

**MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES
COLLECTIVITES**

Soutenu devant le jury interrégional

Le 29 Mai 2015

Par Hélène Latouche

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

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

***Sécurisation de la préparation et de l'administration par
voie centrale des préparations anticancéreuses
injectables au Centre Hospitalier Bretagne Sud***

Président : M. Gaël GRIMANDI, Pharmacien PU-PH

Membres du jury : Mme Gwenola BURGOT, Pharmacien PU-PH

Mme Anne BROUARD, Pharmacien PH

Mme Armelle LEVRON, Pharmacien PH

Mme Sandra LE GUERN, Infirmière

Remerciements

A Monsieur le Professeur Gaël Grimandi,

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

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

A Madame le Professeur Gwenola Burgot,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et d'être membre de mon jury de thèse.

Recevez toute ma gratitude.

A Madame le Docteur Armelle Levron,

Je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail sous ta « casquette » de gestionnaire des risques.

Merci pour tous tes bons conseils, ton accueil et ta disponibilité durant mon année à Lorient.

A Madame le Docteur Anne Brouard,

Je te remercie de m'avoir autant encadré durant cette thèse.

Merci pour ta bonne humeur, ta gentillesse, ton dynamisme et ton soutien.

Grâce à toi, je ne garderai que de bons souvenirs de cette année de thèse!

A Madame Sandra Le Guern,

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

Merci pour ton accueil et ta grande aide tout au long de ce travail.

A l'ensemble de l'équipe de la pharmacie du CHBS,

Je vous remercie de votre accueil, de votre soutien et de votre gentillesse durant mon année à Lorient.

J'ai passé une excellente année grâce à vous.

A ma famille,

Merci pour votre présence et votre soutien durant toutes mes années d'étude.

A Benjamin,

Pour ton amour, ton soutien, ton écoute et tout ce que tu fais pour moi.

A tous mes amis du troupeau : Claire, Elise, Laurie, Magalie, Marie, Marion, Nadia, Nicolas, Noémie, Thomas

Je vous remercie pour toutes ces belles années de fac ensemble, je ne les ai pas vues passer grâce à vous.

A tous mes co-internes rencontrés pendant mon internat,

Je pense particulièrement à Angéline, Thomas, Julien, Mérédith, Isabelle, Ingrid, Marion, Delphine, Caroline, Mathilde.

Merci pour tous ces moments passés ensemble.

Table des matières

REMERCIEMENTS	0
LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES ANNEXES	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	11
PARTIE I – PARTICULARITES DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX	13
I. GENERALITES	13
I.1. HISTOIRE DE LA CHIMIOTHERAPIE ANTICANCEREUSE	13
I.2. CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX	15
I.3. LES RISQUES LIES A LA MANIPULATION DE MOLECULES ANTICANCEREUSES	17
<i>I.3.1. Les sources d'exposition</i>	17
<i>I.3.2. Les maladies professionnelles</i>	19
<i>I.3.3. Evaluation du risque d'exposition</i>	23
<i>I.3.4. Le suivi médical du personnel exposé</i>	24
I.4. MAITRISES DU RISQUE	28
<i>I.4.1. Les mesures de protection technique</i>	29
<i>I.4.2. Les mesures de protection organisationnelle</i>	33
<i>I.4.3. Les mesures de protection personnelle</i>	33
II. LE CIRCUIT DES PREPARATIONS ANTICANCEREUSES INJECTABLES AU CHBS	34
II.1. INFORMATISATION DU CIRCUIT	34
II.2. LA PREPARATION EN URCC	34
<i>II.2.1. Locaux et Equipements</i>	34
<i>II.2.2. Personnel et Activité</i>	35
<i>II.2.3. Certification ISO 9001</i>	36
II.3. LE TRANSPORT	37
II.4. L'ADMINISTRATION DANS LE SERVICE DE SOINS	38
II.5. LA GESTION DES DECHETS	38
PARTIE II : TRAVAUX ENTREPRIS POUR SECURISER LA PREPARATION ET L'ADMINISTRATION DES ANTICANCEREUX	40
I. CONTEXTE	40
II. OBJECTIFS	41
III. MATERIEL ET METHODE	41
III.1. REALISATION D'UNE EPP EN HDJ	41
<i>III.1.1. Principes d'une EPP</i>	41
<i>III.1.2. Champ d'application</i>	42
<i>III.1.3. Les acteurs</i>	43
<i>III.1.4. La communication autour du projet</i>	43
<i>III.1.5. Les outils</i>	44
<i>III.1.6. Conclusion</i>	49
III.2. AUDIT DE PRATIQUES EN URCC	50
<i>III.2.1. Les référentiels</i>	50
<i>III.2.2. Les critères qualité évalués</i>	51

III.3. TRAITEMENT DES DONNEES	53
IV. RESULTATS	54
IV.1. EPP REALISEE EN HDJ	54
IV.1.1. <i>Description des données</i>	54
IV.1.2. <i>Observations réalisées</i>	56
IV.1.3. <i>Le plan d'action</i>	61
IV.1.4. <i>Les actions d'amélioration mises en œuvre</i>	63
IV.2. AUDIT DE PRATIQUES EN URCC	71
IV.2.1. <i>Observations réalisées</i>	71
IV.2.2. <i>Le plan d'action</i>	74
IV.2.3. <i>Les actions d'amélioration mises en oeuvre</i>	75
IV.3. ETUDE D'IMPACT BUDGETAIRE	77
IV.3.1. <i>Arbres à perfusion multiple</i>	77
IV.3.2. <i>Spikes</i>	79
DISCUSSION	81
CONCLUSION	84
BIBLIOGRAPHIE	85

Liste des figures

Figure 1 : Principe du test d'Ames	26
Figure 2 : Nature des effets détectés par les principaux tests de bio-surveillance du personnel.....	28
Figure 3 : Système monobras permettant l'administration sécurisée des anticancéreux.....	31
Figure 4 : Arbre à perfusion multiple permettant l'administration sécurisée des anticancéreux	32
Figure 5 : Nombre de préparations anticancéreuses réalisées par année au CHBS.....	36
Figure 6 : Circuit des préparations anticancéreuses au CHBS	39
Figure 7 : Démarche d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins	42
Figure 8: Montage d'une voie veineuse centrale (CIP) selon les recommandations de la SFHH	48
Figure 9 : Chronologie de mise en œuvre de l'EPP	49
Figure 10 : Technique de recapuchonnage à plat enseignée aux préparateurs	53
Figure 11 : Répartition des préparations selon la nature de l'anticancéreux	55
Figure 12 : Répartition des préparations anticancéreuses selon leurs conditions de conservation (n=31)	55
Figure 13 : Répartition des préparations anticancéreuses selon leur ordre d'administration au sein des protocoles (n=31). Conséquence sur la nature des gestes techniques observables au niveau des CIP..	56
Figure 14 : Respect des mesures de protection personnelle et des conditions de stockage des préparations lors de leurs réceptions.	56
Figure 15: Respect des mesures de prévention du risque infectieux et thrombotique lors du piquage (n=16) et du dépiquage (n=6) des CIP	57
Figure 16 : Respect de la procédure d'identitovigilance	58
Figure 17 : Respect des bonnes pratiques d'administration	59
Figure 18 : Montage des lignes veineuses observé durant l'audit.....	60
Figure 19 : Respect des mesures de protection individuelle et des modalités d'élimination des déchets cytotoxiques.....	60
Figure 20 : Eléments utilisés pour la traçabilité de l'administration des préparations anticancéreuses	61
Figure 21 : Montage d'administration proposé intégrant une ligne de rinçage et permettant une mise en conformité par rapport aux bonnes pratiques	63
Figure 22 : Description des déconnexions des différentes lignes à la fin du protocole d'administration	64
Figure 23 : Résultats du test d'évaluation du montage d'administration proposé.....	67
Figure 24 : Arbre à perfusion multiple permettant l'administration sécurisée des anticancéreux	68
Figure 25 : Résultats du test d'évaluation des arbres à perfusions multiples de chez CODAN.....	69
Figure 26 : respect de la procédure d'hygiène et habillage à l'URCC	71
Figure 27 : Respect des bonnes pratiques de fabrication.....	72
Figure 28 : Organisation de la préparation	72

Figure 29 : Gestion des aiguilles et des prises d'air pendant la préparation.....	73
Figure 30 : Eléments tracés sur la fiche de fabrication	73
Figure 31 : Respect des modalités d'élimination des différents déchets générés.....	74
Figure 32 : Résultats du test d'évaluation des spike du laboratoire CODAN	77

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des médicaments anticancéreux antiprolifératifs selon leurs mécanismes d'action	16
Tableau 2 : Classification des anticancéreux selon l'importance de leur action irritative	21
Tableau 3 : Classification des anticancéreux selon leurs indications de cancérogénicité (IC).	22
Tableau 4 : Corrélation entre le niveau d'exposition aux anticancéreux et l'ICC	23
Tableau 5 : Politique qualité appliquée à l'URCC du CHBS (certification ISO 9001)	37
Tableau 6 : Nombre annuel de séjours-patients pour des séances de chimiothérapies (service HdJ)	38
Tableau 7 : Références utilisées pour l'élaboration des critères de la grille EPP	45
Tableau 8 : Référentiels utilisés pour la construction de la grille audit URCC	51
Tableau 9 : Plan d'action découlant des écarts observés durant l'EPP en service HdJ	62
Tableau 10 : Dispositifs médicaux référencés au CHBS et utilisés dans le montage d'administration proposé	64
Tableau 11 : Nature du solvant de dilution à utiliser selon les molécules anticancéreuses	65
Tableau 12 : Choix du solvant de rinçage pour des protocoles comportant 2 molécules anticancéreuses dont les stabilités diffèrent selon la nature du solvant utilisé	66
Tableau 13 : Références CODAN utilisées pour le test des arbres à perfusions multiples	68
Tableau 14 : Plan d'action élaboré à partir des résultats de l'audit URCC	75
Tableau 15 : Stratégie de sécurisation de la préparation des anticancéreux : références du laboratoire CODAN testées à l'URCC	76
Tableau 16 : Anticancéreux conditionnés dans des flacons < 10 mL utilisés au CHBS	76
Tableau 17 : Répartition des protocoles selon le nombre de préparations et répartition des préparations selon la nécessité d'utiliser un filtre pour l'administration.	78
Tableau 18 : Stratégie de sécurisation de l'administration des anticancéreux : références des raccords en Y multivoies et des perfuseurs utilisés.	78
Tableau 19 : Coûts annuels estimés pour chacune des stratégies de sécurisation de l'administration des anticancéreux	79
Tableau 20 : Consommation annuelle en flacons et nombre annuel de préparations effectuées (chiffres 2014)	79
Tableau 21 : Coûts annuels des 2 techniques de préparation des anticancéreux : situation sécurisée et non	80

Liste des annexes

Annexe 1 : Grille des critères qualité pour l'EPP en HdJ	90
Annexe 2 : Grille d'audit URCC	93
Annexe 3 : Fiche d'évaluation des spikes	95
Annexe 4 : Fiche d'évaluation des arbres à perfusions multiples	96
Annexe 5 : Protocole de prise en charge d'une préparation anticancéreuse sur chambre implantable .	97

Liste des abréviations

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARN	Acide RiboNucléique
BPP	Bonnes Pratiques de Préparation
BPPH	Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière
CCLIN	Comité de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CCREVI	Commission de Coordination des Risques Et des Vigilances
CIP	Chambre Implantable Percutanée
CIRC	Centre International de Recherche sur le Cancer
CLHP	Chromatographie Liquide à Haute Performance
CNHIM	Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament
COMEDIMS	Commission des Médicaments et Dispositifs Médicaux Stériles
DEHP	DiEthylHexylPhtalate
DHOS	Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins
DMS	Dispositifs Médicaux Stériles
DRCT	Déchets à Risques Chimique et Toxique
EPP	Evaluation des Pratiques Professionnelles
HAS	Haute Autorité de Santé
HdJ	Hôpital de Jour
HEPA	High Efficiency Particulate Air
IDE	Infirmière Diplômée d'Etat
IPP	Identifiant Permanent du Patient
ISOPP	International Society of Oncology Pharmacy Practitioners
LAL	Leucémie Aigue Lymphoïde
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PE	PolyEthylène
PSM	Poste de Sécurité Microbiologique
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
PVC	PolyChlorure de Vinyle
SFHH	Société Française d'Hygiène Hospitalière

SFPO Société Française de Pharmacie Oncologique
URCC Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques

Introduction

Près de 355 000 personnes se font diagnostiquer un cancer chaque année. Ce chiffre a doublé ces 30 dernières années et peut être expliqué par l'accroissement de l'espérance de vie, l'amélioration des techniques de dépistages et l'augmentation des comportements à risques. Même si les cancers représentent la première cause de mortalité en France (près de 150 000 décès chaque année [1]), le risque de décéder d'un cancer a considérablement diminué grâce aux diagnostics plus précoces et grâce aux progrès thérapeutiques. Les chimiothérapies anticancéreuses sont utilisées pour traiter de nombreux cancers mais elles sont souvent hautement toxiques, elles nécessitent donc une sécurisation de l'ensemble de leur circuit au sein de l'hôpital. Cette toxicité est un enjeu majeur de santé publique et constitue une réelle problématique pour chaque établissement de santé en termes de protection du personnel et de l'environnement et en termes de sécurité du patient.

Le Centre Hospitalier de Bretagne Sud (CHBS) est issu de la fusion de trois établissements, intervenue en 1997 : le Centre Hospitalier de Lorient, d'Hennebont et l'Hôpital Militaire de Lorient. Il est l'établissement de référence du territoire de santé n°3 Lorient – Quimperlé. Depuis ces dernières années, l'activité de cancérologie du CHBS n'a cessé de croître. Le nombre annuel de préparations anticancéreuses réalisées a augmenté de presque 30% en 5 ans, ce qui se répercute sur le fonctionnement de l'URCC (Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques) et du service d'hôpital de jour qui fonctionnent régulièrement « à flux tendu ».

La survenue récente d'une erreur d'administration d'une préparation anticancéreuse en hôpital de jour d'oncologie a motivé l'ensemble des équipes soignantes, médicales et pharmaceutiques à réfléchir sur leurs pratiques professionnelles et est à l'origine de ce travail de thèse. Les objectifs sont de **sécuriser la préparation et l'administration par voie centrale des médicaments anticancéreux injectables au CHBS.**

La première partie de ce travail est consacrée aux particularités des médicaments anticancéreux, notamment les risques liés à leurs manipulations et les sources de contamination possibles pour le personnel hospitalier. Nous verrons que la toxicité à long terme des agents anticancéreux pour le personnel hospitalier est mal connue et que le principe de précaution doit être appliqué à chaque étape de leur circuit.

La deuxième partie de ce travail porte sur la démarche qualité entreprise pour renforcer la sécurisation de la préparation et de l'administration des médicaments anticancéreux injectables au CHBS. Nous avons, tout d'abord, dressé un état des lieux des pratiques avec la réalisation d'une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) dans le service d'hôpital de jour d'oncologie et d'un audit des pratiques auprès des préparateurs de l'URCC. Ces deux audits ont permis d'identifier et de coter la gravité des écarts observés pour élaborer un plan d'action en partenariat avec les équipes concernées. Des mesures correctives ont pu ensuite être entreprises.

PARTIE I – Particularités des médicaments anticancéreux

I. Généralités

Histoire de la chimiothérapie anticancéreuse

L'ère de la chimiothérapie débute dans les années 1940 avec l'utilisation des gaz moutardés azotés comme armes chimiques. Les pharmacologues Louis Goodman et Alfred Gilman observèrent lors d'autopsies de soldats exposés au gaz moutarde une hypoplasie lymphoïde associée à une myélosuppression. Le sulfure de dichloroéthyle fut identifié comme la molécule toxique du gaz moutarde, responsable du ralentissement de la division cellulaire des globules blancs. Ils supposèrent qu'un produit similaire à cet agent soufré permettrait de limiter l'évolution de tumeurs lymphatiques et utilisèrent alors une moutarde azotée pour traiter des patients atteints de lymphome non hodgkiniens. Le mécanisme moléculaire ne fut compris qu'un peu plus tard et plusieurs analogues structuraux furent synthétisés durant les 20 années suivantes dont le **cyclophosphamide** et le **melphalan** [2][3].

Une seconde approche de la chimiothérapie commença après la seconde guerre mondiale avec la découverte des effets de l'acide folique. Sydney Farber, pédiatre à Boston, observa que l'administration d'acide folique à des enfants atteints de leucémies aggravait le tableau clinique. A l'autopsie des enfants, il constata un envahissement médullaire par les cellules leucémiques (les blastes). Farber posa alors l'hypothèse suivante : si l'acide folique aggravait la leucémie, les **antifolates** pourraient peut-être améliorer le pronostic vital des enfants. Il prescrivit alors de l'aminoptérine (un antifolate) à un enfant leucémique et pu observer une rémission temporaire de la maladie. L'enfant mourut mais l'autopsie révéla que sa moelle osseuse était presque exempte de cellules cancéreuses [4]. Par la suite, le traitement par un nouvel antifolate, le méthotrexate, se révéla efficace en monothérapie pour traiter des tumeurs solides, notamment le cancer du sein (travaux de Jane C. Wright en 1951) et le choriocarcinome métastatique (travaux de Roy Herz et Min Chiu Li en 1958). Min Chiu Li, s'appuyant sur les travaux de Farber, fit un lien entre les cellules leucémiques et les cellules à division rapide du placenta.

