

**CENTRE HOSPITALIER DE BASTIA
CENTRE HOSPITALIER DE BRIGNOLES**

**MISE EN PLACE D'UNE UNITE
CENTRALISEE DE PREPARATION DES
CYTOTOXIQUES SOUS HOTTE A FLUX
LAMINAIRE.
EXPERIENCE DE DEUX CENTRES
HOSPITALIERS DU SUD-EST.**

Auteurs :

BASTERI M.J.- Pharmacien - CH BASTIA

DANI J.- Pharmacien - CH BRIGNOLES

FITY S. - Médecin du Travail - CH BASTIA

Date de rédaction :

Janvier 2002

**MISE EN PLACE D'UNE UNITE CENTRALISEE DE PREPARATION
DES CYTOTOXIQUES SOUS HOTTE A FLUX LAMINAIRE.
EXPERIENCE DE DEUX CENTRES HOSPITALIERS DU SUD-EST.**

1. INTRODUCTION	2
2. QUALITE PHARMACEUTIQUE ET PREPARATION DES CYTOTOXIQUES ...	3
2.1. Evaluation des ressources humaines nécessaires	3
2.2. Formation initiale et continue des personnels à la manipulation des cytotoxiques.....	3
2.3. Nomination d'un pharmacien responsable de l'unité	4
2.4. Conception de l'unité de reconstitution	4
2.5. Création de documents de travail spécifiques.....	5
2.6. Mise en place de l'équipement et des stocks divers.....	8
2.7. Organisation du travail journalier	12
2.8. Instauration du principe du double contrôle	13
3. PROTECTION DU PERSONNEL ET PREPARATION DES CYTOTOXIQUES	15
3.1. Atmosphère de travail	15
3.2. Equipement de protection individuel (EPI)	16
3.3. Manipulation et sécurité.....	17
3.4. Matériel de protection	17
3.5. Procédures d'urgence	18
3.6. Déchets chimiques	19
3.7. Matériel et inactivation des cytotoxiques	19
4. HYGIENE ET PREPARATION DES CYTOTOXIQUES	20
4.1. Architecture :.....	20
4.2. Entretien et contrôles des surfaces, de l'équipement et du matériel	21
5. CONCLUSION	26
6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	27
7. ANNEXES	

1. INTRODUCTION

Les médicaments cytotoxiques injectables, qu'ils soient prêts à l'emploi ou à reconstituer, requièrent adaptation posologique personnalisée pour chaque patient et dans la majorité des cas, dilution préalable à leur administration.

Ces opérations, en tant que préparations magistrales, sont réglementairement placées sous la responsabilité du pharmacien hospitalier (8).

Il est recommandé, voire obligatoire dans les centres de référence en cancérologie, que cette activité soit centralisée au sein de l'établissement de santé (6).

Ainsi, l'unité, qui constituera un noyau indépendant, pourra se situer dans les services de soins spécialisés, ou mieux, au sein du service de Pharmacie Hospitalière, à condition que la gestion du transport des thérapeutiques soit organisée dans le respect des règles d'hygiène et de confidentialité.

La préparation proprement dite, puisque aseptique, devra être effectuée dans une zone à atmosphère contrôlée : isolateur ou salle protégée munie d'une ou plusieurs hottes à flux laminaire vertical. (23, 25, 26, 27).

Si la deuxième alternative est retenue, ce qui a été le cas dans nos deux établissements, le travail que nous présentons peut servir de base de réflexion à des confrères souhaitant mettre en place cette activité. Nous avons tenté d'instaurer une démarche qualité afin d'assurer au malade garantie et sécurité pharmaceutiques, de le préserver de la survenue d'infections nosocomiales tout en protégeant le personnel de la toxicité potentielle des produits manipulés.

2. QUALITE PHARMACEUTIQUE ET PREPARATION DES CYTOTOXIQUES

Avant de prétendre fournir une préparation stérile au malade (ultime étape de la chaîne de fabrication et ne représentant que l'un des objectifs visés par le pharmacien), celui-ci doit se conformer à toutes les exigences destinées à assurer une qualité pharmaceutique irréprochable au médicament livré, par un certain nombre de mesures, fruits d'une réflexion préalable, mises en œuvre dès l'ouverture de l'unité centralisée.

Celle-ci est gérée comme une petite entreprise de production à l'organisation spatio-temporelle rigoureuse, donc soumise à des exigences particulières et requiert non seulement des connaissances (pratiques et théoriques) en matière de cancérologie mais aussi le sens de l'organisation.

Il est également indispensable de collaborer étroitement avec l'unité de soins, la complémentarité et le dialogue ne pouvant qu'améliorer la prestation offerte aux malades hospitalisés et faciliter le travail de chacun.

En outre, la centralisation assortie de la programmation à l'avance, optimise la gestion des anticancéreux, produits onéreux (20).

L'objectif premier du pharmacien est de présenter au patient la dose conforme à la formule prescrite par le médecin spécialiste expérimenté et cela, sous la forme la plus adaptée (poche PVC, flacon verre, diffuseur portable, seringue, cassette, ...).

Nous proposons donc, préalablement à la mise en œuvre effective de l'unité puis tout au long de son fonctionnement, les étapes suivantes, que nous avons respectées.

2.1. Evaluation des ressources humaines nécessaires

Elles ont été notamment calculées en fonction du nombre prévisionnel de chimiothérapies et du guide des « Bonnes Pratiques de Fabrication » (BPF)(2, 13).

2.2. Formation initiale et continue des personnels à la manipulation des cytotoxiques

→Elle a concerné le pharmacien et les personnels amenés à manipuler les cytotoxiques sous hotte à flux d'air laminaire (2, 13).

→Note : le personnel d'entretien de l'unité a été associé à l'enseignement par une information en rapport avec le bionettoyage de cette zone protégée et le contact potentiel avec les produits.

→Au niveau du service de soins, le cadre d'unité, sous la responsabilité du médecin, s'est assuré que le personnel médical et paramédical avait reçu la formation initiale requise et veille à la formation continue (nouvelles techniques, nouveaux protocoles ou produits, ...).

Il peut aussi effectuer une évaluation périodique des pratiques et des connaissances.

→Dans le même ordre d'idées, le pharmacien intègre périodiquement des séances d'auto-évaluation théorique et pratique du personnel pharmaceutique par le biais d'audits internes ou de séances de travail filmées, de questionnaires... (bonne connaissance des protocoles de travail, d'hygiène, ...).

Il peut organiser, notamment pour les débutants, des séances de préparations « à blanc » avec des produits non cytotoxiques, colorés notamment.

En outre, il nous a paru important, et ce, dès la conception du projet, d'impliquer nominativement chaque intervenant dans la rédaction et les réajustements des procédures de travail le concernant.

2.3. Nomination d'un pharmacien responsable de l'unité

→Son rôle premier est de superviser l'unité et d'assurer son organisation en respectant une démarche d'Assurance Qualité, documentée par la rédaction de protocoles appropriés.

Au quotidien, il assure la validation:

de la prescription nominative. Il vérifie impérativement :

- l'adéquation entre pathologie et protocole,
- la surface corporelle,
- les doses de produits,
- les compatibilités produits/solvants et produits entre eux.

de la préparation et tous les documents s'y rattachant.

→Il est, sinon présent en permanence auprès des préparateurs, immédiatement disponible à leur demande.

2.4. Conception de l'unité de reconstitution

→Le local qui inclut obligatoirement une zone à atmosphère contrôlée (2, 13) pour les manipulations, permet le respect des bonnes conditions d'hygiène (détaillées plus loin) et son ergonomie facilite :

la préparation

l'accès des personnels :

- aux stocks (produits et matériel),
- à la documentation,
- aux dossiers patients,
- au système de gestion informatique ,
- aux moyens de communication avec l'extérieur (téléphone, interphone, fax, passe-instruments).

→L'agencement de la zone de préparation (30), de surface raisonnable (15 m² pour l'installation d'une hotte) a été conçu pour permettre d'optimiser le travail des préparateurs (ergonomie, sécurité, confort) et offrir ainsi au patient les garanties escomptées.

→Il est prévu d'installer un système de traitement d'air soumis à une maintenance rigoureuse, calqué sur celui d'une salle d'intervention en bloc opératoire. Les critères concerneront à la fois la « propreté microbiologique » de l'air (surpression : 40 pascals, classe d'empoussièrement : B selon la norme NF 90351 et les BPF, renouvellement horaire : 30 à 50 vol/h dont 15 d'apport d'air neuf, vitesse de l'air : 0,20 à 0,30m/s), et le confort des utilisateurs (température comprise entre 18 et 21°C, humidité relative...) (9).

→Le lieu de préparation est réservé à cet usage exclusif, il est donc individualisé par rapport à un autre local le précédant où s'effectuent toutes les opérations d'écriture et/ou informatiques et de documentation.

→Les deux salles sont séparées par un sas vestiaire d'environ 5 m² (30), (qui devra être lui aussi en surpression), muni d'un point d'eau pour le lavage des mains.

→La surface totale avoisine 40 m².(30)

→L'accès de la salle de préparation est strictement réglementé et interdit à toute personne étrangère au service par l'intermédiaire d'un pictogramme apposé sur la porte(1).

