, a permis de bloquer le développement de l'utilisation de spikes en l'état actuel des pratiques tout en se questionnant sur les mesures correctives qui permettraient de l'envisager.

Dans un contexte d'amélioration continue, le management du risque et l'analyse d'impact de changements, sur la contamination chimique, doivent maintenant se poursuivre dans l'optique de réduire au maximum l'exposition des professionnels.

Mots clés : Médicaments antinéoplasiques, Exposition professionnelle, Surveillance environnementale, Evaluation d'impacts, Gestion des risques