Des injections répétées de méthotrexate permirent de faire disparaître totalement les tumeurs solides [4].

Dans les années 1950, des chercheurs qui souhaitaient étudier les propriétés antidiabétiques de la pervenche de Madagascar, firent une découverte importante. Si l'activité hypoglycémiant des extraits de pervenche s'avéra peu concluante, ils constatèrent en revanche une leucopénie importante chez tous les patients traités. Les extraits de pervenche furent alors étudiés en vue d'une possible activité anticancéreuse et deux **alcaloïdes antimitotiques** puissants furent extraits : la vinblastine et la vincristine. L'effet toxique de ces molécules sur les microtubules indispensables à la division cellulaire fut montré. Une réaction de synthèse permettant de produire de la vinorelbine permit de traiter à large échelle les cancers du sein et les cancers bronchiques [5].

Au cours des années 1960, les cinétiques cellulaires et tumorales furent étudiées. Howard Earl Skipper, biochimiste américain, étudia un modèle animal de leucémie lymphoïde (L1210) dans lequel il existe une relation linéaire entre le volume tumoral et le temps [4]. Il montra que l'administration d'une dose définie d'agent cytotoxique détruisait un pourcentage constant de cellules cancéreuses et que l'élimination des cellules leucémiques était un processus itératif. Ce modèle mit en avant l'importance de la dose totale et de l'intensité de dose. De plus, Skipper découvrit qu'en combinant deux médicaments anticancéreux ensemble, on obtenait souvent une synergie d'action dans la destruction des cellules cancéreuses : le principe des polychimiothérapies était né. Avec l'association de plusieurs médicaments anticancéreux et la répétition des cycles de cure, il réussit à guérir la leucémie dans son modèle animal. Les lois de Skipper permirent d'établir les principes de base des traitements par chimiothérapie anticancéreuse :

- l'action des médicaments anticancéreux porte essentiellement sur les cellules cancéreuses en division
- le taux de destruction cellulaire dépend de la dose et des intervalles entre les administrations
- l'efficacité des médicaments anticancéreux est décroissante avec la réduction des doses

Emil Frei et Emile Freireich partirent des observations de Skipper et conclurent que les leucémies humaines devaient être traitées par une association de médicaments anticancéreux administrés de manière intensive avec des cycles rapprochés. En 1965, ils testèrent une

association de vincristine, methotrexate, mercaptopurine et de prednisone chez des enfants atteints de LAL chez qui ils observèrent une rémission complète et durable.

La recherche contre le cancer se développe alors de plus en plus avec les premiers dosages pharmacologiques *in vivo* permettant de quantifier la toxicité cellulaire. Il fut ainsi montré que la cytotoxicité était dose dépendante et que, selon la drogue utilisée, la mort cellulaire se produisait durant un stade particulier de la division.

Les modèles animaux permirent de montrer que les chimiothérapies étaient plus efficaces sur des tumeurs de petites tailles. La **chirurgie** fut alors employée pour réduire le volume initial de la tumeur : la chimiothérapie entreprise ensuite avait pour rôle d'éliminer les cellules tumorales résiduelles. Ce fut l'apparition du principe de la chimiothérapie adjuvante.

Les programmes de recherche entrepris dans les années 1970 permirent la découverte d'autres agents anticancéreux de natures très variables telles que les **anthracyclines**, les **sels de platine** et les **taxanes**.

La découverte des agents anticancéreux s'était faite jusque ici, soit fortuitement, soit en cherchant à inhiber des voies métaboliques essentielles à la division cellulaire. Aucun de ces médicaments n'était spécifique des cellules cancéreuses. Plus récemment, l'avènement de la biologie moléculaire et de l'oncogénétique a permis une meilleure compréhension de la biologie cellulaire, à l'origine d'une véritable révolution dans la prise en charge des cancers. De nouvelles molécules ayant une activité plus ciblée furent découvertes (inhibiteurs de facteurs de croissance, inhibiteurs de tyrosine-kinase...).

Classification des médicaments anticancéreux

Les médicaments anticancéreux sont classés, selon l'OMS, dans la catégorie des antinéoplasiques et immunomodulateurs. Leur cible est la cellule tumorale dont l'accessibilité varie dans le temps et l'espace selon sa position dans le cycle cellulaire et selon sa localisation dans l'organisme.

Nous pouvons distinguer les chimiothérapies anticancéreuses « conventionnelles » qui agissent sur la prolifération cellulaire (tableau 1), des thérapies ciblées dont l'activité est plus spécifique de certaines étapes de l'oncogenèse (transduction des signaux de prolifération, mort cellulaire, angiogenèse...). Leur toxicité est généralement plus faible que celle des thérapeutiques classiques.

Alkylants	
Formation d'adduits covalents avec l'ADN : inhibition de sa transcription et de sa réplication	
Moutardes à l'azote	<i>cyclophosphamide, ifosfamide, chlorambucil, melphalan</i>
Aziridines	<i>mitomycine</i>
Sels de platine	<i>cisplatine, carboplatine, oxaliplatine</i>
Nitroso-urées	<i>carmustine, fotémustine, streptozocine</i>
Intercalants	
Insertion entre deux paires de bases consécutives de l'ADN : inhibition de sa transcription et de sa réplication	
Anthracyclines	<i>doxorubicine, daunorubicine, épirubicine, idarubicine</i>
Inhibiteurs de topo-isomérases	
Stabilisation des complexes de clivage de l'ADN induits par les topo-isomérases : mort cellulaire	
Camptothécines	<i>irinotécan, topotécan</i>
Epipodophyllotoxines	<i>étoposide</i>
Antimétabolites	
Analogues structuraux de composés indispensables à la synthèse d'acide nucléique	
Antagonistes foliniques	<i>méthotrexate, raltitrexed, pémétrexed</i>
Analogues des bases puriques	<i>6-mercaptopurine, 6-thioguanine, fludarabine</i>
Analogues des bases pyrimidiques	<i>5-fluorouracile, cytarabine, gemcitabine, azacytidine</i>
Poisons du fuseau mitotique	
Inhibition de la formation du fuseau chromatique permettant la séparation des chromosomes lors de la mitose	
Vinca-alcaloïdes	<i>vinblastine, vincristine, vindésine, vinorelbine</i>
Taxanes	<i>paclitaxel, docétaxel</i>

Tableau 1 : Classification des médicaments anticancéreux antiprolifératifs selon leurs mécanismes d'action

Les risques liés à la manipulation de molécules anticancéreuses

Le développement rapide des traitements anticancéreux durant la seconde moitié du XXème siècle permis de traiter un nombre important de patients. L'utilisation d'associations de médicaments anticancéreux diminua considérablement le taux de mortalité dans de nombreuses pathologies néoplasiques. Cependant, les effets indésirables observés chez les patients traités firent craindre rapidement une toxicité identique pour le personnel soignant, exposé à de petites doses de manière chronique. A partir des années 1970, des effets toxiques furent rapportés chez des professionnels de santé manipulant des anticancéreux sans précaution [6, 7]. Au début des années 1980, les premières recommandations pour la manipulation des médicaments anticancéreux furent publiées [8]. Le port de gants stériles et la manipulation sous hotte à flux laminaire vertical étaient préconisés. Ces recommandations furent ensuite reprises par des associations professionnelles et des institutions gouvernementales.

I.1.1. Les sources d'exposition

L'exposition professionnelle peut survenir à toutes les étapes du circuit des médicaments anticancéreux à l'hôpital. La principale voie de contamination est la voie cutanée [9,10] mais elle peut aussi être respiratoire avec l'inhalation d'aérosols solides ou liquides, ou digestive avec le port à la bouche de mains souillées. La contamination de l'environnement hospitalier est souvent à l'origine des contaminations du personnel, elle est souvent la conséquence d'un mauvais respect des mesures de sécurité lors de la manipulation des anticancéreux.

I.1.1.1. L'extérieur des flacons

La réception de médicaments anticancéreux peut constituer un risque d'exposition et une source de contaminations de surfaces même sans bris de flacons. En effet, plusieurs études font état de quantités détectables et variables d'agents anticancéreux présents sur l'extérieur des flacons livrés par l'industrie pharmaceutique. Ces quantités sont faibles (de l'ordre du nanogramme) mais une exposition répétée pourrait s'avérer significative [9, 11, 12, 13, 14].

Une étude réalisée à l'hôpital Georges Pompidou (Paris) [15] a permis d'identifier des zones de contamination dans le circuit des médicaments anticancéreux. Des centaines de prélèvements ont été réalisés par écouvillonnage de surface au sein des différentes zones de l'unité. Les sels de platine ont ensuite été dosés. Cette étude a montré que les bacs de stockage des flacons des médicaments anticancéreux étaient contaminés avec parfois des concentrations supérieures à 20000 ng de platine /100 cm².

Une étude suisse [16] a évalué la propagation d'une contamination externe des flacons de médicaments anticancéreux dans les zones de fabrication. Pour cela, des flacons en verre ont été contaminés par pulvérisation d'une solution de Tinopal CBS-X et manipulés par les préparateurs pendant un processus de fabrication. Des contaminations (tâches fluorescentes) ont été retrouvées au niveau des sols, des tables de préparation, des claviers d'ordinateur, des gants en latex à l'intérieur des isolateurs. L'utilisation de lingettes désinfectantes passées sur les flacons avant leur entrée dans l'isolateur a permis de d'éliminer toute trace de contamination chimique.

De plus en plus d'industriels effectuent un lavage des flacons à la sortie de la production afin de diminuer la contamination externe. Cependant, aucun laboratoire ne fournit les niveaux de contamination des flacons avant et après lavage, prouvant l'efficacité de la technique de lavage malgré les recommandations en vigueur [17]. Un nettoyage des flacons avant leur entrée en zone de stockage permettrait de réduire la contamination dès le début du circuit des anticancéreux. Cependant, la documentation scientifique ne précise pas quel agent lavant utiliser. Il semblerait que l'utilisation d'une solution eau-détergent serait efficace pour diminuer la contamination de manière significative [18].

Au CHBS, les magasiniers ont reçu une formation sur la conduite à tenir en cas de bris de flacons (procédure interne). Un kit « bris de flacons » est disponible en permanence au niveau des réceptions. Les flacons sont manipulés avec des gants en nitrile mais ne sont pas lavés avant leurs entrées en stock. Aucun cas d'exposition des magasiniers n'a été rapporté. L'extérieur des flacons est une source de contamination que nous nous devons de mentionner, cependant elle n'a pas fait l'objet d'un travail au cours de cette thèse.

I.1.1.2. Le processus de fabrication

Les actes techniques de reconstitution, de dilution ou de prélèvement de solutions d'anticancéreux pour la préparation des poches et seringues sont particulièrement à risque de contaminations. Lorsque ces médicaments ne sont pas préparés dans des enceintes de sécurité biologique, une contamination de l'air peut être mise en évidence avec des niveaux détectables de médicaments anticancéreux. Le développement des isolateurs et des hottes à flux d'air laminaire a ainsi permis de diminuer considérablement le risque d'inhalation d'aérosols toxiques lors de la phase de préparation.

Toutefois, la manipulation en isolateur ou sous hotte à flux d'air laminaire ne permet pas de se prémunir de toute contamination : le risque d'une contamination cutanée par les mains ou les

avant-bras persiste, ce qui nécessite le port de gants et de blouse à manches longues. Les aérosols formés par la surpression qui se produit lors de l'introduction d'une solution aqueuse dans un flacon d'anticancéreux peuvent contaminer le plan de travail, donc le manipulateur s'il n'est pas bien protégé [14]. Une étude a été réalisée en 2011 au centre hospitalier de Marseille [19] pour mesurer la contamination environnementale par les médicaments anticancéreux. Trente-quatre prélèvements de surface ont été effectués dans la zone de production à accès contrôlé et hors zone de production. Vingt-neuf prélèvements sont revenus positifs pour le cyclophosphamide et le fluorouracile avec une contamination mesurée allant de 1 ng pour les feuilles de fabrication et le téléphone, à 110 ng sur les faces externes des gants des préparateurs.

I.1.1.3. Le produit fini et l'administration

Les préparations anticancéreuses livrées dans les services de soins sous forme de poches ou de seringues emballées peuvent être contaminées au niveau de leurs faces externes et de leurs suremballages. De plus, il existe un risque de contamination par fuite ou création d'aérosols lors de la déconnexion des tubulures des sites d'injection [20].

Une étude a montré l'existence d'une contamination dans les locaux des services de soins où sont réalisées les administrations des préparations anticancéreuses. Elle concernait les appareils à perfusion, les tables, les supports et les sols. Des traces d'anticancéreux ont été fréquemment retrouvées au niveau des gants des soignants [21].

I.1.1.4. Le patient

Le patient lui-même est une source de contamination potentielle par le biais de ses excréta (urines, selles), vomissures ou sueur dans lesquels on retrouve le médicament inchangé ou sous forme de métabolites actifs [9]. La toxicité pour le personnel manipulant ces *excreta* est uniquement topique et doit être prévenue par le port d'éléments de protection individuelle (gants, masque, blouse) pendant un temps qui dépend, entre autres, de la demi-vie d'élimination de la molécule. Très peu d'étude existe sur la toxicité des *excreta* et aucune règle n'est établie concernant leur élimination. La gestion des *excreta* n'a pas fait l'objet d'un travail durant cette thèse.

I.1.2. Les maladies professionnelles

La manipulation de produits anticancéreux présente des risques d'autant plus préoccupants que les connaissances sont encore insuffisantes pour évaluer avec précision leur impact sur la santé

du personnel hospitalier. En effet, le degré d'exposition et les effets biologiques que les anticancéreux peuvent engendrer chez les travailleurs varient selon les produits utilisés. Des maladies professionnelles causées par la manipulation d'anticancéreux n'ont été que très peu rapportées.

I.1.2.1. Toxicité immédiate

La toxicité immédiate est due à des contacts avec des quantités assez importantes de médicament anticancéreux lors d'accident de manipulation (bris de flacon...) ou en l'absence de mesure de protection.

a) Intoxication systémique

Très peu de cas d'intoxications systémiques aiguës du personnel ont été décrits. La contamination était due à une manipulation de médicaments anticancéreux sans protection. Ces intoxications ont eu lieu avant la mise en place des mesures de précaution usuelles lors de la préparation des médicaments anticancéreux. Ainsi des céphalées, vertiges, asthme allergique, nausées, diarrhées ont été rapportés chez des personnes travaillant sans poste de sécurité microbiologique dans des locaux mal ventilés [22, 23].

b) Action irritative

Des irritations plus ou moins graves de la peau et des muqueuses dues à un contact direct avec un anticancéreux ont été observées ainsi que des nécroses après piqûre accidentelle (tableau 2). Des rashes cutanés au niveau des mains, des bras et du cou ont été décrits chez des aide-soignantes exposées aux urines des patients traités par vincristine et doxorubicine [24].

Médicaments responsables de nécroses sévères
Anthracyclines
Vinca-alcaloïdes
Carboplatine – Cisplatine
Carmustine - Chlorméthine- Fotémustine
Amsacrine - Dacarbazine - Streptozocine
Médicaments responsables d'irritation
Cyclophosphamide – Ifosfamide
Dacarbazine
Docetaxel - Paclitaxel
Etoposide
Mitoxantrone

Tableau 2 : Classification des anticancéreux selon l'importance de leur action irritative [20]

I.1.2.2. Toxicité retardée

La toxicité retardée est due à une exposition prolongée à de faibles doses de médicaments anticancéreux. Actuellement, il s'agit de la toxicité la moins objectivée. Le principe de précaution doit donc être appliqué avec le respect des règles de protection validées.

a) Effets mutagènes et cancérogènes

Selon la classification du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), un certain nombre de substances sont reconnues comme cancérogènes pour l'homme, d'autres sont soupçonnées de l'être [25]. Le CIRC a défini 4 groupes correspondant à des appréciations de cancérogénicité pour l'homme : suffisantes, limitées, insuffisantes ou absentes (tableau 3). La catégorie des indications insuffisantes de cancérogénicité correspond à une indisponibilité des études ou des données.

Groupe 1 : Agent cancérigène pour l'homme
Evidence suffisante de cancérogénicité chez l'homme
busulfan - chlorambucil - cyclophosphamide - thiotépa
Groupe 2A : Agent probablement cancérigène pour l'homme
Indications limitées de cancérogénicité chez l'homme et suffisantes chez l'animal
azacitidine – carboplatine- cisplatine- doxorubicine- étoposide- lomustine
Groupe 2B : Agent peut-être cancérigène pour l'homme
IC limitées chez l'homme et insuffisantes/limitées chez l'animal IC insuffisantes chez l'homme et suffisantes chez l'animal
amsacrine – bléomycine - dacarbazine- daunomycine - mitomycine- streptozocine
Groupe 3 : Agent inclassable quant à son action cancérigène chez l'homme
IC insuffisantes chez l'homme et insuffisantes ou limitées chez l'animal
6-mercaptopurine - méthotrexate – vinblastine - vincristine

Tableau 3 : Classification des anticancéreux selon leurs indications de cancérogénicité (IC).