→L'entretien du matériel réutilisable destiné à être stérilisé, est assuré dans un local spécifique situé à proximité de l'unité.

2.5. Création de documents de travail spécifiques

L'élaboration de ces documents ,manuelle ou informatique, a été réalisée avant l'ouverture de l'unité, après un travail de réflexion et soumise pour certains à l'appréciation du praticien spécialiste de l'unité de soins.

En apportant gain de temps, confort et en permettant de limiter les erreurs, l'outil informatique a été bien sûr privilégié d'autant que la plupart des logiciels disponibles sur le marché proposent a minima, la gestion des divers fichiers (patients, pathologies, produits, prescripteurs, protocoles, interactions,...), celle des consommations ainsi que l'édition des feuilles de fabrication et des étiquettes .

Quoi qu'il en soit, les documents de travail nécessaires à cette activité sont les suivants :

a) *Ordonnance nominative – type* (cf. annexe n°1)

→Pour l'instant encore manuelle dans nos deux établissements, elle prévoit un emplacement pour :

- l'identité du patient,
- les caractéristiques permettant le calcul de la surface corporelle (par abaques),
- la pathologie,
- le nom du protocole,
- les divers produits utilisés, écrits par ordre chronologique d'administration, assortis de leur dosage par jour de traitement (J1, J2, ...),
- le(s) véhicule(s) de perfusion en volume,
- la date du premier jour de cure, la durée de celle-ci et la localisation de la cure au sein du protocole,
- les produits adjuvants éventuels (non cytotoxiques),
- les numéros d'enregistrement des préparations à l'ordonnancier,
- le nom et la signature du prescripteur,
- la date de la prescription,
- le nom et la signature du pharmacien pour validation.

→Un jeu d'ordonnances dupliquées vierges est mis à disposition du médecin en permanence.

Après réception des prescriptions, le pharmacien ajoute les précisions éventuelles (conditions de conservation, ...), destine l'original au service de soins en fin de cure après visa et archive le double trois ans (3).

N.B : Toute annotation du pharmacien modifiant l'ordonnance fait l'objet d'une photocopie transmise le jour même au service de soins.

b) *Fiches de préparation type par produit* (cf. annexe n°2)

→Elles sont complétées nominativement patient par patient.

N.B. : un produit pouvant posséder plusieurs méthodes de préparation et présentations finales, il a fallu prévoir parfois plusieurs fiches.

→Elles détaillent :

- le mode opératoire,
 - les spécificités du produit (solvant (s) de perfusion compatible (s), existence d'une dose cumulée, nécessité de perfuseur opaque, de seringue et flacon verre, stabilité vis-à-vis du PVC, délai de conservation après dilution),
 - la toxicité particulière éventuelle envers le manipulateur,
 - et surtout, le calcul de la dose à administrer en volume (conversion des milligrammes en millilitres),
 - chaque fiche précise également la composition du plateau - type de préparation (matériel, médicaments). Les quantités sont complétées par ou sous le contrôle du pharmacien.
- Les fiches, après édition font l'objet d'un double visa (préparateur, pharmacien), avant fabrication.

c) *Étiquettes*

→Les retranscriptions manuelles, sources d'erreurs, sont déconseillées. L'outil informatique est privilégié.

Ainsi, les étiquettes adéquates, détachables et autocollantes, sont éditées en même temps que chaque fiche de préparation.

→Elles mentionnent :

- l'identité du patient,
- le service destinataire,
- les informations relatives au médicament et au solvant (libellés, dosages, volumes),
- le numéro de la préparation,
- la date et le jour (J1, J2, ...) au sein de la cure.

→L'édition de trois étiquettes est proposée par préparation, une pour le conditionnement final, une pour le sachet d'emballage et une pour la fiche de préparation.

→Note : pour des raisons de confidentialité, le nom des produits n'apparaît pas sur l'étiquette destinée au conditionnement primaire.

d) *Ordonnancier spécifique*

→Il identifie chaque préparation par :

- un numéro (reporté sur l'étiquette et la fiche de préparation),
- la date,
- l'identité du prescripteur et son service,
- l'identité du patient et son affectation dans le service,
- les quantités, les numéros de lots et dates de péremption de tout produit et matériel stérile utilisé,
- le conditionnement final et sa quantité,
- l'identité du manipulateur et de l'aide.

Il est prévu d'informatiser l'inscription à l'ordonnancier.

e) Protocoles de travail et d'hygiène assortis d'information orale assurée par le pharmacien aux personnels

→ Ils sont réévalués une fois par an au moins (5). Les procédures d'urgence (cf. plus loin) sont affichées ainsi que toute nouvelle conduite à tenir pendant trois mois.

→ Ils sont placés dans une « bible » classée par rubriques, accessible en permanence à tous les personnels et dans un lieu connu de tous.

→ Les documents que nous avons rédigés sont :

des instructions concernant :

- . l'organisation globale
- . l'organigramme
- . les fiches de poste ...

des protocoles et modes opératoires de fonctionnement aux diverses étapes :

- . avant fabrication (mise en place – types d'habillage – décontamination hotte et paillasse, ...)
- . au cours de la fabrication proprement dite (techniques précises)
- . après fabrication (étiquetage, livraison, élimination des déchets, ...)

des protocoles de nettoyage avec enregistrements :

- . quotidien
- . hebdomadaire
- . mensuel

des procédures de contrôle technique et environnemental et leurs enregistrements.

des procédures et modes opératoires en cas d'incident :

- . protection de l'environnement
- . protection du personnel et du malade
- . kit d'urgence

des protocoles et modes opératoires de gestion des préparations:

- . suivi quotidien
- . récapitulatif mensuel
- . bilan annuel

un recueil de protocoles standard reconnus et réactualisés de chimiothérapies anticancéreuses.

Ces protocoles sont classés par pathologie ou par organe.

N.B : le Manuel Qualité n'a pas encore été rédigé, bien que la plupart des documents créés en constituent déjà la trame.

f) Bibliographie

→ Elle est régulièrement mise à jour en matière de cancérologie et d'utilisation pratique des cytotoxiques (manuels, guides pratiques, publications, documentation...).

→La constitution d'un thésaurus de fiches monographiques à jour, de tous les produits, a été indispensable.

g) Système de suivi et d'archivage des dossiers-patients

Ceux-ci contiennent les ordonnances nominatives cure après cure ainsi que les fiches de préparation correspondantes.

Chaque dossier est complété si besoin par une fiche thérapeutique (ou historique médicamenteux) où les doses cumulées toxiques référencées de certains anticancéreux sont comptabilisées et par toute information importante concernant le patient (changement de protocole, de posologie, décès, ...).

h) Fiches - types nécessaires à la gestion du stock de produits et matériel

Réassortiments, suivi informatique, gestion du matériel stérilisable, fiches de pharmaco- et de matériovigilance, fiches de traçabilité des opérations de maintenance et de désinfection des appareils (hotte notamment), de désinfection du local, des contrôles environnementaux, constituent ce répertoire. Les fiches honorées sont classées dans les rubriques adéquates dans l'ordre chronologique.

Afin d'être en possession à tout moment d'un cliché représentatif de l'activité de l'unité de reconstitution, des tableaux synoptiques hebdomadaires, mensuels et annuels des préparations et de leurs produits quantifiés sont également établis.

i) « Main courante »

Y sont inscrits au quotidien toute information, remarque ou incident relatifs à l'unité. Les membres de l'équipe visent chaque nouvelle rubrique.

j) Notes d'information

Toute note de service, d'information interne ou externe, tout protocole nouveau ou modifié, dont les unités (pharmacie-soins) sont rédactrices ou destinataires, sont consignés dans un classeur après visa de tous les intéressés.

k) Tableau de planning prévisionnel hebdomadaire

Le calendrier théorique, rédigé par les préparateurs en fonction des cures programmées des patients en cours de traitement et des informations données à l'avance par le service soignant, peut à tout moment être modifié (nouvelle inclusion, mauvais bilan sanguin d'un patient interdisant l'injection du traitement, ...). Il est affiché dans la salle de travail.

2.6. Mise en place de l'équipement et des stocks divers

Elle a été précédée d'une évaluation soigneuse en amont, en fonction du nombre de chimiothérapies prévues, des spécificités de l'établissement, de l'effectif impliqué dans l'unité.

Le choix des fournitures a été effectué en tenant compte de renseignements et conseils glanés auprès de services ou professionnels compétents (autres centres, ingénieur bio médical, médecin du travail, ...) et est réajustable à tout moment (réglementation, innovations).

a) Equipement du local et des annexes

→Hotte à flux laminaire

Nous avons choisi d'installer un poste de sécurité cytotoxique (PSC) choisi parmi ceux préconisés par l'INRS *(13, 24, 28) lors d'une étude réalisée dans le cadre de la protection du personnel. Il s'agit de hottes à flux laminaire vertical de type II B, donc conformes à la norme NFX44-201, munies de trois filtres HEPA **, situés en aval du plan de travail, à l'extraction du poste de sécurité et au plafond du volume de travail.