Les études épidémiologiques visant à mettre en évidence un lien entre exposition professionnelle aux anticancéreux et développement de tumeurs malignes sont peu nombreuses. Aucune n'a mis en évidence une corrélation entre ces deux facteurs [26, 27]. Il n'en reste pas moins que les agents anticancéreux demeurent suspects et que le risque cancérigène à long terme ne peut être écarté en l'état actuel de nos connaissances [28].

b) Effets reprotoxiques

La question du risque encouru en cas de grossesse par les femmes manipulant des anticancéreux a fait l'objet de plusieurs études épidémiologiques. Certaines rapportent une augmentation du nombre de malformations, d'avortements et de l'incidence des grossesses extra-utérines en l'absence de mesures de protection [29, 30, 31]. Lorsque des mesures de protection sont appliquées, les études ne montrent pas d'influence défavorable sur le déroulement des grossesses des femmes exposées aux anticancéreux. Le principe de précaution doit cependant

être appliqué : les femmes enceintes et qui allaitent ne doivent pas être affectées à la reconstitution, à l'administration et à l'élimination des anticancéreux [27].

Les effets sur la spermatogénèse n'ont, quant à eux, pas fait l'objet d'étude particulière et ne peuvent être écartés.

I.1.3. Evaluation du risque d'exposition

Le risque d'exposition dépend de la toxicité propre du produit et de l'importance du contact avec cet anticancéreux. Apprécier l'importance du contact avec les médicaments anticancéreux est une démarche essentielle car elle permet de définir les mesures de précautions à mettre en œuvre pour le patient, le personnel et l'environnement.

I.1.3.1. Indice de contact cytostatique (ICC)

L'importance du contact peut être quantifiée par l'indice de contact cytotoxique [32]. Cet indice évalue la fréquence de contact mais ne tient pas compte de la toxicité propre des produits utilisés ni de la toxicité cumulative.

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

nR : nombre de préparations réalisées par une même personne pendant une période déterminée.

nA : nombre d'administrations réalisées par une même personne pendant la même période.

nH : nombre d'heures de travail de la personne durant la période déterminée.

Niveaux	ICC	Manipulation	Exposition	Mesures de protection
1	<1	occasionnelle	occasionnelle	individuelles
2	[1-3]	régulière	modérée	collectives et individuelles URCC souhaitée
3	>3	intensive et de routine	importante	collectives et individuelles URCC obligatoire

Tableau 4 : Corrélation entre le niveau d'exposition aux anticancéreux et l'ICC

I.1.3.2. Métrologie d'ambiance

- Echantillonnage de surface

L'échantillonnage de surface permet de mettre en évidence une contamination des surfaces lors de la préparation ou de l'administration de certains anticancéreux (cyclophosphamide, ifosfamide, 5-fluoro-uracile, méthotrexate). Il permet essentiellement de contrôler l'efficacité des mesures techniques et organisationnelles mises en place, notamment au niveau d'une URCC. Cependant, les dosages surfaciques ne permettent pas de traduire ces contaminations en exposition individuelle et donc de déduire le risque encouru par les travailleurs.

- Mesures dans l'air ambiant

Le niveau de l'exposition externe aux anticancéreux peut être évalué grâce à des mesures dans l'air ambiant. En l'absence de mesures de protection, la préparation de médicaments anticancéreux engendre la formation d'aérosols pouvant être inhalés. Les dosages atmosphériques ne renseignent sur l'exposition qu'à un moment déterminé. De plus, peu d'études épidémiologiques ont publié des résultats de dosages d'anticancéreux dans l'air ambiant et il est ainsi difficile d'établir une corrélation dose-effet.

I.1.4. Le suivi médical du personnel exposé

Le décret interministériel n° 0001-97 du 1^{er} février 2001 sur les substances cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques stipule la nécessité du renforcement du suivi des agents en contact avec ces substances par le médecin du travail. Cependant, la nature et la fréquence des examens à réaliser ne sont pas décrits. Plusieurs méthodes sont proposées mais la mise en évidence d'une corrélation entre l'exposition aux anticancéreux et les signes d'intoxication reste difficile à prouver.

I.1.4.1. Evaluation de l'exposition par monitoring biologique

- Mesure directe : dosages urinaires d'anticancéreux

Certains anticancéreux ou leurs métabolites peuvent être mis en évidence dans les urines. Le dosage urinaire permet de mesurer la charge interne d'un produit utilisé professionnellement et d'évaluer l'efficacité de mesures de protection lors de la manipulation de certains anticancéreux (cyclophosphamide, ifosfamide, 5-fluoro-uracile, méthotrexate, cisplatine). Cette méthode prend en compte toutes les voies d'exposition possibles.

La centralisation des préparations anticancéreuses ainsi que la mise en place de mesures de protection individuelle ont permis de bien maîtriser l'exposition aux agents anticancéreux. Les doses susceptibles d'être reçues étant très faibles pour la plupart du personnel hospitalier, la recherche des anticancéreux dans les urines s'avèrent le plus souvent négatif. Cependant des études réalisées au sein de pharmacies hospitalières ont montré que la mise en évidence d'une charge interne est possible malgré le respect des mesures de protection [19, 33, 34, 35].

- Mesure indirecte : test de mutagénicité urinaire (test d'Ames)

Le test d'Ames permet de mesurer le pouvoir mutagène des urines des personnes exposées aux anticancéreux par rapport à des personnes non exposées. Ce test utilise des souches bactériennes mutées (*Salmonella typhimurium*) qui ne produisent pas d'histidine, un acide aminé indispensable pour leur prolifération. Lorsqu'une substance mutagène est présente dans les urines, on observe l'apparition de souches bactériennes capables à nouveau de synthétiser de l'histidine (figure 1). Le test d'Ames évalue donc la capacité des urines à induire une réversion de l'expression de l'histidine.

Le test d'Ames permet de rendre un résultat qualitatif (absence ou présence de mutagénicité) ou quantitatif (nombre de colonies réverses). Il permet de déterminer si un individu a été exposé à des substances mutagènes durant les trois jours précédant l'analyse. Lorsque les infirmières manipulent des anticancéreux sans précaution, le test d'Ames montre un accroissement significatif du pouvoir mutagène des urines [7]. On observe à contrario une baisse de la mutagénicité des urines quand des mesures de protection appropriées sont mises en place.

Ce test présente une bonne sensibilité et reproductibilité mais une spécificité limitée. Il existe des facteurs de confusion (tabac, médicaments...). De plus, seulement la moitié des substances mutagènes connues qui ont été testées se sont révélées mutagènes avec le test d'Ames. Un résultat négatif n'est donc pas totalement rassurant [36].

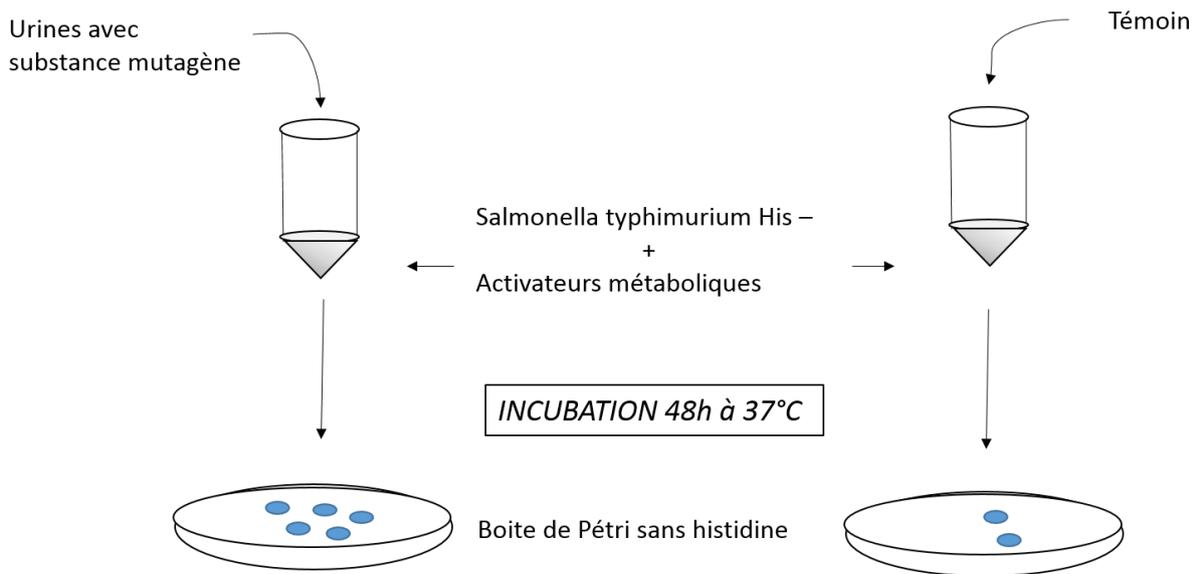


Figure 1 : Principe du test d'Ames

I.1.4.2. Evaluation du risque génotoxique

Les tests de génotoxicité permettent d'évaluer les dommages génétiques causés par des agents anticancéreux sur les différents types de cellules de l'organisme humain, notamment les lymphocytes sanguins. Les lésions de l'ADN peuvent conduire à la mort cellulaire ou être réparées. Si la réparation est incomplète ou absente, les lésions vont conduire à des mutations touchant des gènes ou des chromosomes qui peuvent être à l'origine d'un processus de cancérogénèse. L'interprétation de ces tests est délicate car elle nécessite toujours la comparaison à un groupe témoin apparié. Les tests de génotoxicité sont utiles pour compléter les données du monitoring de l'environnement, pour évaluer les effets des mesures de prévention ainsi que dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques. Cependant, des facteurs confondants non-professionnels comme le tabac sont à l'origine de la mauvaise spécificité de ces tests. Aucune corrélation entre l'intensité de l'effet génotoxique et l'augmentation du risque de cancer n'a pu être établie.

- Test des aberrations chromosomiques

Ce test permet l'étude morphologique des chromosomes afin de détecter des altérations chromosomiques des lymphocytes circulants. Ces aberrations sont le résultat de cassures suivies de réarrangements anormaux du chromosome entier. Elles indiquent un dommage stable potentiellement initiateur d'un processus de cancérisation.

Des études ont montré une augmentation du nombre d'aberrations chromosomiques chez des personnes manipulant des anticancéreux sans protection par rapport à des personnes travaillant sous PSM [37]. Cependant, des aberrations chromosomiques ne sont pas spécifiques d'une exposition à des agents anticancéreux et peuvent s'observer dans la population générale. De plus, il n'existe pas de relation dose-effet et la persistance de ces effets pendant des dizaines d'années ne permet pas d'évaluer l'efficacité de mesures de protection nouvellement introduites [36].

- Recherche d'adduits dans les leucocytes et les érythrocytes

La plupart des substances génotoxiques ont la propriété de se lier sur certains sites moléculaires (ADN, protéines, hémoglobine) à l'intérieur de la cellule pour former des adduits. La méthode des adduits est une technique sensible qui permet d'apprécier les expositions des jours ou semaines précédents pour les adduits à l'ADN. Il existe une relation entre la dose de génotoxique et la quantité d'adduits formés [36].

- Test d'échange de chromatides sœurs (ECS)

Ce test recherche dans les lymphocytes un échange d'ADN entre les chromatides-sœurs du même chromosome. Ce processus d'échange implique probablement une cassure et une réunion de l'ADN. Ce test est plus sensible que celui des aberrations chromosomiques et permet d'évaluer l'exposition de seulement quelques semaines précédant le test. Chez des sujets très exposés (réalisant plus de 10 perfusions par semaine), on observe une augmentation du nombre d'ECS et des anomalies chromosomiques [38].

- Test de numération des micronoyaux

Les micronoyaux sont des entités nucléaires indépendantes du noyau provenant de la perte de fragments chromosomiques ou de chromosomes entiers. Leur présence dans le cytoplasme des érythrocytes ou des lymphocytes est la conséquence d'une rupture chromosomique ou d'un dysfonctionnement du fuseau mitotique. Ce test est simple à réaliser et peu coûteux.

- Test des comètes

Ce test permet de quantifier les lésions primaires de l'ADN, notamment les cassures, qui représentent des lésions à forte probabilité d'apparition après exposition à des substances mutagènes. Il s'agit d'une technique d'électrophorèse permettant de détecter des fragmentations de l'ADN. Dans une molécule d'ADN endommagée, les fragments de différents poids moléculaires ne vont pas tous migrer au même endroit : on observe une « comète ». La lecture

au microscope à fluorescence permet de calculer la longueur de la queue de la comète. C'est une technique sensible et facile à mettre en œuvre. Les dommages détectés sont susceptibles d'être réparés : le test détecte donc un effet génotoxique et non pas mutagène [39].

- Conclusion

Plusieurs types de tests de génotoxicité sont disponibles et complémentaires pour la bio-surveillance du personnel. Ils permettent de mettre en évidence des biomarqueurs d'exposition, d'effet génotoxique ou d'effet mutagène (figure 2). Cependant, ces tests ne sont pas réalisés en routine au CHBS car se pose le problème de la définition des seuils d'interprétation et celui des mesures à prendre en cas de résultats positifs. Nous privilégions une approche visant à minimiser les risques de contact par maîtrise de la contamination environnementale.

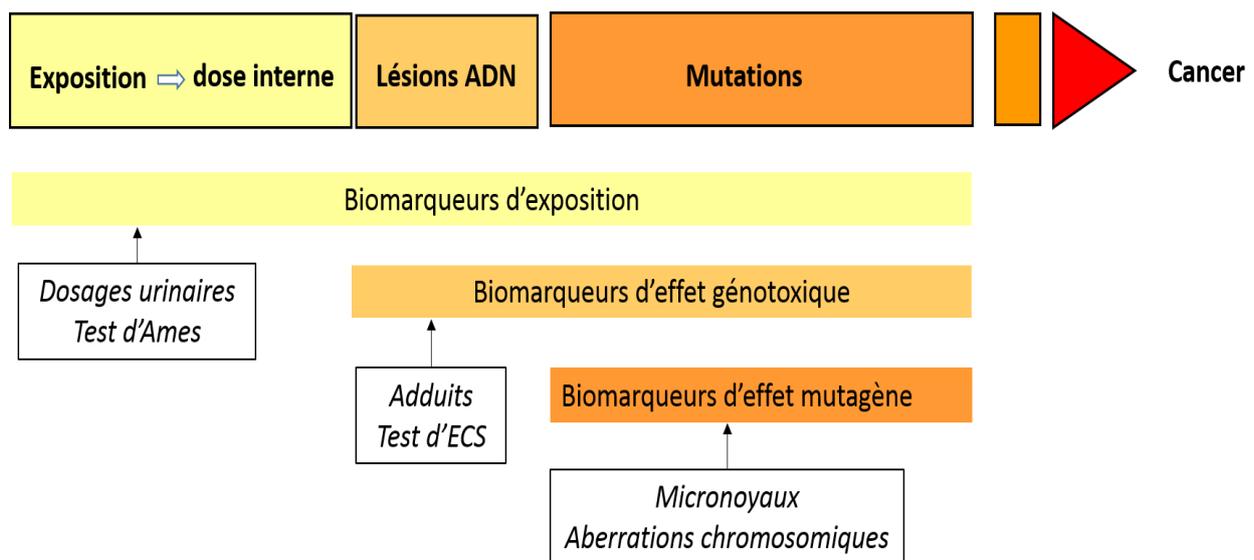


Figure 2 : Nature des effets détectés par les principaux tests de bio-surveillance du personnel.

Maitrises du risque

Le circuit des chimiothérapies est un processus à haut risque pour le patient, le professionnel de santé et l'environnement. Pour le patient, les risques sont microbiologiques (dus à l'administration par voie injectable) et toxiques en cas d'erreurs humaine lors de la préparation ou de l'administration (erreur de molécule, de dose ou de voie d'administration). Le risque toxique est d'autant plus grave que ces médicaments présentent une faible marge thérapeutique

et sont administrés à des patients le plus souvent immunodéprimés. Les risques pour le personnel de santé ont été décrits précédemment. La sécurisation de ce circuit passe alors par la mise en œuvre de trois types de mesures de protection : techniques, organisationnelles et personnelles.

I.1.5. Les mesures de protection technique

I.1.5.1. Principes

Les mesures de protection techniques sont les mesures de protection à prioriser. Pour l'étape de préparation, elles sont représentées par l'utilisation de PSM, de dispositifs empêchant la formation d'aérosols et de dispositifs non tranchants.

Pour l'étape d'administration, ces mesures sont représentées par l'utilisation de dispositifs médicaux stériles (DMS) sécurisés. Ces systèmes garantissent aux IDE une sécurité d'utilisation en leur évitant tout contact avec l'anticancéreux lors de la réalisation du montage (manipulation de tubulures contenant uniquement du solvant) et à la fin de l'administration (réalisation d'un rinçage des tubulures).

I.1.5.2. DMS pour la préparation sécurisée des médicaments anticancéreux

L'utilisation de dispositifs non tranchants dans le secteur hospitalier est préconisée depuis 2010 par une directive publiée au Journal Officiel de l'Union Européenne [40]. Dans les dispositifs médicaux non tranchants destinés à la préparation, nous pouvons distinguer ceux qui permettent un accès au conditionnement primaire du cytotoxique (dispositif de prélèvement et de reconstitution) et ceux qui permettent un accès au conditionnement primaire de la préparation (dispositifs de dilution).

Les dispositifs de dilution ont un accès permettant de connecter une seringue avec un embout **luer-lock**. Ils restent connectés à la poche de solvant pendant toute la préparation et permettent un accès rapide et sécurisé à la poche car aucune aiguille n'est nécessaire.

Les dispositifs de prélèvement et de reconstitution sans aiguille doivent répondre à trois critères principaux :

- une limitation de l'aérosolisation
- un maintien de l'asepsie
- une sécurité d'utilisation

Le maintien de l'asepsie passe par la présence d'un **bouchon** ou d'une **valve bidirectionnelle** pour empêcher une contamination microbiologique du contenu du flacon après déconnexion de la seringue. La sécurité d'utilisation est assurée par l'absence de caractère piquant et par une bonne ergonomie du dispositif. Celle-ci dépend de la forme et de la composition du dispositif qui détermine sa capacité de pénétration. Il existe deux types de dispositifs de prélèvement et de reconstitution : les perforateurs sécurisés (spikes) et les dispositifs solidaires du flacon, considérés comme des systèmes clos.

Les **spikes** sont des trocarts avec prise d'air intégrée qui comportent un filtre permettant une entrée d'air aseptique dans le flacon. Nous rappelons que l'enceinte de l'isolateur étant en classe A, cette filtration stérilisante de l'air n'est pas justifiée. Les spikes peuvent être munis ou non d'un système de maintien au flacon (collerettes, ailettes...) et posséder une valve bidirectionnelle ou une connectique luer-lock. Pour éviter toute détérioration au niveau des bouchons, la taille du trocart doit être adaptée à celle du bouchon. Les spikes ne rentrent pas dans la catégorie des systèmes clos. Ils assurent que l'air entrant dans le flacon soit dépourvu de bactérie mais ne sont pas solidaires des flacons : il existe un risque de contamination s'ils sont décrochés.

I.1.5.3. DMS pour la perfusion sécurisée des médicaments anticancéreux

Il existe deux catégories de DMS permettant une administration sécurisée des anticancéreux : les systèmes monobras et les systèmes multi-bras.

Les **systèmes monobras** permettent l'administration d'une seule préparation anticancéreuse. Il s'agit de dispositifs d'administration en Y permettant de connecter à l'une des extrémités la poche d'anticancéreux et à l'autre extrémité une poche de solvant pour le rinçage de la tubulure (figure 3). Une poche de solvant de rinçage est nécessaire pour chaque poche de préparation anticancéreuse.

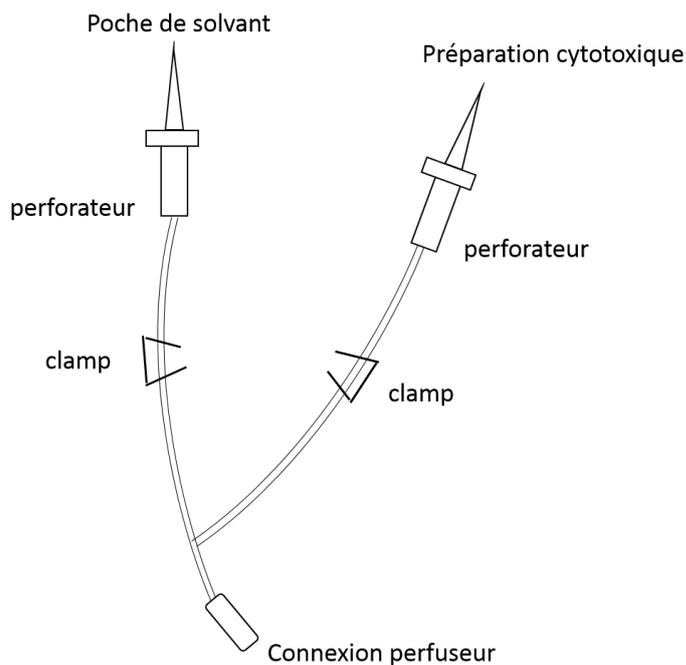


Figure 3 : Système monobras permettant l'administration sécurisée des anticancéreux

Les **systèmes multi-bras** (arbres à perfusions multiples) permettent l'administration de plusieurs anticancéreux selon le nombre de connexions disponibles et l'utilisation d'une seule poche de solvant par protocole. Une tubulure courte (extension de dilution) est montée en URCC pour chaque poche de préparation anticancéreuse et purgée au solvant. Selon la nature de l'anticancéreux, l'extension de dilution doit posséder, ou non, un filtre et être, ou non, ambrée. La poche d'anticancéreux est connectée dans le service de soins au niveau d'un des accès du dispositif d'administration (set d'administration ou raccord Y) par le biais d'une valve bi-directionnelle ou d'une valve antiretour. Le set d'administration par gravité se constitue d'une tubulure avec chambre compte-goutte et de plusieurs accès en amont de la chambre pour la connexion des poches d'anticancéreux. Le raccord Y multivoies est identique au set d'administration mais ne possède pas de chambre compte-goutte et se termine par un raccord sur lequel il faut enfoncer le perforateur d'une tubulure d'administration.

A la fin de leur administration, les poches d'anticancéreux ne sont pas déconnectées. L'ensemble « arbre-poches » est éliminé entièrement en fin de protocole.

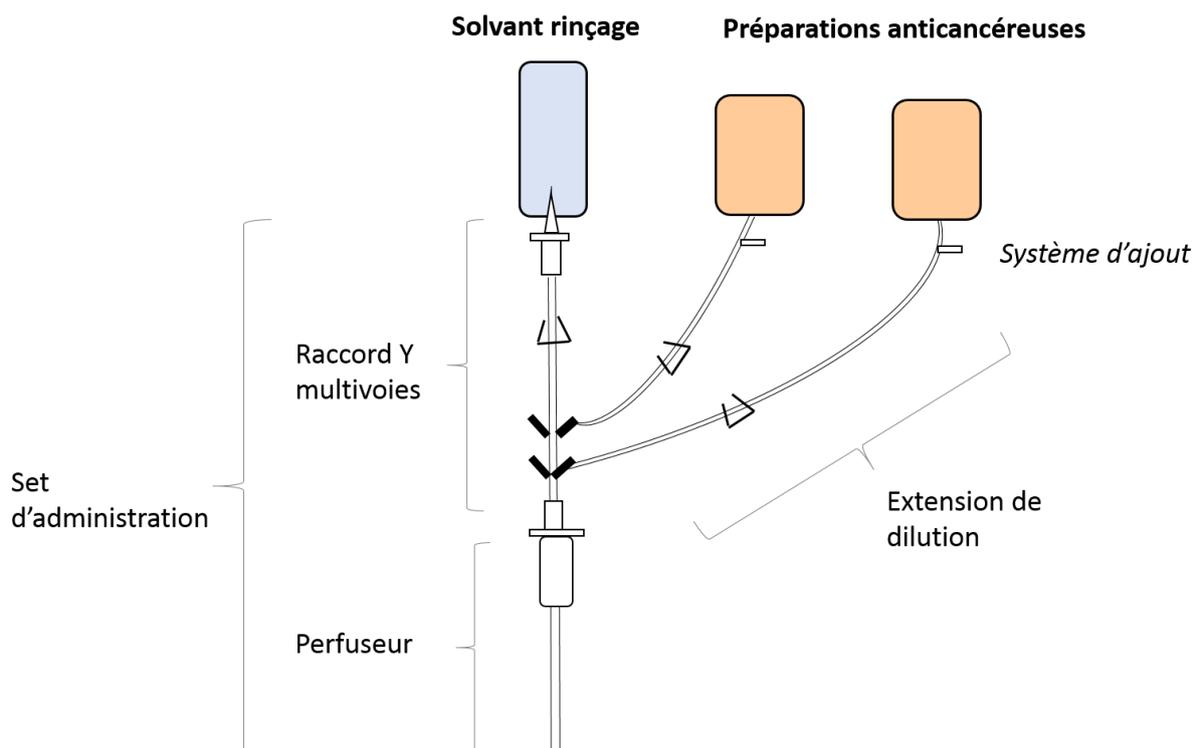


Figure 4 : Arbre à perfusion multiple permettant l'administration sécurisée des anticancéreux

I.1.5.4. Caractéristiques des dispositifs médicaux utilisés

Tous les dispositifs médicaux utilisés pour la préparation et l'administration des anticancéreux doivent être compatibles physico-chimiquement avec les molécules anticancéreuses. Trois types d'interactions physicochimiques existent :

- l'**adsorption** : des groupements fonctionnels du cytotoxique vont interagir avec des sites de liaison du contenant ce qui entraîne une perte de principe actif (exemple : carmustine et matériaux en PVC)
- l'**absorption** : les molécules de principe actif pénètrent dans l'épaisseur du matériau
- la **désorption** : le diéthylhexylphtalate (DEHP, composé toxique pour l'homme, est utilisé comme plastifiant dans la formulation des PVC (chlorure de polyvinyle) couramment utilisés dans les DM. Le DEHP présente une très forte affinité pour les lipides : il peut migrer hors de la structure PVC dans les médicaments lipophiles en contact et est alors perfusé au patient.

Les matériaux à privilégier sont donc le PVC sans DEHP, le polyéthylène (PE), le polyuréthane ou les dispositifs bi-couches composés d'une couche interne en PE et d'une couche externe en PVC.

I.1.6. Les mesures de protection organisationnelle

Des mesures organisationnelles doivent être définies pour la préparation, l'administration, le transport et l'élimination des produits anticancéreux. Elles sont notamment fondées sur la centralisation des préparations, la formation du personnel [41, 42] et la rédaction de procédures et de fiches de poste pour chaque activité.

La centralisation de la préparation des anticancéreux est obligatoire pour les établissements centres de référence en cancérologie. Les URCC doivent respecter un cahier des charges conforme à la réglementation en vigueur, notamment aux lignes directrices des Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière [43], des Bonnes Pratiques de Préparation [41], des critères d'agrément pour la pratique de la chimiothérapie [44] et du décret n°2008-1121 du 31 octobre 2008 relatif au contrat de bon usage.

Les mesures organisationnelles qui s'appliquent à l'étape d'administration sont représentées par les trois éléments suivants :

- un pré-montage en URCC de lignes de perfusion purgées au solvant
- un rinçage des lignes à la fin de chaque administration d'anticancéreux
- une limitation des manipulations des connexions des lignes

I.1.7. Les mesures de protection personnelle

Ces mesures sont indispensables pour éviter un contact direct avec les anticancéreux au cours de leur manipulation. Elles comprennent le port de vêtements de protection, de gants et de masques si nécessaires. L'absence de perméabilité des gants aux cytotoxiques est primordiale pour bien protéger le manipulateur. Une étude a montré que les gants en vinyle étaient trop perméables et ne devaient pas être utilisés pour la manipulation des anticancéreux contrairement au latex et au nitrile [45].

II. Le circuit des préparations anticancéreuses injectables au CHBS

Informatisation du circuit

L'informatisation constitue un outil efficace reconnu pour la prévention des erreurs médicamenteuses, notamment en cancérologie. Au CHBS, le circuit des chimiothérapies est informatisé depuis 2004 avec le logiciel CHIMIO® (Computer Engineering) version 5 qui est en réseau entre les services prescripteurs et la pharmacie pour la prescription, la préparation et l'administration.

Le logiciel permet l'accès aux protocoles thérapeutiques validés et à la prescription. Il effectue le calcul automatique de la surface corporelle et des doses à administrer au patient. Après validation pharmaceutique de la prescription, une fiche de fabrication et des étiquettes sont éditées directement à partir du logiciel ce qui évite toute retranscription. La fiche de fabrication trace tous les produits (anticancéreux et solvant) qui sont utilisés dans la préparation destinée au patient : dénomination, numéro de lot, date de péremption, nombre de flacons utilisés, volumes à prélever.

Tous les actes de prescription médicale, de validation pharmaceutique et d'administration sont tracés dans le logiciel CHIMIO® avec le nom de la personne qui les réalise et viennent incrémenter un historique patient.

La préparation en URCC

L'URCC du CHBS réalise la préparation des anticancéreux injectables nécessaires à l'ensemble des services du CHBS (oncologie, hématologie, gastrologie, rhumatologie, gynécologie, ophtalmologie et néphrologie), de la clinique du TER (urologie et ophtalmologie) ainsi que toutes celles rendues nécessaires par la recherche biomédicale.

II.1.1. Locaux et Equipements

Les locaux sont aménagés en zones à caractéristiques distinctes (stockage, vestiaire du personnel, préparation, archivage) avec un différentiel de pressions entre chacune de ces zones pour éviter toute contamination croisée. Toutes les surfaces du local de préparation sont lisses,

facilement nettoyables et conçues avec des matériaux inertes chimiquement. Un contrôle particulière est réalisé annuellement.

Au CHBS, nous travaillons avec deux isolateurs rigides (EurobioConcept), comportant un et deux sas de stérilisation (péroxyde d'hydrogène) ainsi que 2 postes de travail côte à côte. L'air est filtré en amont et en aval de l'isolateur grâce à des filtres HEPA et renouvelé à l'intérieur de l'isolateur par des ventilateurs centrifuges montés en pression positive.

Les isolateurs sont nettoyés après chaque journée de production et des prélèvements bactériologiques sont réalisés deux fois par semaine. Une stérilisation générale est faite de manière curative dès que les prélèvements sont positifs, et de manière préventive de façon mensuelle. Une maintenance annuelle du système est réalisée.

II.1.2. Personnel et Activité

L'équipe est composée de 5 préparateurs en pharmacie, d'un pharmacien ou interne en pharmacie le matin, et de 4 préparateurs l'après-midi. Le pharmacien responsable de la PUI a nommé un pharmacien responsable de l'URCC, un pharmacien responsable de l'assurance qualité et trois préparateurs référents de l'URCC. Les préparateurs en pharmacie reçoivent une formation théorique et pratique sur 4 semaines avant de pouvoir travailler en zone de production. Une évaluation annuelle sous forme d'un test à la fluorescence est réalisée. Actuellement, 14 préparateurs sur une équipe de 17 personnes sont formés aux manipulations à l'URCC. Les pharmaciens et l'interne doivent également avoir validé une formation pour intervenir en URCC.

L'activité de production de l'URCC ne cesse de croître (+ 28 % en 5 ans) : elle est ainsi passée de 16429 préparations en 2009 à 21070 préparations en 2014 (figure 5).

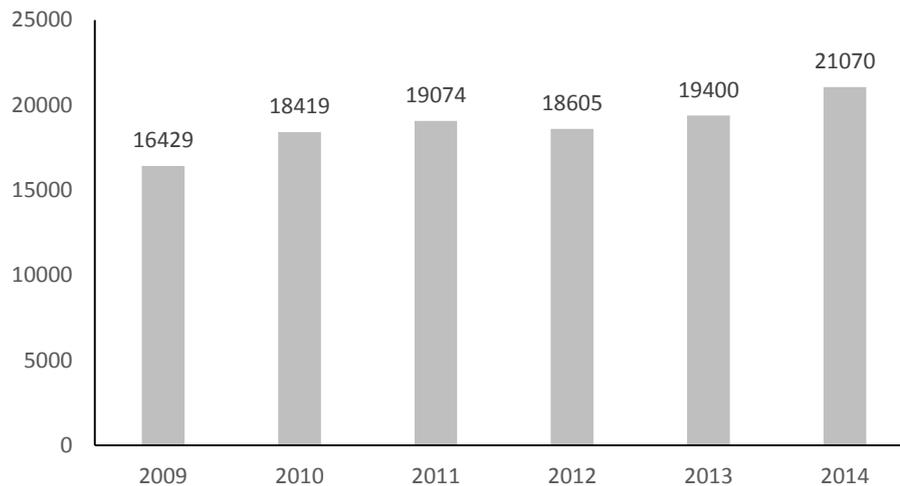


Figure 5 : Nombre de préparations anticancéreuses réalisées par année au CHBS

Actuellement, les reconstitutions et les prélèvements des flacons sont réalisés avec des aiguilles et des prises d'air qui permettent de limiter le risque de formation d'aérosols dû à un déséquilibre des pressions. Les aiguilles constituent un point faible de notre procédé de fabrication car leur manipulation comporte un risque d'accident par piqûre. De plus, il existe un risque de perçage des gants ou des manchettes et donc de rupture de stérilité de l'enceinte de l'isolateur.

Les poches d'anticancéreux sont livrées dans le service avec les tubulures purgées au solvant de dilution et fermées avec un bouchon afin de limiter l'exposition du personnel soignant. Les seringues sont livrées avec un bouchon obturateur.

II.1.3. Certification ISO 9001

L'URCC du CHBS est certifiée ISO 9001 depuis Novembre 2008. Cette démarche, issue de l'industrie, vise à valider le système de gestion de la qualité, à vérifier si le fonctionnement d'une entité est conforme à des normes préétablies et à évaluer la satisfaction réelle du client (tableau 5).