Les filtres n'arrêtant que les poussières, l'air de la hotte devait être rejeté à l'extérieur, donc non recyclé, assurant ainsi l'élimination de tous polluants gazeux. L'extraction par raccordement indirect plus fiable et plus facile à mettre en œuvre que celle par raccordement direct, a été privilégiée (17).

L'empoussièrement est contrôlé conformément au guide des BPF*** (2) et aux normes AFNOR citées en référence (23,26,27) qui préconisent la manipulation et le remplissage des produits fabriqués aseptiquement à un poste de travail de classe A, dans un local de classe B (ce que nous prévoyons dans le futur).

AU REPOS		EN ACTIVITE		Correspondance US Federal Standard 209E (au repos)	
Classe	Nombre maximal autorisé de particules/m ³ supérieur ou égal à				
	0,5µm	5µm	0,5µm		5µm
A	3 500	0	3 500	0	100
B	3 500	0	350 000	2 000	100
C	350 000	2 000	3 500 000	20 000	10 000
D	3 500 000	20 000	non défini	non défini	100 000

* INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

** filtres HEPA : High Efficiency Particulate Air, filtres à très haute efficacité de la classe EU 14 (à efficacité de filtration ≥ 99,999 %).

***BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.

Le plan de travail plein, fortement recommandé a été choisi, afin d'éviter l'obturation de la surface aspirante des plans de travail perforés par l'installation de champs stériles lors de la fabrication.

Il a été judicieux de prévoir, à la commande, la présence d'une barre de suspension destinée à supporter les poches de solutés de perfusion utilisées pour purger les lignes.

L'enceinte est munie d'une vitre fixe ou type « guillotine » (selon l'établissement).

Note : Il est préconisé de laisser en permanence la hotte fonctionner à plein régime vitre ouverte (jamais en régime lent).

Le flux s'interrompt automatiquement dès que la vitre est baissée ou qu'un cache est mis en place si l'on choisit de la fermer en dehors des séances de travail.

En ce cas, on fait fonctionner le PSC à plein régime, vingt à trente minutes avant et après la séance de préparation.

☐ Cet équipement a fait l'objet d'une réception technique et bactériologique avant mise en œuvre et bénéficie d'une maintenance périodique rigoureuse par des techniciens spécialisés qui évaluent régulièrement les paramètres du flux et l'efficacité du filtre HEPA (celui-ci est changé selon le rythme préconisé par l'installateur) :

- . contrôle annuel de la vitesse du flux d'air : 0.45m/s +/- 20% (2),
- . test de fumée (vérification de la laminarité du flux) : une fois par an,
- . comptage des particules pour contrôler l'efficacité du filtre : une fois par an,
- . test des alarmes : toute mise en alarme signe le dysfonctionnement d'un des

paramètres et impose le recours à un spécialiste.

Toute intervention est tracée sur un cahier de suivi.

- paillasse de travail à revêtement lisse à proximité de la hotte,
 - sièges confortables pour les manipulateurs en matériau désinfectable,
 - réfrigérateur avec enregistreur de température (produits à conserver au frais),
 - idéalement, équipement de sécurité : combiné douche et lave-oeil à proximité du poste de travail (non installé dans nos établissements),
 - congélateur,
 - soudeuse électrique,
 - armoires de rangement,
 - chariot « d'urgence »(cf. § 4-1),
 - passe – instruments dont le système d'ouverture devra être adapté pour conserver la surpression lors des travaux de mise en œuvre du traitement d'air,
 - équipement informatique avec imprimante et logiciel de gestion des chimiothérapies,
 - bureau et sièges,
 - téléphone, interphone, fax,
 - étuve pour mise en culture des prélèvements : facultatif,
 - système de climatisation, plus particulièrement en période estivale, nécessaire en raison de l'épaisseur de la tenue vestimentaire exigée,
 - poste de lavage des mains équipé (dans le sas) où on a prévu des étagères et des meubles – vestiaires en nombre suffisant,
- N.B : l'ouverture de la porte entre le sas et la salle de reconstitution ne se fait pas manuellement.

b) Stocks (matériel, consommables...)

→ produits médicamenteux (anticancéreux, adjuvants, solutés de perfusion et de reconstitution, trousse de secours cf. § 3-5).

→ matériel nécessaire aux préparations proprement dites, ou nécessaire au fonctionnement : (il est souhaitable de favoriser l'usage unique, nettoyage et stérilisation de matériel potentiellement souillé par des cytotoxiques non inactivés ne pouvant

être recommandé). Les moyens de nos établissements n'ont pu permettre de généraliser cette pratique à ce jour :

- plateaux inox,
- cupules inox pour le trempage désinfectant des flacons et ampoules,
- bechers de purge en inox,
- matériel stérile à usage unique tel que seringues (parfois verre) aiguilles, prises d'air, sets de transfert, obturateurs, fosses, infuseurs....,
- ciseaux stérilisables,
- compresses en non tissé stériles et non stériles,
- champs imperméables en non tissé à usage unique stériles,
- bacs de stérilisation,
- conteneurs à aiguilles autoclavables,
- conteneurs à déchets chimiques,
- conteneurs ou supports pour déchets ménagers et sacs poubelles,
- sacs à linge,
- mallettes de transport des chimiothérapies,
- sacs à usage unique de tailles différentes(pour l'emballage des poches, seringues...) type sacs de stérilisation,
- consommable pour matériel informatique (papier, cartouches d'encre...)

→Équipement de protection individuel des personnels (cf. § 3-2) :

- pyjamas,
- blouses protectrices stériles et non stériles,
- tabliers protecteurs,
- masques chirurgicaux (avec et) sans visière,
- lunettes,
- charlottes,
- gants stériles (spéciaux pour chimiothérapie ou chirurgicaux) et non stériles à usage unique,
- sabots,
- surchaussures.

N.B : A la mise en conformité du local de préparation en suppression, nous ne serons plus équipés qu'en stérile.

→Consommables pour le lavage des mains

- savon antiseptique à distribution non manuelle,
- solution hydroalcoolique pour antiseptie rapide des mains,
- papier essuie-mains stérile et non stérile,
- brosses chirurgicales stériles,
- poubelles à pédale,
- sablier.

→ produits d'entretien (en conformité avec la composition du chariot de ménage – type de l'établissement) et divers :

- alcool à 70°et alcool iodé pour décontaminer le matériel destiné à pénétrer sous la hotte,
- rouleaux de cellulose.

2.7. Organisation du travail journalier

Elle doit être stricte et suivre un rythme préétabli ainsi que les protocoles de travail prévus. On peut proposer par exemple notre schéma d'organisation quotidien :

a) Réception puis visa par le pharmacien des ordonnances et traitements (la veille si possible)

Les nouvelles fiches de préparation (nouveaux patients, changement de posologie) sont établies, puis validées par le pharmacien.

Des compléments d'information peuvent être nécessaires à ce stade (consultation de la bibliographie, mise en relation avec le service de soins). Cette étape est réalisée la veille si possible.

Mise au point du programme de la journée, la veille aussi de préférence, sous réserve de bilans sanguins conformes le lendemain.

N.B : La fabrication ne peut débuter qu'après aval du service prescripteur.

Les préparateurs planifient les préparations en priorisant chronologiquement certains patients (ex : si réhydratation prévue, donc chimiothérapie longue, avec les dérivés du platine, à programmer en début de matinée, ...), et en concertation avec l'équipe soignante.

La collaboration et le dialogue entre la pharmacie et l'unité de soins sont ici indispensables afin d'éviter des contretemps préjudiciables au bien-être des patients.

Nous insistons sur le fait que dans la mesure du possible, l'organisation du travail se fait la veille, après les séances de manipulation, donc sans notion d'urgence.

b) Le matin, à l'arrivée, les préparateurs veillent à la **mise en fonctionnement de la hotte** si arrêtée pendant la nuit ainsi que des **autres appareils** (soudeuse, contrôle des températures du réfrigérateur et du congélateur...).

c) Après confirmation faxée ou à défaut téléphonique des traitements, traitement informatique des ordonnances, avec enregistrement à l'ordonnancier, édition des étiquettes de préparation.

d) Préparation des plateaux par l'aide préparateur :

→ Un premier plateau rassemble le matériel commun aux diverses reconstitutions. Il est passé sous la hotte avant la première manipulation. (Note : certains fournisseurs proposent des sets personnalisés de plateaux communs).

Il est ensuite prévu un plateau par préparation et malade après malade, chacun contenant le matériel spécifique et les produits nécessaires.

La fiche de préparation est posée près du plateau et non dedans (respect de l'hygiène).

e) En parallèle, reconstitution des cytotoxiques sous la hotte par le préparateur manipulateur, malade par malade et préparation après préparation.

Le contrôle visuel des opérations « à risque » par l'aide, permet en particulier d'éviter une erreur de manipulation (omission d'un produit...) ou une erreur de dose.