Suivi des indicateurs qualité (trimestriel)

- Nombre de préparations réalisées
- Nombre de préparations jetées et coûts (imputables à l'URCC, aux services de soins et au pneumatique)
- Nombre de préparations jetées et coûts dont la cause relève de la matériovigilance, pharmacovigilance
- Nombre de non-conformités ou d'évènements indésirables graves enregistrés
- Pourcentage de préparations livrées dans un délai de plus de 1 heure à l'hôpital de jour et de plus de 30 min pour les sous-cutanées à dose fixe

Revue de Processus (trois fois par an)

Information du personnel sur :

- les indicateurs
- les actions correctives/préventives et l'état d'avancement des actions engagées
- les besoins en personnel ou matériel

Revue de Direction (annuelle)

Evaluation de l'efficacité du système de management de la qualité

Réévaluation des objectifs qualité en fonction des résultats obtenus

Réalisation d'enquêtes de satisfaction auprès des services clients (tous les 3 ans)

Tableau 5 : Politique qualité appliquée à l'URCC du CHBS (certification ISO 9001)

Le transport

Le transport entre la pharmacie et les unités de soin doit minimiser les risques pour le personnel et l'environnement. Au CHBS, les poches d'anticancéreux sont placées dans des cartouches dédiées, fermées hermétiquement et envoyées par un système pneumatique, sauf les préparations relevant des essais cliniques. Toutes les poches préparées sont vidées de leur air pour éviter le brassage des anticancéreux moussants (paclitaxel, docetaxel) et l'agrégation des anticorps monoclonaux lors de leur acheminement dans le pneumatique [20].

Un transport des poches par des agents logistiques est mis en place en cas de panne du réseau pneumatique. Les préparations anticancéreuses sont alors placées dans des pochettes fermées, identifiées et dédiées à ce type de préparation.

L'administration dans le service de soins

Le service d'hôpital de jour du Pôle B regroupe les spécialités d'oncologie, d'hématologie et de gastro-entérologie. Il y a en moyenne 44 séjours patients par jour (chiffres de l'année 2014).

Spécialités HdJ	Nombre séjours pour chimiothérapies	% du nombre total de séjour
Hématologie	1764	67,5
Hépatogastro-Entérologie	607	42,7
Oncologie	7622	85,9
Total	9993	

Tableau 6 : Nombre annuel de séjours-patients pour des séances de chimiothérapies (service HdJ)

Les procédures internes à l'établissement auxquelles les IDE peuvent se référer portent sur :

- les modalités d'utilisation des CIP
- la tenue du personnel lors des soins sur CIP
- les précautions d'hygiène standard

Il n'existe aucune procédure relative à l'administration des chimiothérapies injectables.

Les IDE administrent les préparations anticancéreuses au regard du plan d'administration édité à partir du logiciel CHIMIO®. Ce plan précise le nom de l'anticancéreux, la dose, la voie d'administration et le débit. Il comporte, de plus, toutes les consignes de surveillance à appliquer pendant l'administration. Actuellement, toutes les poches sont administrées par gravité mais un projet d'administration à l'aide de pompe à perfusion est en cours au niveau de l'établissement.

La gestion des déchets

Les traitements anticancéreux sont susceptibles de générer, soit lors de la préparation soit lors de l'administration, plusieurs types de déchets qui ont des modalités d'élimination spécifiques

décrites dans la circulaire n°58 du 13 Février 2006. Tous nos déchets suivant la filière d'élimination DRCT (Déchets à Risques Chimique et Toxique). Les déchets piquants ou coupants sont conditionnés dans des containers rigides, étanches et à fermeture inviolable.

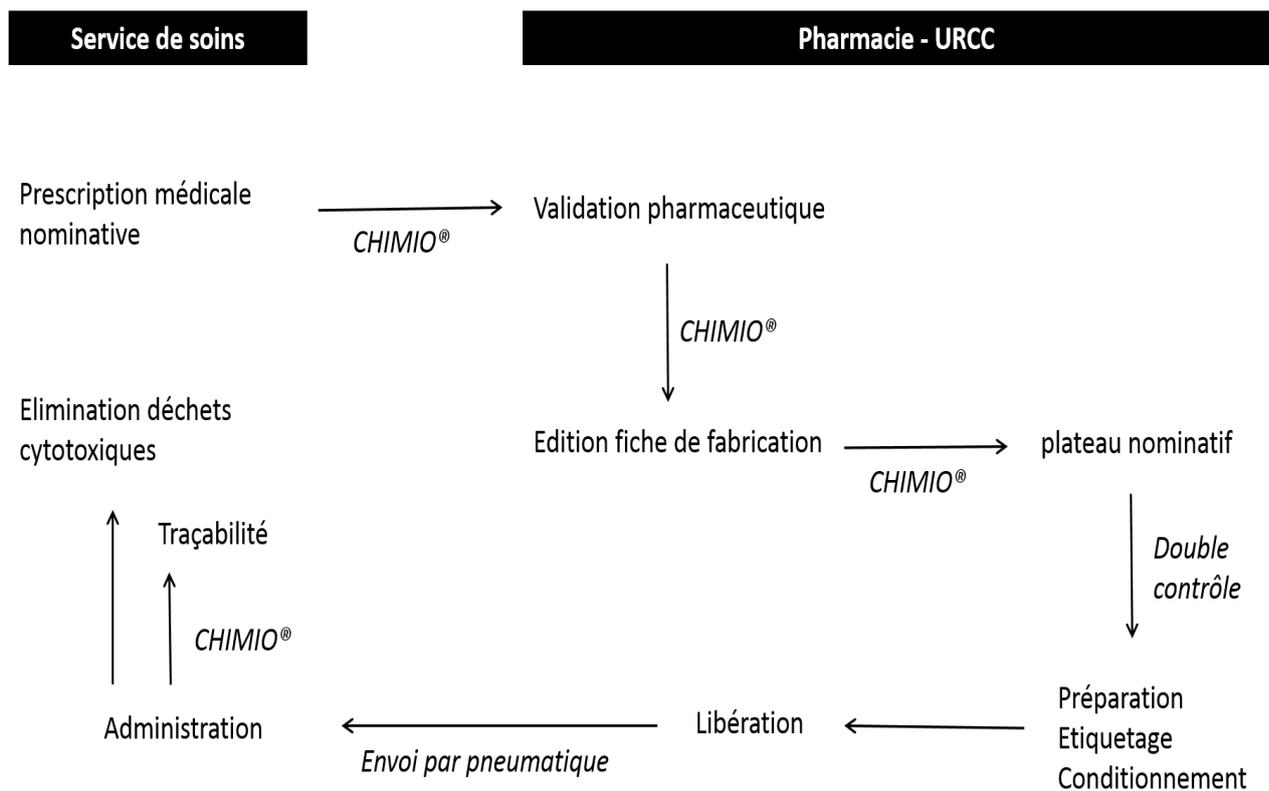


Figure 6 : Circuit des préparations anticancéreuses au CHBS

Partie II : Travaux réalisés pour sécuriser la préparation et l'administration des anticancéreux

I. Contexte

Au niveau de notre établissement, la survenue d'un évènement indésirable grave en hôpital de jour d'oncologie a motivé l'ensemble des équipes soignantes et médicales à réfléchir sur leurs pratiques professionnelles. En effet, une préparation de docétaxel a été administrée par erreur à une patiente (Mme Le B.) qui venait en hôpital de jour pour une cure de paclitaxel. La préparation de docétaxel était celle du voisin de chambre de la patiente (Mr B.). L'IDE s'est aperçu de son erreur seulement à la fin de l'administration et a immédiatement averti le médecin. Il n'y a eu aucune conséquence clinique pour la patiente mais celle-ci se sent très angoissée depuis l'incident lors de chaque nouvelle cure.

Une analyse des causes *a posteriori*, réalisée par la méthode REMED, a mis en évidence plusieurs facteurs contributifs (charge de travail importante, effectif infirmier insuffisant, ressemblances des dénominations des anticancéreux et des noms des deux patients...) et les défaillances suivantes :

- le tri des préparations anticancéreuses en attente d'administration a été défectueux : toutes les poches reçues par pneumatique ont été placées dans un même bac
- l'IDE a superposé plusieurs actions à risque pour gagner du temps en s'occupant de deux patients en même temps
- la procédure d'identitovigilance n'a pas été respectée : l'IDE n'a pas re-contrôlé l'identité de la patiente juste avant l'administration et n'a lu que rapidement l'étiquette de la préparation

Partant de ces constats, et au regard de l'augmentation annuelle croissante du nombre de patients traités et de la gravité potentielle d'une erreur d'administration, nous avons souhaité améliorer la **sécurisation des 2 étapes importantes du circuit des anticancéreux : la préparation et l'administration.**

II. Objectifs

L'objectif principal de ce travail est d'identifier les situations à risque liées aux processus de préparation et d'administration des anticancéreux injectables pour dégager des actions correctives et sécuriser les pratiques des infirmiers et des préparateurs. Les bénéfices attendus sont doubles : garantir aux patients une sécurité maximale lors de l'administration des préparations anticancéreuses et sécuriser les équipes soignantes et paramédicales vis à vis du risque de contamination cytotoxique.

III. Matériel et méthode

Réalisation d'une EPP en HdJ

III.1.1. Principes d'une EPP

Une EPP s'inscrit dans une démarche d'amélioration de la qualité des soins et est rendue obligatoire par la politique d'amélioration de la qualité des soins et de la gestion des risques (référence 8 du chapitre 1) du manuel d'accréditation des établissements de santé [46]. L'EPP repose sur l'analyse de l'activité clinique d'un professionnel de santé par rapport aux recommandations professionnelles en vigueur : consensus formalisés d'experts, recommandations pour la pratique clinique, réglementation. Cette analyse se base sur des critères qualité qui correspondent à des points clé d'une prise en charge et est généralement réalisée par une méthode de type audit clinique.

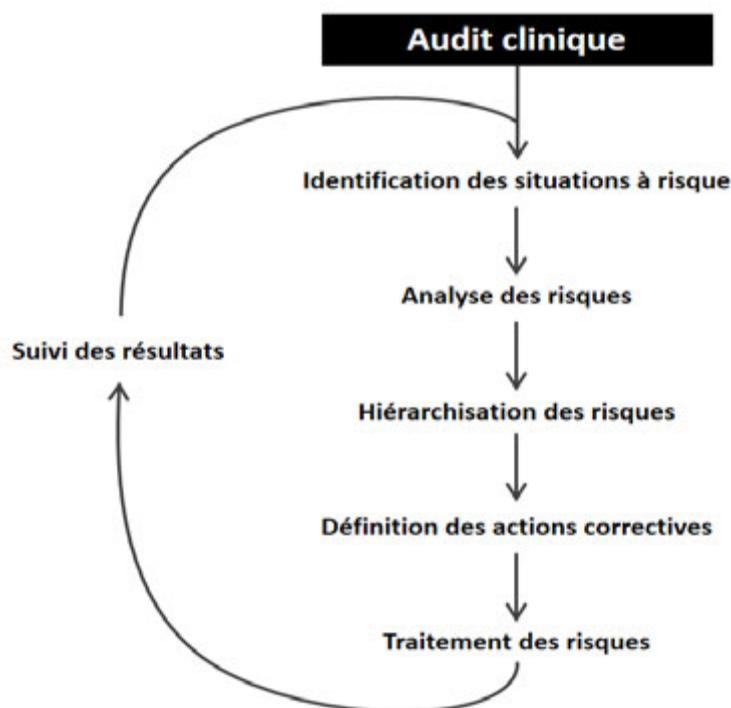


Figure 7 : Démarche d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins

III.1.2. Champ d'application

L'étude a porté sur le processus d'administration des préparations anticancéreuses par voie intraveineuse au niveau d'une chambre à cathéter implantable : de la réception de la préparation dans le service de soins jusqu'à l'administration et à l'élimination des déchets cytotoxiques par l'infirmière. Notre étude a été prospective et s'est appuyée sur l'observation directe des pratiques des équipes soignantes. L'évaluation devait être faite pendant une période d'activité « normale » (effectif infirmier suffisant et un nombre maximal de 50 patients par jour). Le nombre d'observations à effectuer a été porté à 30 préparations anticancéreuses ou plus.

Les préparations administrées par voie sous cutanée ont été exclues en raison de leur protocole d'administration moins complexe. De même, les préparations à administrer par voie intrathécale n'ont pas été intégrées à notre EPP du fait de leur faible fréquence de prescription (n =151 sur l'année 2014).

III.1.3. Les acteurs

III.1.3.1. L'équipe projet

Un groupe de travail multidisciplinaire a été créé, composé d'un pharmacien, d'un interne en pharmacie, d'une cadre de santé infirmière, d'un médecin oncologue et d'une infirmière. Une phase de cadrage du projet a été nécessaire pour préciser la problématique, les objectifs et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins. L'équipe projet a participé à la réalisation de l'audit clinique, aux réunions de travail et aux actions de communication autour du projet.

III.1.3.2. La qualité

La cellule qualité d'un établissement de santé joue un rôle important dans la bonne réalisation de l'EPP. Elle apporte un soutien méthodologique et organise l'information au niveau institutionnel. L'ingénieur de la cellule qualité du CHBS a apporté son aide pour la saisie d'une fiche-projet qui synthétise les informations relatives au projet et définit le rôle de chaque membre de l'équipe. La fiche-projet intègre un planning prévisionnel des réunions de suivi du projet et des actions de communication auprès des responsables institutionnels et des professionnels.

III.1.4. La communication autour du projet

La communication est indispensable à chacune des étapes d'un projet d'EPP: au lancement pour la promotion jusqu'au bilan d'audit pour la valorisation.

Après validation par la direction du pôle, nous avons présenté les objectifs et les différentes étapes du projet aux équipes soignantes du service d'hôpital de jour d'onco-hématogastroentérologie puis au groupe de travail « Circuit du médicament » du CHBS présidé par le directeur des soins.

Les résultats de l'EPP ont été restitués aux équipes soignantes et le plan d'action a été élaboré en réunion. Puis ces résultats ont été présentés au groupe « Circuit du médicament » qui a validé le plan d'action.

III.1.5. Les outils

III.1.5.1. Les référentiels

Nous nous sommes appuyés sur la méthodologie de l'ANAES décrite dans le guide « Réussir un audit clinique et son plan d'amélioration » [47].

Les critères qualités à évaluer doivent être des éléments concrets, observables et représentatifs de la qualité des soins pour permettre de porter un jugement sur la conformité de la pratique. L'élaboration de la grille des critères a été la phase la plus longue du projet. Les référentiels sur lesquels nous nous sommes appuyés sont présentés dans le tableau 7. En raison des caractères sécuritaire ou réglementaire des critères choisis, toutes les valeurs cibles ont été fixées à 100%.

Source	Nature de la source	Référence
Prévention de l'exposition professionnelle		
ISOPP	Normes et réglementations	Standards of Practice-Safe Handling of Cytotoxics [9]
SUVA	Recommandations	Sécurité dans l'emploi des cytostatiques [42]
Identitovigilance		
CCREVI	Recommandations	Quelques recommandations pour la mise en œuvre de l'identitovigilance dans les établissements de santé [48]
Sécurité dans la manipulation des CIP		
SFHH	Recommandations	Prévention des infections associées aux chambres à cathéter implantable pour accès veineux [49]
CCLIN Sud Est	Recommandations	Soins sur chambre à cathéter implantable [50]
Sécurité dans l'administration des anticancéreux		
GERPAC Europharmat	Recommandations	Préparation et administration des médicaments à risques pour le personnel et l'environnement [51]
SFHH	Recommandations	Surveiller et prévenir les infections associées aux soins [52]
HAS	Recommandations	Outils de sécurisation et d'auto-évaluation de l'administration des médicaments [53]
Elimination des déchets anticancéreux		
DHOS	Réglementation (France)	Circulaire E4/DGS/SD.7B/DPPR n°2006-58 du 13 février 2006 [54]

Tableau 7 : Références utilisées pour l'élaboration des critères de la grille EPP

III.1.5.2. Les critères qualité évalués

- Réception de la préparation (objectif fixé à 100%)

Les standards de pratique ISOPP [9] recommandent des zones de stockage dédiées et clairement identifiées pour les anticancéreux. Les IDE doivent réceptionner les préparations anticancéreuses avec des gants non stériles et les stocker conformément à leurs spécifications.

Les préparations à conserver entre 4 et 8°C doivent être stockées au réfrigérateur et celles à conserver à température ambiante doivent être stockées dans un bac étiqueté et dédié aux préparations anticancéreuses.

- Identitovigilance (objectif fixé à 100%)

L'identitovigilance est le système de surveillance et de prévention des risques d'erreurs liés à l'identité du patient. Sécuriser l'identification du patient à toutes les étapes de sa prise en charge est un des axes obligatoires pour la certification des établissements de santé [55]. La CCREVI considère l'administration de chimiothérapies comme un acte à risque c'est-à-dire potentiellement dommageable pour le patient avec une perte de chance s'il n'est pas réalisé dans des conditions optimales. La CCREVI a établi une liste de contrôles à mettre en place avant la réalisation de l'administration [48]. Au CHBS, cette procédure d'identitovigilance est d'autant plus importante en hôpital de jour que les patients ne portent pas de bracelets d'identification.

Les IDE doivent contrôler l'identité du patient avant chaque administration et lors de toute discontinuité de tâche (turn-over de l'équipe IDE, interruption de tâche). Pour fiabiliser une identité, l'IDE doit faire décliner au patient son identité en lui posant des questions ouvertes («quel est votre nom, votre prénom et votre date de naissance ? »). Les IDE doivent également vérifier la concordance entre la préparation et le protocole prescrit.

- Manipulations au niveau des CIP (objectif fixé à 100%)

Les CIP sont des dispositifs médicaux stériles placés directement sous la peau. Elles sont constituées d'un réservoir d'injection sous-cutanée dont la partie supérieure est recouverte d'une membrane souple et d'un cathéter long qui pénètre dans une veine de gros calibre. Elles constituent un accès efficace pour l'administration intraveineuse des chimiothérapies. Les infections sont une des plus fréquentes complications à l'origine de retrait de CIP [56, 57]. La contamination peut survenir lors d'une ponction de la chambre avec une aiguille ou lors de la manipulation des raccords, notamment le premier prolongateur de la CIP qui est considéré comme une zone à risque infectieux élevé. Plusieurs mesures d'hygiène préventives sont ainsi à respecter :

- l'IDE doit réaliser une préparation cutanée avant l'insertion de l'aiguille, comportant une phase de détergence suivie d'une phase de désinfection
- l'IDE doit porter un masque lors de la préparation cutanée et réaliser une double antiseptie de la peau avec des gants stériles pour la deuxième application d'antiseptique

- l'IDE doit réaliser un examen cutané avant chaque ponction pour vérifier l'absence de signes locaux (rougeur, douleur, gonflement)
- l'IDE doit utiliser des gants non stériles ainsi que des compresses stériles imprégnées d'antiseptique alcoolique lors de toute manipulation au niveau du premier prolongateur de la CIP
- l'IDE doit porter un masque et des gants de protection non stériles lors de l'ablation de l'aiguille
- le patient doit porter un masque lors des manipulations au niveau du site.

L'IDE doit ponctionner la CIP de manière perpendiculaire avec une aiguille spécifique, dite de Huber, qui possède un biseau tangentiel pour ne pas endommager la membrane en silicone du cathéter. Les aiguilles de Huber de type 2 (munie d'un prolongateur) avec connecteur de sécurité intégré sont à privilégier pour limiter le risque d'accident d'exposition au sang lors de leur utilisation.

Pour s'assurer de la bonne position du cathéter et de l'absence de thrombose du système, des précautions sont à prendre avant de commencer l'administration. L'IDE doit vérifier la perméabilité de la chambre par injection d'au minimum 10 millilitres de sérum physiologique et doit rechercher un reflux sanguin par aspiration. De plus, l'IDE doit rincer la CIP avant et après utilisation pour éviter son obstruction : un rinçage efficace consiste en l'injection de 10 millilitres de chlorure de sodium à 0.9% de manière pulsée à l'aide d'une seringue.

Il n'existe pas de consensus qui définisse une fréquence de changement optimale de l'aiguille. Dans la pratique, d'autres éléments sont pris en compte comme le confort du patient et la douleur associée à une pose d'aiguille. Ainsi, en cas d'administration discontinue d'anticancéreux, il est possible de laisser l'aiguille en place sous réserve d'avoir évalué le rapport bénéfice/risque pour le patient.

La SFHH [49] a proposé un montage type pour limiter le nombre de manipulation des tubulures et donc réduire le risque infectieux au niveau des CIP (figure 8).

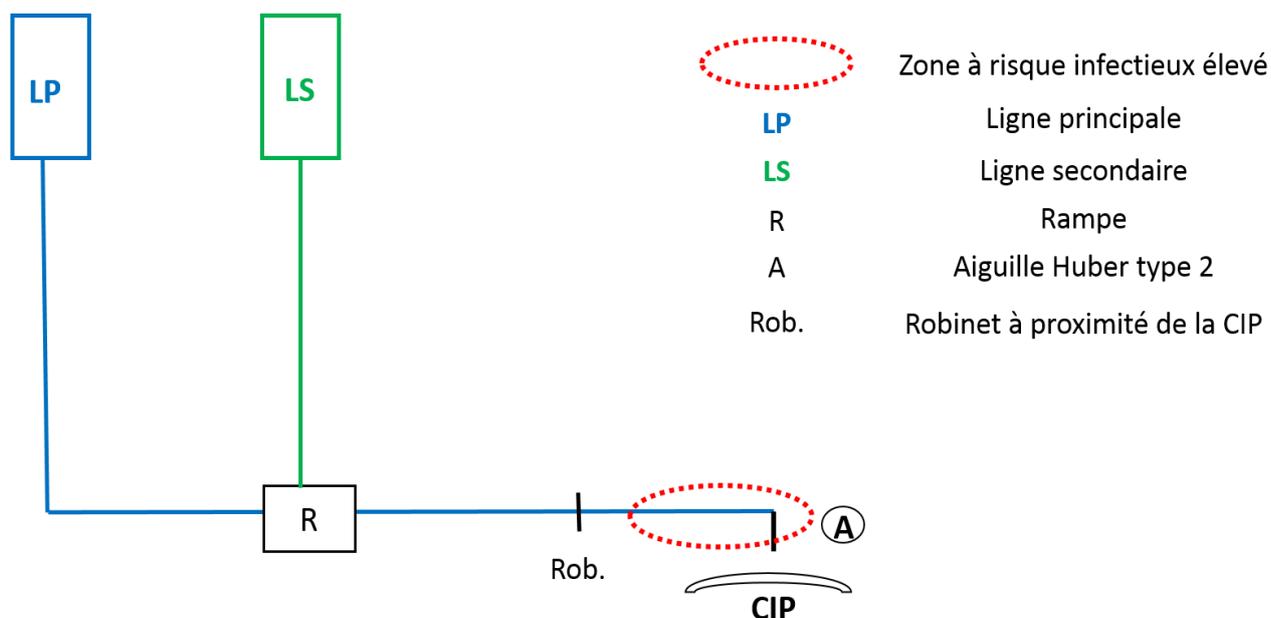


Figure 8: Montage d'une voie veineuse centrale (CIP) selon les recommandations de la SFHH

- Administration et traçabilité (objectif fixé à 100%)

La HAS a publié un guide à l'intention des professionnels de santé qui décrit la règle des 5B : administrer au Bon patient, le Bon médicament, à la Bonne dose, sur la Bonne voie et au Bon moment [53]. Les IDE doivent se référer au plan d'administration du protocole qui précise l'ordre d'administration des préparations (prémédication et préparation anticancéreuse) ainsi que le débit.

Les IDE doivent rincer les tubulures après l'administration de chaque préparation anticancéreuse [51]. Le rinçage présente un double intérêt :

- pour le patient, il permet de recevoir la totalité de la dose prescrite et d'éviter tout phénomène d'incompatibilité dans la tubulure
- pour l'IDE, il assure de ne pas être en contact direct avec l'anticancéreux lors de la déconnexion des tubulures

La traçabilité des administrations dans le dossier patient est obligatoire et doit comporter le nom et la dose de l'anticancéreux, la date, l'heure de pose de la perfusion ainsi que le nom de la personne ayant réalisé l'administration. L'IDE doit également tracer toute non-administration ainsi que son motif.

- Gestion des déchets (objectif fixé à 100%)

Les IDE doivent éliminer les poches vides d'anticancéreux, les tubulures non déconnectées et les compresses souillées dans des conteneurs rigides réservés à cet effet et clairement identifiés.

III.1.6. Conclusion

La chronologie de la mise en œuvre de notre EPP est schématisée dans la figure 9.

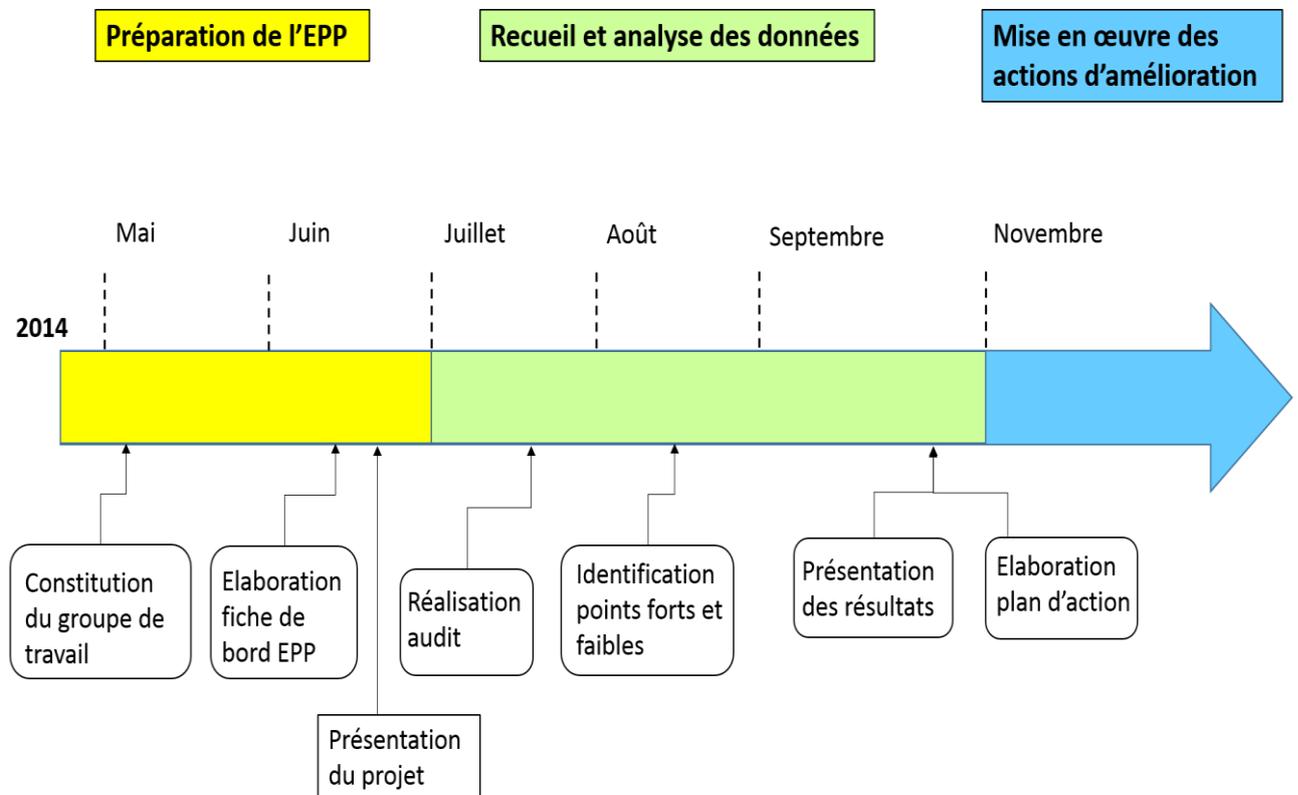


Figure 9 : Chronologie de mise en œuvre de l'EPP

Audit de pratiques en URCC

Nous ne pouvions pas sécuriser l'étape d'administration des anticancéreux sans sécuriser aussi celle de la préparation. Nous avons appliqué la même méthode d'audit auprès des préparateurs de l'URCC pour dresser un état des lieux de nos pratiques et identifier les situations à risque d'exposition. Cet audit, réalisé en interne, n'a pas nécessité la mise en place d'un groupe de travail.

III.1.7. Les référentiels

Les reconstitutions de produits anticancéreux relèvent des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP)^[41]. Cependant, il n'existe pas de référentiel normatif ou réglementaire qui définisse précisément les conditions de réalisation de ces préparations (matériel, gestes techniques...). Le CNHIM ^[20] recommande « l'acquisition de gestes de base en matière d'efficacité et de sécurité » devant s'appuyer « sur des éléments objectivant les risques de contamination ». Les BPP, quant à elles, précisent dans le chapitre 6 que « les mouvements des opérateurs sont mesurés et méthodiques pour éviter l'émission de particules lors de mouvements trop vifs ». Nous avons défini nos critères d'évaluation en nous appuyant sur les sources présentées dans le tableau 8. La grille d'audit est présentée en annexe 2.

Source	Nature de la source	Référentiel
Exigences relatives à la préparation de médicaments stériles		
Afssaps	Recommandations	BPP-Chapitres 6 [41]
Manipulations et gestes lors de la préparation de médicaments anticancéreux Limitation de l'exposition professionnelle		
ONCOLOR	Recommandations	Référentiel d'auto-évaluation des unités centralisées pour la préparation des anticancéreux [58]
Afssaps	Recommandations	BPP-Chapitre 7 [41]
CNHIM	Recommandations	Anticancéreux : utilisation pratique [65]
INRS	Recommandations	les médicaments cytostatiques en milieu de soins – recommandations pour la prévention des risques professionnels» [59]
CCLIN Sud Ouest	Recommandations	Recommandations pour la manipulation des médicaments anticancéreux [60]
Elimination des déchets anticancéreux		
DHOS	Réglementation France	Circulaire E4/DGS/SD.7B/DPPR n°2006-58 du 13 février 2006 [54]

Tableau 8 : Référentiels utilisés pour la construction de la grille audit URCC

III.1.8. Les critères qualité évalués

Nous avons fixé une valeur cible de 100% pour les critères réglementaires et de 90% pour les autres critères.

III.1.8.1. Bonnes pratiques de préparations (objectif fixé à 100%)

- Consignes d'hygiène et d'habillement

Une protection vestimentaire simple est demandée pour la manipulation en isolateur avec port de vêtements protecteurs non stériles, d'une sur-blouse, d'une charlotte, d'une paire de gants non stériles en nitrile, et de sur-chausses. Le port de bijou et de montre est interdit.

- **Fabrication**

Le préparateur doit travailler au regard des instructions et spécifications de préparation décrites dans la fiche de fabrication. Il doit vérifier qu'il dispose du bon principe actif (nature de l'anticancéreux, numéro de lot), de la bonne poche de soluté (nature du solvant, volume, numéro de lot) et de la bonne tubulure (avec ou sans filtre) avant de commencer sa préparation et tracer ses vérifications sur la fiche de fabrication.

Le préparateur doit purger le perfuseur au solvant de dilution jusqu'à la moitié de la chambre compte-goutte. Il doit réaliser un étiquetage et un sur-emballage de la préparation conforme aux conditions de conservation du produit (molécule photosensible ou non).

III.1.8.2. Gestes et manipulation (objectif fixé à 90%)

- **Organisation de la préparation**

L'objectif est d'éviter une contamination du plan de travail, source de contamination de la surface externe des poches et des fiches de fabrication et donc de l'environnement extérieur. Toutes les reconstitutions et préparations doivent être faites sur un champ stérile absorbant. Pour ne pas contaminer les manchettes de production, le préparateur doit enfiler des gants stériles par-dessus. Le champ et les gants doivent être remplacés régulièrement (toutes les 30 minutes environ) et lors de chaque contamination cytotoxique. Les fiches de fabrication doivent être suspendues à l'intérieur de l'isolateur et les déchets papier ne doivent pas se trouver sur le champ de travail.

- **Gestion des aiguilles et des prises d'air**

Les surpressions dans les flacons sont évitées en utilisant une prise d'air hydrophobe par flacon. Il est recommandé de piquer la prise d'air à 45° pour prévenir le carottage du bouchon. La prise d'air doit être piquée à distance de l'aiguille pour éviter tout reflux lors des prélèvements des flacons. Le préparateur doit ajuster, si besoin, le volume prélevé dans le flacon de cytotoxique et non dans une compresse.

Le préparateur doit utiliser des compresses dès qu'il y a un risque de projection ou de formation d'aérosols (reconstitution, prélèvement, transfert d'une solution dans une poche). Ce risque existe dès que le préparateur utilise une aiguille qui a été en contact avec de l'anticancéreux. Les compresses utilisées doivent être éliminées au fur et à mesure de la fabrication.

Actuellement, les préparateurs recapuchonnent les aiguilles avant de les jeter dans les containers. Pour éviter les piqûres, une technique de recapuchonnage maîtrisé des aiguilles leur

a été enseignée lors de leur formation initiale. Les conditions de recapuchonnage maîtrisé sont différentes de celles du recapuchonnage formellement proscrit pour les aiguilles souillées de sang. Il n'en reste pas moins que le recapuchonnage représente une pratique à risque d'exposition pour les préparateurs.

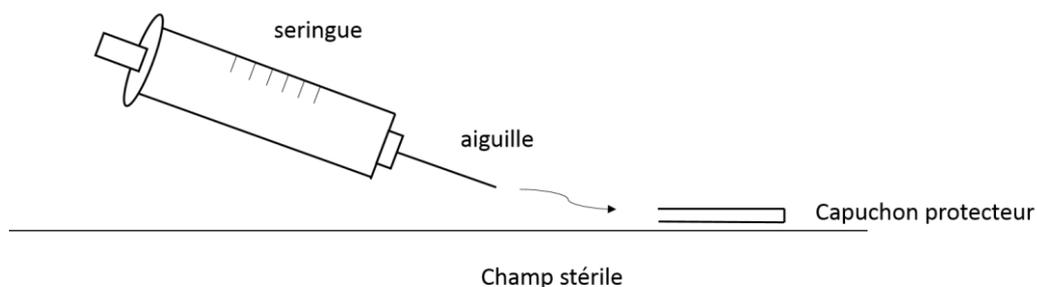


Figure 10 : Technique de recapuchonnage à plat enseignée aux préparateurs

III.1.8.3. Traçabilité (objectif fixé à 100%)

Le nom des préparateurs réalisant la préparation du plateau et son double-contrôle, la fabrication et la libération de la préparation doivent être tracés sur la fiche de fabrication.

III.1.8.4. Gestion des déchets (objectif fixé à 100%)

Les déchets générés au cours de la fabrication doivent être triés selon leur concentration résiduelle en anticancéreux. Les aiguilles doivent être jetées dans un container solide à fermeture inviolable et suivent la filière des objets coupants et tranchants. Les compresses, seringues, champs et gants doivent être jetés dans la poubelle spécifique de l'isolateur. Les déchets papiers sont ensachés dans l'isolateur et jetés dans la filière classique des déchets.