Remarque : Un flacon entamé peut être conservé quelques heures dans un plateau réservé à cet usage et servir à une autre reconstitution, ce qui permet d'augmenter le rendement en réalisant une économie notable de médicaments onéreux. Mais, pour éviter toute erreur, les flacons entamés ne séjournent pas sous la hotte. Ils sont filmés à l'aide d'un pansement pelliculaire transparent (type ercefilm) et déposés dans un plateau réservé en attente. On ne les conserve pas au delà d'une journée.

f) Distribution

Elle s'effectue au fur et à mesure des préparations, par l'intermédiaire de mallettes réservées à cet usage (une par malade) contenant également les produits adjuvants non anticancéreux éventuels, qui sont placées dans le passe – instruments. L'original de l'ordonnance signée par le pharmacien y est joint en fin de cure (cf. §2-5-a).

Pour des raisons de confidentialité, seules les initiales du malade figurent sur l'extérieur de la mallette (avec le nom du service de soins si besoin). Toute mallette non utilisée doit être rendue à la pharmacie avec note explicative signée. La destruction des préparations non utilisées est gérée par la pharmacie qui en assure par conséquent la traçabilité.

g) Gestion du stock, commandes, traitement informatique, archivage des dossiers, planification du travail du lendemain...

h) Traitement du matériel et des surfaces, selon les protocoles établis, ***évacuation du linge sale et des déchets*** selon les filières prévues (avec traçabilité des opérations).

2.8. Instauration du principe du double contrôle

→ Il est préconisé en particulier lors de la réalisation des étapes critiques (calculs, préparation du plateau, prélèvement de la dose de produit avant sa dilution finale dans le solvant de perfusion).

→ Ce principe est mis en œuvre tout au long de la journée de travail (deux préparateurs ou préparateur/pharmacien voire deux pharmaciens). Il est donc logique d'exiger pendant toute la durée de travail la présence concomitante de deux personnes dans le local de reconstitution.

Le pharmacien valide in fine la préparation avant livraison aux services, en s'assurant de l'adéquation entre étiquetage, ordonnance et fiche(s) de préparation.

De plus, la présence de deux personnes au moins a l'avantage de privilégier le travail du manipulateur qui reste devant la hotte, évitant ainsi de sortir les mains du flux, donc de rompre l'asepsie et préservant ainsi la reconstitution stérile effective des préparations.

→ En pratique, l'aide lui présente les plateaux l'un après l'autre par la droite et les retire après utilisation par la gauche, sans pénétrer dans le flux. Il reste vigilant à chaque stade du travail de son collègue, restant à sa disposition pour honorer toute demande extemporanée en produits ou matériel.

Remarque : Une période de rodage de quelques semaines a été nécessaire au début avant d'acquiescer le rythme de travail convenable.

2.9. Création d'une échantillothèque

Un des établissements congèle un millilitre de chaque préparation réalisée, (à condition que la perte de volume n'affecte pas la dose finale administrée au malade). Chaque échantillon est identifié par le numéro d'ordonnancier de la préparation d'origine et conservé durant trois mois.

Tout prélèvement peut être le témoin de la qualité bactériologique de la préparation en routine ou si un incident survenait chez un malade lors d'une cure (ex : réaction fébrile...), ce qui entraînerait un contrôle des préparations concernées.

Le contrôle physico-chimique ne peut être envisagé ici, la gamme de cytotoxiques dosables étant restreinte et les analyses réservées à certain grands centres.

En pratique, les tubes congelés nous permettent de contrôler par analyse ponctuelle au hasard, les conditions d'asepsie de la fabrication.

3. PROTECTION DU PERSONNEL ET PREPARATION DES CYTOTOXIQUES

→Il est démontré que les cytotoxiques possèdent une toxicité immédiate et retardée. Ils peuvent avoir des effets nécosants en cas de contact avec la peau, ils présentent en outre une toxicité respiratoire par inhalation de gaz, poussières ou effluents émis lors de la manipulation, pouvant apparaître plusieurs années après exposition. Ils possèdent pour certains des propriétés mutagènes, sur les fonctions de reproduction et cancérigènes, difficiles à évaluer.

→L'OMS* propose une formule simplifiée de calcul de l'indice de contact cytotoxique (ICC), intégrant (31):

- . le nombre de reconstitutions réalisées par une même personne sur une période donnée,
- . le nombre d'administrations réalisées par une même personne pendant la même période,
- . le nombre d'heures de travail de la personne durant la période déterminée.

Cependant elle ne prend pas en compte le degré de risque propre à chaque substance.

Il existe trois niveaux de risque, en fonction de la valeur de l'ICC dont doivent découler la conception des locaux et le choix des matériels.

Les niveaux 2 ($1 < ICC < 3$) et 3 ($ICC > 3$) nécessitent la maîtrise des risques de biocontamination et de contact cytotoxique.

C'est ainsi que nous avons décidé de l'installation de nos hottes à flux laminaire.

→Les personnels concernés sont suivis classiquement par la médecine du travail qui, après examen clinique complet, leur prescrit annuellement un bilan biologique standard et radiologique.

→ Les femmes enceintes ou allaitantes sont exclues d'une telle unité.

Les grossesses ultérieures éventuelles des manipulatrices feront l'objet d'une surveillance particulière.

→Les mesures préventives envisagées visent surtout à éviter toute contamination cutanée et respiratoire (18).

Le pharmacien s'assure de leur mise en œuvre.

Elles concernent les axes suivants :

3.1. Atmosphère de travail

→En ce qui concerne le confort des manipulateurs, les conditions de température et d'hygrométrie idéales ont été abordées au § 2-4. (N.B : la climatisation du local est indispensable notamment en raison de l'épaisseur de l'EPI enfilé sur le pyjama).

En outre, à la mise en conformité, le local devra bénéficier d'une aération au moyen d'air conditionné, filtré (circulant en pression positive) assurant 30 à 50 renouvellements horaires dont 15 d'apport d'air extérieur (9).

Actuellement, seul un système de climatisation équipe le local.

→La hotte est munie d'un système d'extraction d'air par raccordement indirect (cf. § 2-6-a) (19).

OMS* : Organisation Mondiale pour la Santé.

→La présence d'une vitre de façade sur la hotte, doublée d'une aspiration au bord avant du plan de travail, forme une barrière de protection entre la manipulation et le manipulateur.

→Il est interdit de manger, boire ou fumer dans le local de travail.

3.2. Equipement de protection individuel (EPI)

Il vient compléter la tenue de travail de base, type pyjama de bloc opératoire (2) non stérile en textile mélangé coton/polyester.

→L'équipement proposé pour **le manipulateur** est conforme à la réglementation(6) et complété de la façon suivante :

d'une blouse opératoire en non tissé stérile, imperméable, longue, à manches longues munies de poignets élastiques,

d'une double paire de gants chirurgicaux stériles à usage unique en latex, changée toutes les quatre à cinq manipulations(matériau épais donc effet barrière) ou d'une paire de gants stériles latex à bouts renforcés «spéciaux chimiothérapies »jetables,

N.B : en fin de travail et au retrait des gants, un lavage soigneux des mains est pratiqué.

d'un masque chirurgical à visière ou, d'un masque et d'une paire de lunettes de protection désinfectables,

Remarque : la protection des yeux est conseillée bien que la présence de la vitre constitue une barrière de protection.

d'une coiffe à usage unique,

on a privilégié l'utilisation de sabots nominatifs, exclusivement réservés à l'unité, désinfectables voire autoclavables, par rapport aux surchaussures à usage unique.

→La tenue de **l'aide manipulateur, du pharmacien ou de tout personnel habilité** à pénétrer dans le local de travail :

diffère de celle du manipulateur par le port d'une surblouse non obligatoirement stérile à usage unique en non tissé imperméable et d'une seule paire de gants à usage unique non nécessairement stériles,

→**Le personnel d'entretien** doit revêtir le même équipement que l'aide, notamment :

un masque protecteur obligatoire pour l'entretien de la hotte,

des gants de ménage, pour l'entretien du matériel.

A la mise en conformité du local de préparation, la tenue-type de tout personnel pénétrant en zone protégé sera celle du manipulateur (stérile).

→Nous avons recommandé au **personnel soignant** de porter :

des lunettes de protection lors des opérations à risque: pose et retrait de la ligne de perfusion, exposition à diverses projections (excréta...),

les gants sont obligatoires.

3.3. Manipulation et sécurité

→L'enseignement pratique initial prodigué aux préparateurs leur a permis d'acquérir les gestes de base qui jalonnent les journées de travail, vise à éviter toute faute pouvant mettre en jeu leur sécurité et leur a indiqué la conduite à tenir en cas d'incident.

→Le travail de l'opérateur sous la hotte est effectué de manière à éviter les incidents (pas de précipitation ni de mouvements brusques), surtout pendant les phases à risque maximum (reconstitution à partir de poudres, prélèvement, injection dans poche ou infuseur).

→En pratique quotidienne, les manipulateurs, se relayent, toutes les deux heures en moyenne.

En effet, le travail routinier et répétitif peut engendrer fatigue et perte de vigilance. Ceci, cumulé à une confiance acquise au fil du temps, peut inciter à un moindre respect des contraintes inhérentes à la manipulation des cytotoxiques donc générateur d'incidents voire d'accidents.

→Remarque : une mauvaise manipulation est immédiatement dénoncée lors de l'utilisation de produits colorés (ex : anthracyclines, ...). Dans un but pédagogique, on peut donc logiquement suggérer aux manipulateurs débutants ou aux anciens dans le cadre de l'auto-évaluation continue de s'entraîner périodiquement à blanc avec des solutions colorées non anticancéreuses (ex : bleu de méthylène ou fluoréscéine plus lampe UV) (29).

→En outre, afin de préserver le personnel infirmier d'un contact avec le cytotoxique à la mise en place de la perfusion, la livraison par la pharmacie du produit prêt à l'emploi (poche raccordée à sa ligne de perfusion purgée préalablement avec le soluté de perfusion seul) est de rigueur.

→En raison de présence potentielle de résidus de fabrication sur des flacons qui auraient été mal rincés avant conditionnement par le laboratoire fournisseur, toute personne amenée à déconditionner les produits, doit porter des gants jetables (22).

3.4. Matériel de protection

→Un champ stérile en non tissé imperméable, est posé, face « papier » vers le haut sur la surface de travail non perforée, pour absorber les liquides lors d'éventuelles fuites.

→Un récupérateur à aiguilles stérile destiné à recevoir les aiguilles et prises d'air ayant servi au prélèvement des solutions est placé dans l'enceinte de la hotte. L'ensemble est évacué quotidiennement et détruit avec les déchets chimiques.

→L'utilisation de prises d'air munies de filtre protecteur, destinées à retenir les aérosols formés lors de la reconstitution des solutions à partir de poudre médicamenteuse, est nécessaire.

→De même, quand elle est possible, c'est-à-dire lorsque la dose finale correspond à une présentation commerciale, l'utilisation d'un set de transfert entre flacon et poche est privilégiée.

→Les seringues choisies sont verrouillables pour éviter toute désolidarisation corps-piston et toute fuite de cytotoxique.

→En outre, l'ajustement de la dose dans la seringue nécessite l'emploi de compresses stériles pliées qui recueillent l'excès de liquide éventuel.
La main gauche tient la compresse de façon à éviter tout contact entre le gant et le produit résiduel. En cas de souillure, les gants sont changés immédiatement.

→Afin d'éviter toute surpression théoriquement dangereuse dans les poches (éclatement), on retire préalablement le volume de soluté de perfusion correspondant au volume de cytotoxique à injecter dès que celui-ci dépasse 50 ml.

→Note : afin de détecter d'éventuelles traces résiduelles de cytotoxiques dans l'enceinte stérile, certains centres utilisent une lampe à UV, certains produits présentant en effet une fluorescence ultraviolette.
L'emplacement des points pollués permet de détecter puis de corriger l'origine de la présence anormale de produit.

3.5.Procédures d'urgence

Elles concernent à la fois la sécurité du personnel, du malade, et l'environnement.

→En cas de contamination des surfaces (bris de flacon, rupture d'une poche...), la procédure suivante, préalablement rédigée et affichée dans tous les lieux concernés (salle de reconstitution, hôpital de jour et/ou services de soins, local de réception des colis,...), doit être respectée :

- Revêtir si besoin deux paires de gants et tablier protecteur avant toute intervention.
- Pratiquer deux rinçages de la surface souillée à l'eau du réseau afin de diluer le produit.
- Eponger le liquide à l'aide de feuilles de cellulose à disposition (pas de serpillière).

NB : En cas de dispersion d'une poudre médicamenteuse, l'humidifier au préalable à l'eau et éponger comme précédemment.

- Éliminer les déchets (filière déchets chimiques).

→En cas de contamination du personnel (projection cutanée ou oculaire, piqûre, souillure de l'EPI...) les opérations suivantes seront envisagées:

- Retirer immédiatement le vêtement souillé (gants, EPI) qui suivra la filière des déchets chimiques.
- Rincer sans frotter, à grande eau, pendant plusieurs minutes la partie du corps concernée (idéalement douche et rince-œ il).
- Consultation médicale rapide et éventuelle déclaration d'accident du travail.

→Pour le personnel et le malade :

- Une procédure en cas d'extravasation est prévue pour le malade mais aussi pour le personnel manipulant les anticancéreux (l'injection d'une grande quantité de produit lors d'un incident par piqûre peut être considérée comme une extravasation).
- A cet effet, une trousse d'urgence est constituée et tenue à jour (mise à disposition à la pharmacie et dans l'unité de soins). Elle contient les antidotes nécessaires, un tablier, un masque chirurgical, des gants jetables, des aiguilles, des seringues, de la cellulose ainsi que la conduite à tenir. (cf. annexe n°3) (29).

→ Dans tous les cas, l'incident est recensé et analysé.

Les mesures correctives et préventives prises de concert avec toutes les personnes concernées sont notées sur un procès-verbal diffusé puis classé dans le cahier des notes d'information.

3.6. Déchets chimiques

→ Selon les recommandations de l'OMS, les déchets cytotoxiques requièrent une destruction par incinération à 1200°C (12, 31), bien qu'en pratique, à notre connaissance, la température d'incinération utilisée par les sociétés spécialisées n'excède pas 850°C.

→ Ces déchets sont constitués des flacons et ampoules de cytotoxiques entamés ou utilisés, des médicaments périmés, des seringues, des compresses et champs de préparation souillés, des conteneurs à aiguilles usagées, des gants et de tout matériel à usage unique ou linge souillé.

→ Ils sont déposés à l'issue de chaque manipulation dans des conteneurs spéciaux, à fermeture inviolable, identifiés en tant que déchets chimiques et destinés à être incinérés à la température requise.

→ La contenance des récipients est adaptée au contenu prévu et calculée de façon à ne pas stationner plus de 24 heures en salle de reconstitution (toxicité potentielle).

→ Il a été évidemment nécessaire de mettre à disposition des services utilisateurs de chimiothérapies, le même type de conteneurs qui recueillent les poches, lignes de perfusion et autres présentations après utilisation. Leur capacité est plus importante.

→ Les procédures de stockage (6) et de prise en charge des déchets sont clairement établies et diffusées à chaque catégorie de personnel concerné. Le transport et le traitement sont effectués par une entreprise spécialisée le plus rapidement possible. Le stockage des conteneurs en attente se fait dans un local fermé à clé et ventilé.

N.B. : L'évacuation des déchets ménagers par cette filière est proscrite (prix de revient de la prise en charge élevée)

→ En ce qui concerne les excréta des malades et en l'absence de consensus, on a proposé leur dilution avant évacuation par le réseau des eaux usées. Une information du malade est effectuée dans les services (ex : retirer les vêtements souillés, rincer la peau en cas de souillure : vomissements...).

3.7. Matériel et inactivation des cytotoxiques

→ Le matériel réutilisable en inox souillé ou potentiellement souillé doit :

être placé dans un sac jetable que le personnel d'entretien récupère en fin de séance et transporte dans le local « entretien » (le sac est jeté avec les cytotoxiques),

être rincé dans un bac évier réservé à cet usage pour diluer les traces éventuelles de médicament,

subir les opérations d'entretien classique préconisées (nettoyage puis stérilisation).

L'utilisation d'hypochlorite de sodium comme neutralisant chimique, controversée a été abandonnée dans nos établissements.

N.B : En raison des risques de contamination de l'environnement, le matériel à usage unique devrait être privilégié. Les contraintes économiques nous l'interdisent actuellement.

4. HYGIENE ET PREPARATION DES CYTOTOXIQUES

Les malades recevant des chimiothérapies injectables sont le plus souvent immunodéprimés du fait de leur pathologie d'une part, et du fait de l'action neutropénisante de bon nombre de thérapies anticancéreuses d'autre part.

Il faut donc leur éviter lors de la cure en particulier, tout risque d'infection par la mise en œuvre dans l'unité de reconstitution puis dans l'unité de soins d'un panel de recommandations et protocoles d'hygiène drastiques.

4.1. Architecture :

→ Nous l'avons déjà précisé, une bonne conception initiale de l'unité de reconstitution favorise le principe de l'asepsie progressive et permet de réduire au maximum le risque d'infection nosocomiale chez le patient fragile qu'est le cancéreux.

→ La présence de zones distinctes (annexes, sas, salle de travail proprement dite) nous permet de classer la salle de reconstitution en tant que zone à risque et donc soumise à certaines contraintes spécifiques (2):

Traitement d'air :

- Les exigences futures inhérentes au traitement de l'air ont été déjà évoquées au § 2-4. Quelques précisions sont nécessaires dans ce chapitre : pour conserver le local en suppression, (pour éviter la pénétration des germes extérieurs), ses portes et fenêtres devront rester closes durant les reconstitutions. Le sas, en suppression également, sera une zone « tampon » favorisant, par des ouvertures adaptées (portes coulissantes automatiques, écluses, système de verrouillage réciproque) les déplacements d'air de la zone protégée à la zone non aseptique (15).

Risque environnemental (notamment aspergillose, légionellose) :

- L'entretien fréquent des filtres, des gaines de ventilation (devant être accessibles au nettoyage), des bouches d'aération, des installations de climatisation (climatiseurs à eau stagnante proscrits) est indispensable (14). Les opérations sont consignées dans un cahier de maintenance.