Traitement des données

Toutes les données ont été saisies dans un fichier Microsoft EXCEL®. Les données ont été exploitées par système de tableaux croisés dynamiques.

IV. Résultats

EPP réalisée en HdJ

Une phase d'entraînement au recueil des données a été nécessaire avant de commencer l'audit pour identifier d'éventuelles difficultés. Ainsi, au vu du rythme de travail soutenu (4 à 5 patients par IDE), nous avons décidé qu'un auditeur n'observerait qu'une IDE à la fois pour limiter la perte de données. L'ensemble des critères de la grille d'audit ont été revus avec l'équipe d'auditeurs de façon à harmoniser le recueil des données.

L'audit s'est déroulé sur 5 jours consécutifs en service d'hôpital de jour d'oncologie et a été mené par la pharmacienne de l'URCC, la cadre infirmière et l'interne de pharmacie. Pour éviter tout biais, les périodes d'audits ont eu lieu à différents moments de la journée (le matin, le midi, et l'après-midi). Sur 48 grilles d'observations remplies, seulement 31 étaient complètes et ont pu être exploitées. Les pratiques de cinq infirmières ont pu être évaluées sur un effectif total de sept IDE.

IV.1.1. Description des données

Les répartitions des préparations selon la nature de l'anticancéreux, l'ordre d'administration et les modalités de conservation sont présentées dans les figures 11, 12 et 13. L'ordre d'administration des préparations au sein d'un protocole conditionne la nature des observations. Ainsi, les piquages de CIP ne peuvent être observés que pour les premières ou uniques préparations des protocoles. De même, les dépiquages de CIP ne peuvent être observés que pour les dernières ou uniques préparations des protocoles

Durant l'audit, nous avons pu observer 16 piquages et 8 dépiquages de CIP. En effet, parmi les préparations correspondant à des dernières administrations, il y a eu quatre infuseurs de fluorouracile sur 48h d'administration. De plus, deux CIP n'ont pas été dépiquées car les patients devaient revenir le lendemain pour l'administration d'un deuxième jour de cure. Dans ces deux cas, l'aiguille de Huber restée en place a été rincée et un pansement hermétique a été fait.

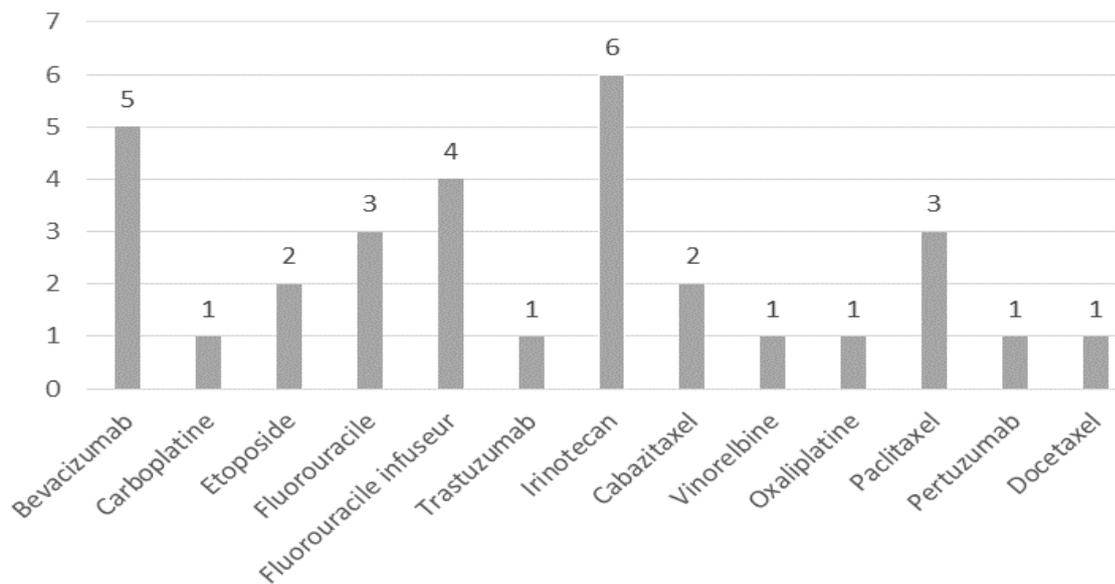


Figure 11 : Répartition des préparations selon la nature de l'anticancéreux

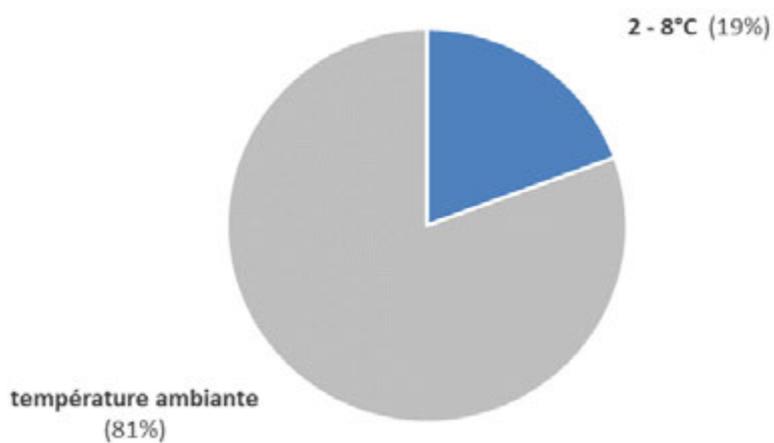


Figure 12 : Répartition des préparations anticancéreuses selon leurs conditions de conservation (n=31)

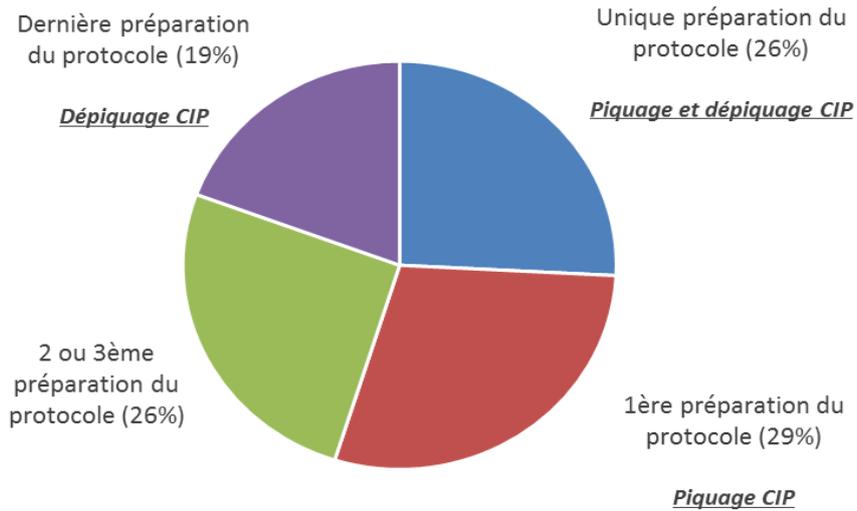


Figure 13 : Répartition des préparations anticancéreuses selon leur ordre d'administration au sein des protocoles (n=31). Conséquence sur la nature des gestes techniques observables au niveau des CIP.

IV.1.2. Observations réalisées

IV.1.2.1. Réception et stockage des préparations

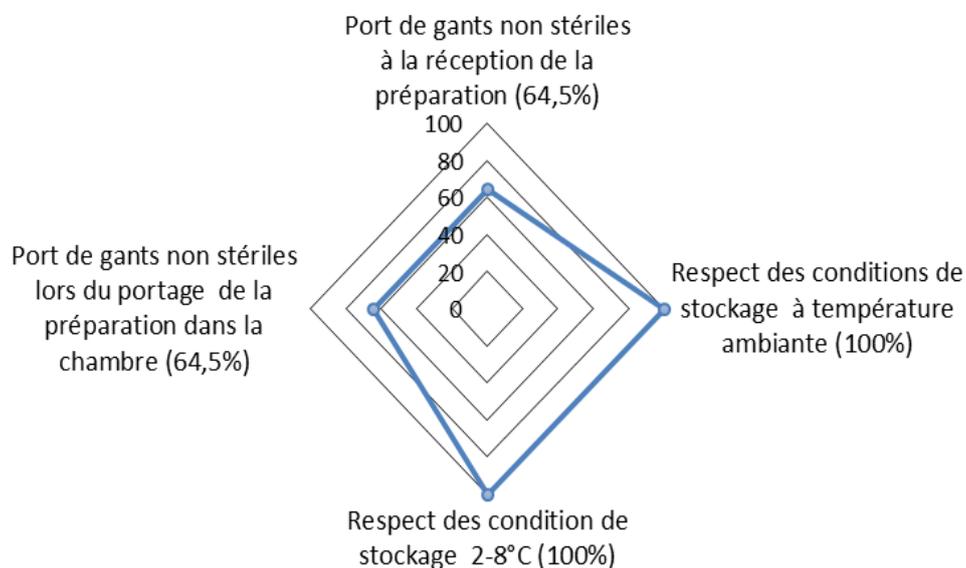


Figure 14 : Respect des mesures de protection personnelle et des conditions de stockage des préparations lors de leurs réceptions.

IV.1.2.2. Manipulations au niveau des CIP

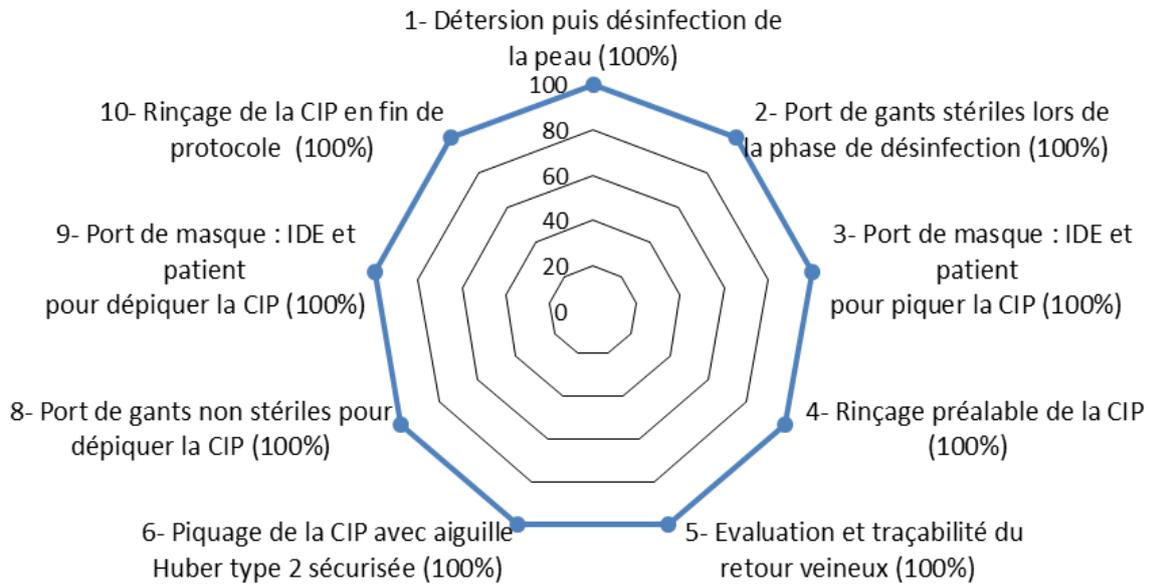


Figure 15: Respect des mesures de prévention du risque infectieux et thrombotique lors du piquage (n=16) et du dépiquage (n=6) des CIP

Les administrations et les vérifications du bon fonctionnement des CIP ont toujours été tracées dans les dossiers patients. Cependant, nous avons constaté que les IDE ne disposaient pas de supports pratiques pour la traçabilité en temps réel des contrôles de la perméabilité et du reflux sanguin de la CIP.

IV.1.2.3. Identitovigilance

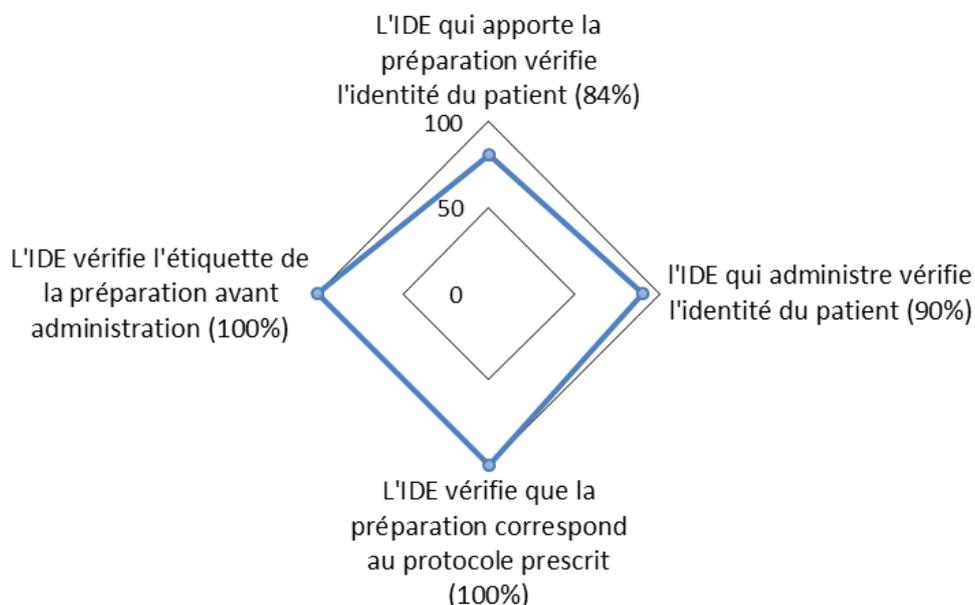


Figure 16 : Respect de la procédure d'identitovigilance

Les identités des patients n'ont pas été vérifiées avant administration pour 3 préparations d'un même protocole comportant 4 préparations. L'IDE a vérifié l'identité du patient pour la première poche. Elle a ensuite surligné le nom du patient sur le plan d'administration pour indiquer à sa collègue la réalisation de son contrôle. La deuxième IDE a alors administré les trois préparations suivantes sans jamais faire décliner au patient son identité.

IV.1.2.4. Administration et traçabilité

L'auditeur a noté pour chaque préparation les heures de début et de fin de perfusion afin de vérifier l'adéquation entre le débit réel et le débit prescrit ainsi que l'intervalle de temps entre deux administrations.

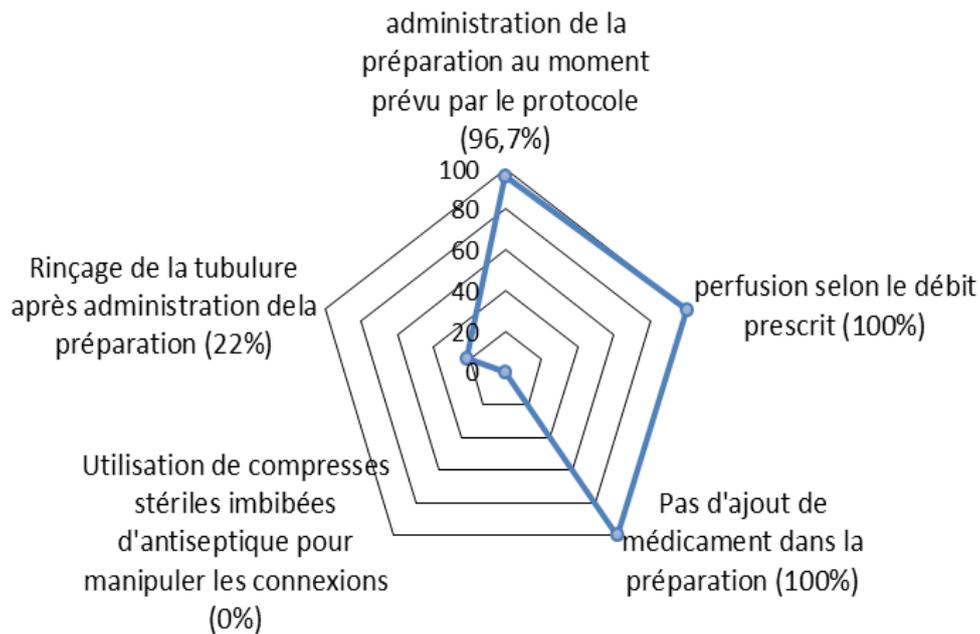


Figure 17 : Respect des bonnes pratiques d'administration (% de réalisation)

Une préparation a été administrée en retard au regard d'un protocole comportant uniquement du paclitaxel. L'administration de la poche de paclitaxel a été décalée de 45 minutes par rapport à la prémédication anti-émétique pour raison médicale (tension artérielle trop basse). Il n'y a pas de conséquence pour le patient au regard de la demi-vie d'élimination du sétron (3h).

Dans 78% des cas, les IDE n'ont effectué aucun rinçage des lignes après administration des préparations anticancéreuses. Nous précisons que cette étape de rinçage ne concerne pas les infuseurs de fluorouracile qui sont administrés au domicile du patient sur plusieurs jours. Nous avons constaté durant l'audit que les montages ne comportaient aucune voie d'abord pour un rinçage (figure 18). Les IDE connectaient les préparations anticancéreuses au robinet du perfuseur de la poche de prémédication (n=25) ou au prolongateur de l'aiguille de Huber (n=2). Une fois la préparation administrée, elles venaient déconnecter les perfuseurs souillés d'anticancéreux avec une compresse.