- Des prélèvements particuliers réguliers seront pratiqués (au moins une fois par an) à la mise en conformité du local.

Les revêtements du local sont lisses, facilement lessivables et désinfectables.

Les faux plafonds sont scellés, les saillies et placards en nombre restreint.

L'ergonomie de la pièce permet la proximité de la hotte et de la paillasse, des réserves de jour, des récipients poubelle, de la soudeuse, évitant tout déplacement d'air inutile.

Les réserves, pour éviter tout encombrement de la salle et dans le but d'éviter la présence de poussières, se trouvent dans la pièce attenante. Nous équipons donc chaque jour un « chariot d'urgence » avec le nécessaire aux préparations de la journée.

Ce chariot fait l'objet d'un entretien journalier (détergent /désinfectant).

Les opérations d'écriture et informatiques, les rangements et archives se font dans la première salle.

La communication verbale entre les deux locaux se fait par l'intermédiaire d'un interphone, évitant d'inutiles allées et venues.

Les deux locaux sont séparés par un sas vestiaire lui-même subdivisé en deux zones par une barrière physique (type banc) :

- Une zone sale pour le déshabillage et le revêtement du pyjama de bloc et des sabots. Le sac à linge y est entreposé.

- Une zone propre pour l'habillage protecteur, munie d'un point d'eau pour le lavage antiseptique et/ou chirurgical des mains (commande non manuelle de l'eau et du savon).

La robinetterie, à siphon disconnecté est équipée d'un préfiltre (nécessaire en raison de la qualité physico-chimique de l'eau) et d'un filtre terminal 0,22µ destiné à fournir de l'eau bactériologiquement contrôlée.

Les réserves de linge en non tissé stérile et non stérile, y sont prévues en dotation suffisante ainsi que le consommable pour le lavage des mains.

Un passe instruments est percé entre la salle de travail et la salle bureau. Il sera, dans l'avenir, muni d'une double vitre coulissante permettant de conserver la surpression.

Il sert également au passage des ordonnances et fiches de préparation en instance.

Le personnel du service de soins y récupère les malles sans avoir à pénétrer dans la zone protégée.

Un local muni d'un point d'eau est destiné à l'entretien du matériel réutilisable (évier deux bacs), et au rangement du chariot de ménage. Il se trouve à proximité immédiate de l'unité.

4.2. Entretien et contrôles des surfaces, de l'équipement et du matériel

a) Hotte à flux laminaire :

→ La hotte est destinée à maintenir dans son flux une atmosphère stérile.

En dehors des séances de travail, elle est exempte de tout objet.

→ Avant et après la journée de travail, les parois de l'enceinte sont décontaminées avec un détergent/désinfectant selon une méthode précise (d'arrière en avant et de haut en bas) à l'aide de compresses stériles en non tissé (ne générant pas de particules).

→ Elle fait l'objet en fin de semaine et après toute opération de maintenance d'un nettoyage à fond avec démontage de la grille (traçabilité de l'opération).

→ Les contrôles environnementaux de la hotte sont :

pour l'air, des prélèvements bactériologiques

- biannuels par biocollecteur.
- hebdomadaires par sédimentation sur boîte de Pétri.

pour les surfaces (vitrines, plans de travail), des prélèvements hebdomadaires par le biais de boîtes count-tact.

On exige l'absence totale de colonies après incubation à 25 et 30°C.

Note : Nous conseillons d'effectuer ponctuellement ces prélèvements en double :

- après nettoyage, donc dans les conditions les plus favorables.
- pendant une manipulation en fin de journée, donc à un moment très défavorable.

→ Si l'on déplore un résultat positif et après avoir éliminé l'hypothèse d'une contamination due à une mauvaise technique de prélèvement, la procédure d'entretien est renforcée jusqu'à négativation des résultats.

De mauvais résultats successifs peuvent mettre en cause l'efficacité des filtres (fin de validité ou rupture de l'intégrité lors d'une fausse manœuvre au cours de l'entretien).

b) Bionettoyage :

→Après chaque journée de travail, un entretien soigneux du secteur protégé (salle de travail, sas) est effectué à l'aide d'un chariot de ménage réservé, correctement équipé et entretenu.

Le nettoyage désinfectant des surfaces et du sol (balayage et essuyage humides) est de rigueur selon les protocoles et avec les produits détergents/désinfectants en vigueur dans l'établissement (spray pour les surfaces, liquide pour les sols). Une détersion simple du sol s'intègre de manière hebdomadaire dans la procédure.

Une attention particulière est accordée à la paillasse de travail, au poste de lavage des mains et à toute surface pouvant favoriser le manuportage (poignées des portes et placards, manche de la soudeuse,...).

→On complète en fin de semaine, le ménage à fond (murs, portes, armoires, réfrigérateur), par une désinfection « terminale » des surfaces par aspersat dirigé avec traçabilité écrite de l'opération.

Cependant, cette technique sera peut être délaissée au profit d'une procédure de nettoyage renforcé, par exemple : double ménage effectué par deux agents différents ou par une seule personne intervenant successivement à trente minutes d'intervalle.

→Les procédures d'entretien sont ponctuellement contrôlées par la mise en œuvre d'un programme de vigilance environnementale des surfaces (ex : paillasse, manche de la soudeuse, ...). Ces prélèvements sont mensuels ou trimestriels, mais proposés systématiquement à la mise en œuvre de nouvelles procédures de nettoyage, nouveaux produits ou à l'embauche d'un nouveau personnel d'entretien (leur intérêt est surtout pédagogique).

→Le bureau bénéficie également d'un nettoyage quotidien et soigneux.

c) Poste de lavage chirurgical des mains :

→Ce point fait l'objet d'une attention particulière. Le nettoyage désinfectant est quotidien (bac, robinetterie et siphon) avec procédure de détartrage mensuel.

→Le filtre est changé et autoclavé chaque jour, ainsi que le pré-filtre, selon le rythme et les procédures adaptés avec traçabilité.

→ La qualité de l'eau bactériologiquement maîtrisée est contrôlée trimestriellement (16) avec dénombrement des germes. On impose moins de 10 UFC*/ml et absence de *Pseudomonas aeruginosa* dans 100 ml.

d) Equipements divers, stocks :

→Les gaines de ventilation sont soumises à une maintenance rigoureuse. La future centrale de traitement d'air devra également en bénéficier (cf. § 4-1).

→Le réfrigérateur, le congélateur et la soudeuse sont soumis aux opérations de bio-nettoyage et bénéficient, en outre, d'une surveillance continue garantissant leur bon état permanent de marche (ex : enregistrement des températures pour le réfrigérateur et le congélateur).

→Les stocks sont rangés à l'abri de la poussière et des manipulations.
Les dates de péremption sont régulièrement vérifiées.

*UFC : Unité Formant Colonie.

e) Matériel de préparation et matériel annexe :

→Avant chaque manipulation, son plateau de préparation, débarrassé extemporanément de son emballage stérile, est posé sur la paillasse recouverte d'un champ stérile où il est rempli. Cette opération précède l'introduction du plateau sous la hotte (après décontamination de son contenu).

Le préparateur-aide fait passer le matériel stérile sous la hotte soit en pelant les emballages à proximité immédiate de la vitre, soit en décontaminant tous les conditionnements avec de l'alcool à 70° et des compresses en non tissé à usage unique avant de les poser sur le plateau de préparation.

→Sur la paillasse, les flacons et ampoules en verre trempent dans une cupule remplie d'alcool iodé pendant trois minutes puis une compresse alcoolisée s'enroule autour des ampoules et du bouchon des flacons décapsulés en attente de leur utilisation sous la hotte.

→Le passage du plateau sous la hotte intervient le plus rapidement possible.

→Après réception, le manipulateur laisse le flux balayer quelques instants le plateau et son contenu avant de commencer la reconstitution.

→Note : il a fallu prévoir un système permettant d'accrocher les fiches de préparation à l'extérieur de la hotte où elles ne doivent pas pénétrer, mais permettant une lecture aisée par le manipulateur.

→Le matériel réutilisable en inox suit le circuit du matériel autoclavable.

Note : comme vu plus haut, ce matériel, soigneusement rincé, est nettoyé selon la procédure de prédésinfection en vigueur dans l'établissement.

→Les bacs de transport vers et depuis le service de Stérilisation sont décontaminés chaque jour.

f) Linge et équipement du personnel :

→Le personnel effectue systématiquement un lavage simple des mains ou une friction hydroalcoolique avant de pénétrer dans l'unité.

→Il retire montre et bijoux dans le sas, y revêt chaque jour une tenue de travail propre (pyjama) et enfile ses sabots personnels, qu'il quitte à la sortie de l'unité.

→L'aide effectue un lavage antiseptique des mains (sans vernis à ongles ni bijoux) et enfile son E.P.I. non stérile, sa charlotte, son masque et une paire de gants non stériles avant de pénétrer en zone protégée.

→Le manipulateur n'enfile son EPI stérile qu'en dernier, après un lavage chirurgical des mains et avant-bras.

Un set en non tissé stérile constitué d'une surblouse et d'un essuie-mains est mis à sa disposition.

Il met sans tarder une première paire de gants stériles selon la technique adéquate et aidé par l'aide manipulateur, s'installe devant la hotte où il enfle la deuxième paire de gants stériles dont l'emballage a été décontaminé à l'alcool et placé sous le flux par l'aide.

Il peut sinon, enfiler les gants stériles spéciaux, en ce cas une seule paire suffit (épais).

→Les gants de l'aide sont changés après prise du stylo par exemple (à éviter !) et sont suivis d'une antiseptie des mains par friction hydroalcoolique.

N.B. : L'utilisation de solution hydro-alcoolique est une alternative intéressante au lavage des mains de l'aide (si non talquées), permettant d'offrir sécurité et gain de temps. En outre, elle permet de rester en zone contrôlée pendant l'opération. Elle ne dispense pas d'un lavage classique au bout de quelques applications.

→Exceptionnellement, si le personnel est amené à sortir du local durant les séances, il doit se changer et revêtir un nouvel EPI après un nouveau lavage des mains avant d'y pénétrer à nouveau.

→Le linge réutilisable non souillé suit la filière classique du linge. Le sac à linge est à disposition dans le vestiaire et changé tous les jours.

→Les lunettes de protection sont décontaminées, emballées et rangées après usage.

→En ce qui concerne les sabots, ils sont désinfectés voire autoclavés tous les jours.

On propose des surchaussures à toute personne étrangère amenée à pénétrer dans le local protégé pendant les heures de travail. Celle-ci doit en outre revêtir un E.P.I. (non obligatoirement stérile) à usage unique (protection de l'environnement propre) et pratiquer un lavage antiseptique ou une antiseptie rapide des mains.

g) Déchets :

→A l'exception des déchets chimiques dont la prise en charge a été évoquée (§3-6), les déchets ménagers (papier, emballages du matériel stérile, équipements en non tissé à usage unique non souillés, essuie-mains) sont jetés dans des poubelles à pédale munies d'un sac de couleur spécifique. Il y en a au moins deux de tailles adaptées (une près de la hotte, une dans le sas près du lave-mains).

Le bureau est équipé d'une corbeille à papier.

→Les poubelles ou supports du local protégé bénéficient d'un nettoyage désinfectant quotidien. Les sacs sont évacués chaque jour par la filière des déchets ménagers.

NB : Cette unité n'est pas concernée par les déchets à risque infectieux (aucun sac pour déchets d'activité de soins n'y est stocké) (4, 10).

h) Produit fini :

→Le produit fini (poche + perfuseur par exemple), ne présentant pas de fuite (essai par pression), est passé par le manipulateur à l'aide qui l'étiquette, l'emballage dans un sachet propre (type sachet de stérilisation) et le scelle sans tarder par l'intermédiaire d'une soudeuse placée à proximité. La deuxième étiquette est alors apposée sur le sachet d'emballage.

→Chaque préparation ainsi individualisée est placée dans la mallette de transport spécifique du malade destinée à contenir son traitement complet.

L'aide préparateur la fait passer par le passe - instruments au personnel soignant. La vitre est immédiatement refermée.

Les valises, appelées à « voyager » entre deux services sont rigoureusement nettoyées tous les jours.

→La stérilité de chaque préparation ne pouvant être validée individuellement (pas de notion de lot), il est impératif de la garantir par la mise en œuvre d'une démarche qualité, validée par des contrôles quand ils sont possibles.

C'est ainsi qu'un certain nombre de préparations sont testées bactériologiquement selon un rythme précis qu'il faut réajuster à la moindre défaillance (ex : une fois par semaine ou par quinzaine).

Le prélèvement peut s'effectuer sous la hotte ainsi que l'ensemencement dans des tubes gélosés décontaminés. Ceux-ci sont détruits ensuite avec les déchets chimiques.

On peut aussi effectuer des prélèvements et ensemencements sur des préparations stériles « à blanc » effectuées en même temps, donc dans les mêmes conditions que les anticancéreux.

Enfin, grâce à la constitution d'une échantillothèque, les analyses peuvent être pratiquées à partir de tubes pris au hasard.

La grille des prélèvements rejoint celle des prélèvements environnementaux.

→Remarque : certains centres, après avoir réalisé une estimation globale du nombre de poches et de doses à préparer et uniquement pour certains produits de stabilité physico-chimique prouvée, proposaient de congeler ces préparations. Si la stérilité était assurée pour ces poches, deux inconvénients étaient à noter : un petit nombre de produits était concerné, de surcroît, le réchauffement au micro-ondes faisait éclater les tubulures, se réchauffant plus vite que les poches.

La congélation ne concernait donc que la poche, le personnel soignant devait dans ce cas effectuer la purge de la ligne à partir d'une poche contenant du médicament cytotoxique, d'où risque potentiel de contact ou projection cutanée.

Cette pratique, peu rentable, est abandonnée actuellement.

En revanche, on peut être amené à préparer à l'avance des présentations, de stabilité physico-chimique prouvée envers le PVC ou autres matériaux, le délai entre préparation et administration devant cependant rester le plus court possible du point de vue de la sécurité bactériologique.

Les conditions de conservation et délais de validité doivent être scrupuleusement respectés et notés sur une contre – étiquette apposée sur l'emballage.

5. CONCLUSION

Il apparaît que la garantie de production d'un produit cytotoxique répondant aux critères de qualité et de stérilité indispensables au malade, en respectant aussi la sécurité des manipulateurs, nécessite des étapes successives aussi décisives que variées que le pharmacien hospitalier gère en coiffant successivement les casquettes de praticien, d'hygiéniste, de technicien et de gestionnaire. Il se situe donc ici à une place stratégique dans l'établissement de soins et devient un acteur privilégié de la politique qualité tournée vers l'Accréditation.

La pharmacie apporte par cette activité, un nouveau savoir-faire, valorisant et reconnu par les soignants.

D'autre part, grâce à un suivi rigoureux du stock de médicaments coûteux, les pertes par péremption ou par non récupération des produits sont minimisées. On réalise ainsi une économie non négligeable.

Nos deux établissements tentent au quotidien de poursuivre cette démarche qualité en dépit des contraintes économiques existantes et espèrent pouvoir, se mettre rapidement en conformité avec les exigences actuelles et futures inhérentes à cette activité (notamment traitement de l'air du local de fabrication, mise en réseau informatique de la prescription...).

6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1-Arrêté du 4 novembre 1993 relatif aux modèles concernant la signalétique de sécurité sur les lieux de travail.

2-Arrêté du 18 décembre 1997 modifiant les Bonnes Pratiques de Fabrication.

3-Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L. 595 – 1 du Code de la Santé Publique.

4-Arrêté du 7 septembre 1999 relatif aux modalités d'entreposage des déchets d'activité de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques.

5-Arrêté du 22 juin 2001-n° 2001-BOS 2 BIS « Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière »

6-Circulaire DPHM/DH n°678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier.

7-Circulaire DGS/DH n°98/213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés.

8-Circulaire DHOS/E1 n°265 du 12 juin 2001 relative aux modalités des dispositions réglementaires applicables aux pharmacies à usage intérieur.

9-Concepts pour la réalisation d'un bloc opératoire adapté aux besoins actuels.
M. LE MANDAT. Revue HygièneS, décembre 2001.

10-Décret n° 97-1048 du 6 novembre 1997 relatif à l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques et modifiant le Code de la Santé Publique.

11- Décret n° 2000-1316 du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le Code de la Santé Publique.

12-« Elimination des effluents liquides des Etablissements Hospitaliers. Recommandations décembre 1999 » C.CLIN Paris Nord.

13-« Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication ».Ligne directrice n°1 « fabrication des médicaments stériles ».Janvier 1992.

14-« Hygiène et Architecture dans les établissements de Santé » -COTEREHOS-Avril 1997.

15-Hygiène Hospitalière. N. HYGIS – Collection AZAY 1998.

16-« L'eau dans les établissements de santé » –COTEREHOS-Mars 1995.

17-« Les postes de sécurité pour la manipulation des médicaments cytotoxiques ».I.N.R.S. Dossier médico-technique.1996.

18-« Les médicaments cytostatiques en milieu de soins ».Recommandations pour la prévention des risques professionnels.I.N.R.S. Fiche médico-technique.

19-« Les postes de sécurité microbiologique ».I.N.R.S. Cahiers de notes documentaires-Hygiène et sécurité du travail n°166.1997.

20-« Médicaments anticancéreux. De la préparation à l'administration. Optimisation. » APHIF, EM Inter Ed., 1995.

21-« Médicaments utilisés en cancérologie ».Dossier du C.N.H.I.M.4^{ème} édition.2001

22-Mesures d'exposition des manipulations lors de la préparation des cytostatiques en milieu hospitalier. Mise en place de procédures de sécurité. Thèse n°18-99. B. FAVIER (CHU Lyon).

23-Norme AFNOR-NFX 44-101.Définition et classification de la propreté particulière de l'air et d'autres gaz.

24-Norme AFNOR-NFX 44-102 relative aux enceintes à empoussièremment contrôlé.

25-Norme AFNOR-NFX 44-201 relative aux postes de sécurité microbiologique.

26-Norme AFNOR-S90-351 : Procédures de réception et de contrôle de salles d'opération. Qualité de l'air.

27-Norme Pr. NF EN ISO 14644-4.Salles propres et environnements contrôlés apparentés : conception et construction.

28-« Postes de sécurité : les évolutions technologiques ».I.N.R.S. Le Moniteur Hospitalier.n°125.Avril 2000.

29-« Préparation et administration des traitements anticancéreux. Service Pharmacie. »C.H.U.de NANCY. J. VIGNERON.
(Remerciements au Dr VIGNERON pour ses aimables conseils).

30-« Procédures opératoires standard » Société Française de Pharmacie Oncologique.

31-« Recommandations émises par le Comité Technique de Cancérologie de la Région Centre.Unités de Radiothérapie ». Unités d'Oncologie. Préparation de chimiothérapies : DRASS du Centre ORLEANS-février 1999.

Annexe 1 : Ordonnance – Type

CENTRE HOSPITALIER DE BASTIA
ORDONNANCE DE CHIMIOThERAPIE

SERVICE PHARMACIE

POSTE :

PREPARATION N° :

SERVICE :

Nom du Prescripteur

Etiquette

POIDS :

TAILLE :

SURFACE CORPORELLE :

Numéro de LIT :

Signature du pharmacien :

Signature (du prescripteur) :

Nombre de Cures Prévues :

Date du 1° jour de Cure :

Date de la prochaine Cure :

CURE N°

Cadre Réservé Pharmacie	<u>Médicaments cytostatiques</u>	Dose par 24 h en mg					Voie D'administration	Véhicule de Perfusion	Volume final	Heure De pose	Remarques
		Date J 1	Date J 2	Date J 3	Date J 4	Date J 5					

MEDICAMENTS ADJUVANTS :

C H BRIGNOLES.PHARMACIE
Version 3 : mars 2001

ORDONNANCE DE CHIMIOThERAPIE:CYTO Enr A5

Volet 1

IDENTIFICATION MALADE :
ETIQUETTE

PATHOLOGIE :

POIDS :
TAILLE :
SURFACE CORPORELLE :
PROTOCOLE :.....
posologie souhaitée

...../ m2
...../ m2
...../ m2

SERVICE :
DATE DE LA DEMANDE :
NOM et SIGNATURE DU PRESCRIPTEUR :
(obligatoire)

NOMBRE DE CURES PREVUES

DATE DE LA 1ER CURE

DATE DE LA PROCHAINE CURE

CURE N° :

Préciser

Préciser

MÉDICAMENTS CYTOTOXIQUES	DOSE PAR 24 H. EN MG					VOIE IV perf.SC ..	VEHICULE DE PERFUSION			infuseur	
	J1	J2	J3	J4	J5		NACL 0,9%	G5%	EAU PPI	2 ou 5ml/h	24 ou 48 h
.....mgmgmgmgmgmg		...ml	...ml	...ml		
.....mgmgmgmgmgmg		...ml	...ml	...ml		
.....mgmgmgmgmgmg		...ml	...ml	...ml		
.....mgmgmgmgmgmg		...ml	...ml	...ml		
.....mgmgmgmgmgmg		...ml	...ml	...ml		
.....mgmgmgmgmgmg		...ml	...ml	...ml		
.....mgmgmgmgmgmg		...ml	...ml	...ml		
.....mgmgmgmgmgmg		...ml	...ml	...ml		
.....mgmgmgmgmgmg		...ml	...ml	...ml		
.....mgmgmgmgmgmg		...ml	...ml	...ml		
.....mgmgmgmgmgmg		...ml	...ml	...ml		
.....mgmgmgmgmgmg		...ml	...ml	...ml		
.....mgmgmgmgmgmg		...ml	...ml	...ml		
.....mgmgmgmgmgmg		...ml	...ml	...ml		
.....mgmgmgmgmgmg		...ml	...ml	...ml		

MÉDICAMENTS ADJUVANTS (antianémiques-antiémétiques):

MOTIF de NON VALIDATION :

Produits commandés par la Pharmacie le :

Toute modification apportée suite à la non validation doit se faire sur une nouvelle ordonnance signée par le médecin.

(Les volets 1 et 2 sont à transmettre à la pharmacie)

(Le volet 3 reste dans le service)

(Le volet 1 sera retourné au service avec la préparation)

VALIDATION PHARMACIEN: (date et signature)

Annexe 2 : Fiche de préparation – type

CENTRE HOSPITALIER DE BASTIA

SERVICE PHARMACIE

DOXORUBICINE ou **ADRIAMYCINE** ou **ADRIBLASTINE**.....mg

Glucose 5% ou NaCl à 0,9%.....ml

POSOLOGIE CUMULATIVE = 550mg/m²

40 à 75 mg/m² par cycle toutes les semaines

Nom, Prénom :

Service :

Protocole :

Dates de préparation :

MODE OPERATOIRE

Travailler sous hotte à flux laminaire vertical. Visser le perfuseur sur la poche de rinçage, effectuer la purge.

Mettre une prise d'air sur.....flacons de **DOXORUBICINE** 50 mg

.....flacons de **DOXORUBICINE** 10 mg

Reconstituer chaque flacon de **DOXORUBICINE** 50 mg avec 25 ml d'eau PPI

Reconstituer chaque flacon de **DOXORUBICINE** 10 mg avec 5 ml d'eau PPI.

Agiter lentement par mouvements de rotation et vérifier la limpidité (inutile de filtrer). Obtention d'une solution à 2 mg/ml.

La quantité de **DOXORUBICINE** (en ml) à prélever est :

Quantité désirée (mg)mg

----- X Quantité totale (ml) soit ----- X.ml =.ml.

Quantité totale (mg)mg

EXTERIEUR DE LA HOTTE

Vérifier le contenu du plateau, souder le sachet, vérifier l'étiquetage avec la fiche de préparation.

PLATEAU

DOXORUBICINE 50mg.....flacons

DOXORUBICINE 10mg.....flacons

Eau PPI pour reconstitution.....ml

NaCl à 0,9 % ou G 5 % 1 poche de.....ml

Poche de NaCl 0,9 % ou G 5 % pour rinçage.....ml

Seringue, aiguilles, prise d'air, compresses stériles en non tissé, ligne de perfusion, champ de préparation, gants, étiquettes, sachets, ciseaux, fosset, plateau-poubelle, récipient de purge.

Stabilité : *il est préférable d'utiliser extemporanément toute solution reconstituée.*

CNHIM : au moins 48 heures entre +2 et +8° C et à l'abri de la lumière.

Signature du Pharmacien

Annexe 3 : Mesures spécifiques en cas d'extravasation d'anticancéreux vésicants.

4° Mesures spécifiques en cas d'extravasation d'anticancéreux vésicants.

MEDICAMENT VESICANT	ANTIDOTE RECOMMANDE	DOSE
VINCRISTINE VINDESINE	Hyaluronidase + chaleur Modérée	150 à 250 UI en 5 à 6 injections en pomme d'arrosoir en SC
VINBLASTINE	Bicarbonate de sodium 8,4 % Ou hyalurolidase + Chaleur modérée	5 ml en SC
VINORELBINE	Hyaluronidase + chaleur modérée	150 à 250 UI en SC
DAUNORUBICINE DOXORUBICINE EPIRUBICINE PIRARUBICINE	Dexaméthasone 4 mg/ml Ou hydrocortisone 100 mg/ml Et/ou bicarbonate de Sodium 8,4 % Et/ou DMSO (50 à 99 %) + pansement glacé	1 ml en SC 1 à 2 ml en SC 5 ml en SC 15 ml sur compresse 15 mn à alterner avec pansement glacé 15 mn.
ACTINOMYCINE CHLORMETHINE MITOMYCINE	Thiosulfate de sodium 0,17 M	4 ml en 5 à 6 injections en pomme d'arrosoir en SC (sol 0,17 M = 4 ml sol à 10 % + 6 ml eppi à diluer extemporanément).
PLICAMYCINE*	Edétate de sodium 50 mg/ml	3 ml en SC en 5 à 6 injections En pomme d'arrosoir ou IV

5° Composition d'une trousse d'urgence

PRODUIT ET MATERIEL	QUANTITE
DEXAMETHASONE ou BETAMETHASONE	2 ampoules
HYALURONIDASE 250 UI/ml	2 ampoules
THIOSULFATE DE SODIUM 10 % 10 ml	2 ampoules
THIOSULFATE DE SODIUM POUDRE (à dissoudre dans 1 l d'eau	50 g
CHELATRON 1000 mg 10 ml	2 ampoules
EAU ppi 10 ml	2 ampoules
Na Cl 0,9 % 10 ml	5 ampoules
POMMADE TYPE HEMOCLAR	1 tube
AIGUILLES 16 5/10	10
AIGUILLES 40 9/10	10
SERINGUES 2,5 10 ml	3 de chaque
CELLULOSE	Quelques feuilles

* L'Edetate de Sodium, en raison de la non-utilisation de la Plicamycine ne se trouve pas dans la trousse d'urgence, mais est disponible à la Pharmacie.