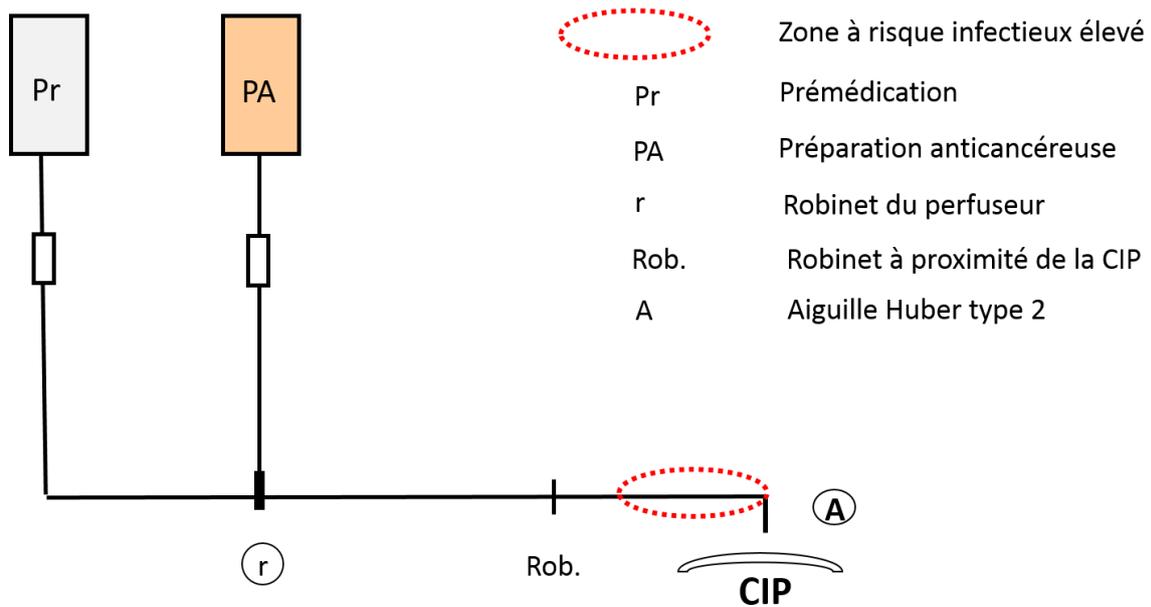


Figure 18 : Montage des lignes veineuses observé durant l’audit

IV.1.2.5. La gestion des déchets

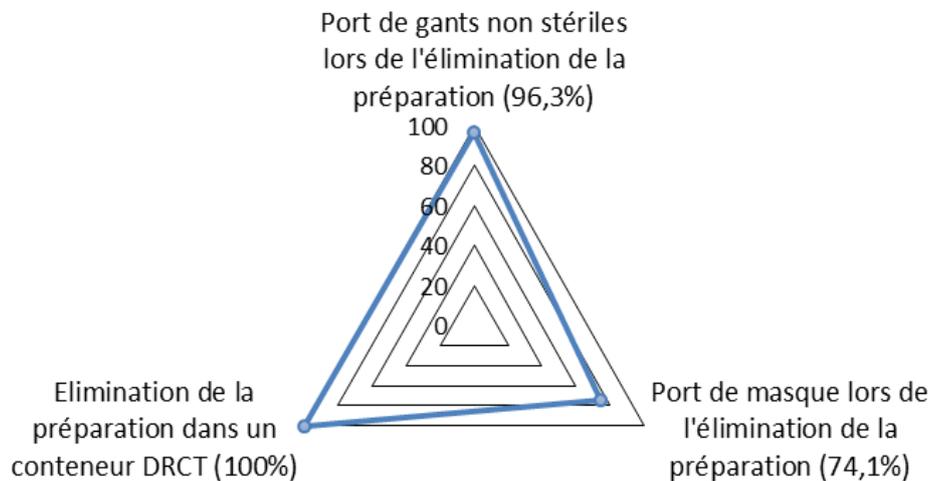


Figure 19 : Respect des mesures de protection individuelle et des modalités d’élimination des déchets cytotoxiques

Les IDE ensachaient systématiquement les poches vides avant de les éliminer dans le conteneur DRCT. Le port du masque n’était ainsi pas obligatoire pour cette étape.

IV.1.2.6. La traçabilité des administrations

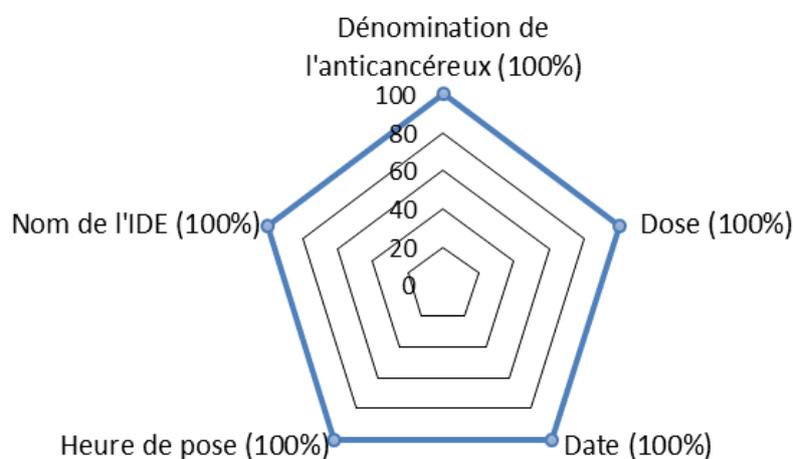


Figure 20 : Eléments utilisés pour la traçabilité de l'administration des préparations anticancéreuses

Les IDE ont tracé dans le dossier patient et dans le logiciel CHIMIO® : la dénomination de l'anticancéreux, la dose administrée, la date d'administration et leur nom. L'heure de pose de la préparation anticancéreuse a été tracée sur le plan d'administration.

IV.1.3. Le plan d'action

Les résultats de l'EPP ont été présentés à l'équipe soignante de l'hôpital de jour pour analyser les écarts observés et en identifier les causes. La gravité de chaque écart ainsi que la nature des actions à mettre en œuvre ont été définies avec l'équipe. Un plan d'action a été ensuite établi qui comprend un calendrier prévisionnel et qui identifie les responsables de chaque action (tableau 9).

Ecart observé	Actions correctives	Responsables
Risque d'exposition du personnel soignant		
Pas de rinçage des tubulures après administration des préparations anticancéreuses	Utilisation d'un montage d'administration incluant une ligne de rinçage Rédaction d'un protocole sur l'administration des anticancéreux par voie centrale	Pharmacien Interne pharmacie Interne pharmacie Cadre IDE Equipe IDE
Défaut de port de gants non stériles à la réception des préparations anticancéreuses	Resensibilisation des équipes	Cadre IDE
Procédure d'identitovigilance		
Défaut de contrôle de l'identité du patient	Rédaction d'un protocole sur l'administration des anticancéreux par voie centrale Resensibilisation des équipes	Interne pharmacie Cadre IDE Equipe IDE Cadre IDE
Risques infectieux pour le patient		
Non-respect des procédures d'hygiène dans la manipulation des connexions	Resensibilisation des équipes	Cadre IDE
Traçabilité		
Aucun support pour la traçabilité en temps réel des vérifications du bon fonctionnement des CIP	Inclure les éléments à surveiller pour les CIP dans les plans d'administration	Interne pharmacie

Tableau 9 : Plan d'action découlant des écarts observés durant l'EPP en service HdJ

IV.1.4. Les actions d'amélioration mises en œuvre

IV.1.4.1. Utilisation d'un montage d'administration incluant une ligne de rinçage

L'absence de rinçage des lignes de perfusion après administration constituait un écart à corriger rapidement pour protéger le manipulateur vis-à-vis d'un contact direct avec l'anticancéreux et éviter la dispersion d'aérosols au moment de la déconnexion de la tubulure.

- Montage composé uniquement de DMS référencés au CHBS

Les montages observés au cours de l'audit ne comportant aucune possibilité pour raccorder un solvant de rinçage, nous avons donc proposé aux IDE un nouveau montage d'administration composé d'une ligne cytotoxique reliée à une ligne de rinçage par une rampe (figure 21). Il utilise uniquement des DMS référencés au CHBS (tableau 10). La ligne de rinçage est constituée d'un solvant de rinçage et d'un perfuseur trois voies.

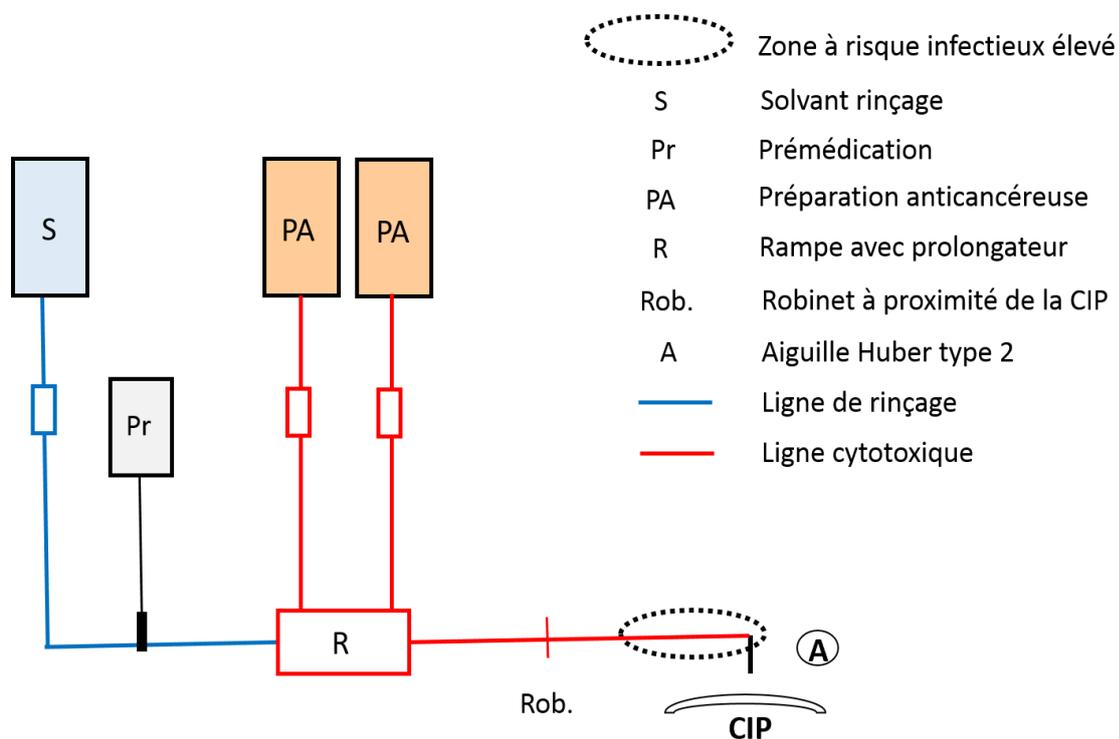


Figure 21 : Montage d'administration proposé intégrant une ligne de rinçage et permettant une mise en conformité par rapport aux bonnes pratiques

Dispositifs médicaux	Fournisseur	Référence
Perfuseur 1 voie sans DEHP	DORAN	KIS2X
Perfuseur sans DEHP avec filtre 0,2μ	DIDACTIC	PER1FFP02
Perfuseur 3 voies sans DEHP	DORAN	KISR30F
Rampe 3 robinets et prolongateur 2m	CAIR	RPB3320A
Robinet 3 voies	BECTON DICKINSON	394601
Prolongateur robinet 3 voies	DORAN	PTR3SMF100

Tableau 10 : Dispositifs médicaux référencés au CHBS et utilisés dans le montage d'administration proposé

L'IDE connecte la préparation anticancéreuse (PA) sur la rampe (R), l'administre, puis rince les lignes avec 50 mL de solvant sans déconnecter la poche vide. A la fin du protocole, elle débranche la ligne de rinçage (1) puis la ligne cytotoxique complète (2) au niveau du prolongateur de l'aiguille de Huber pour l'ensacher immédiatement (figure 22). L'élimination de la ligne de rinçage suit la filière DASRI et celle de la ligne cytotoxique la filière DRCT.

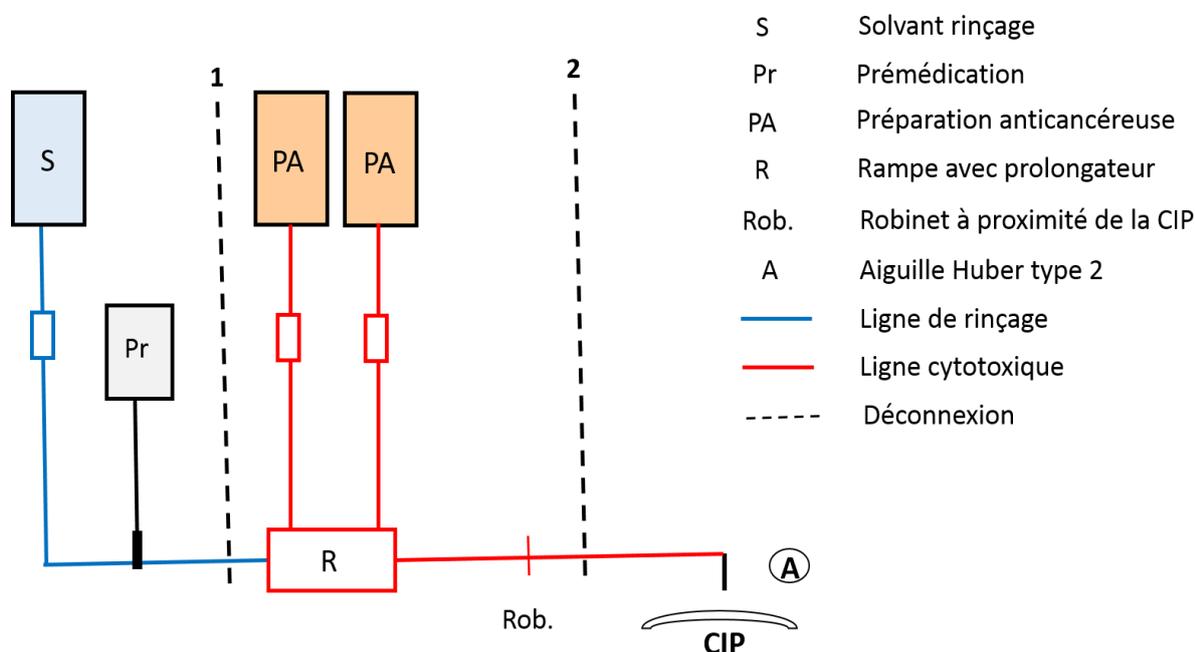


Figure 22 : Description des déconnexions des différentes lignes à la fin du protocole d'administration

Nous avons déterminé pour chaque protocole le solvant de rinçage à utiliser. Dans la pratique, les deux solvants utilisés sont le chlorure de sodium 0.9% (NaCl 0.9%) et le glucose 5% (G5%). Ces solvants peuvent interagir avec les principes actifs soit directement soit par effet de pH : les solutions de G5 sont acides et celles de NaCl 0.9 % neutres. Nous avons recherché la stabilité de chaque molécule anticancéreuse en solution. Les sources utilisées ont été :

- les résumés des caractéristiques des produits (RCP)
- les données de Stabilis [61]
- les dossiers du CNIHM [62]

Toutes les molécules peuvent être diluées dans le NaCl 0.9% et le G5% à l'exception de celles présentées dans le tableau 11.

Molécules devant être diluées dans du G5%
Carboplatine - Oxaliplatine
Doxorubicine liposomale pégylée
Fotémustine
Molécules devant être diluées dans du NaCl 0,9%
Bendamustine
Bléomycine
Cisplatine
Cladribine
Eribuline
Melphalan
Cétuximab – Panitumumab – Pertuzumab - Trastuzumab

Tableau 11 : Nature du solvant de dilution à utiliser selon les molécules anticancéreuses

Nous ne devons définir qu'un seul solvant de rinçage par protocole ce qui s'est révélé problématique pour 4 protocoles référencés au CHBS (tableau 12). Nous avons alors évalué quels seraient les risques de l'utilisation du « mauvais » solvant pour les molécules suivantes :

- le **carboplatine** : il se dégrade en cisplatine en présence d'ions chlorures (5 à 7 % de perte en 24h) [61,62] mais une dilution dans le NaCl est possible si la durée de perfusion est inférieure à 1 heure [62].

- le **cétuximab** : aucune étude de stabilité dans le G5 n'a été réalisée [65]. Selon Stabilis, seule la température altérerait la stabilité (agrégation température-dépendante des chaînes d'anticorps dès 25°C).

- le **bévacizumab** : un profil de dégradation concentration-dépendant dans le G5 est mentionné dans le RCP sans que ne soit précisée la nature du produit de dégradation [66].

- l'**oxaliplatine** : il précipite en présence d'ions chlorure [67].

Au vu de l'ensemble de ces éléments, nous avons choisi d'utiliser le NaCl 0.9% comme solvant de rinçage pour tous les protocoles sauf pour ceux comportant de l'oxaliplatine, de la doxorubicine liposomale pegylée ou de la fotémustine pour lesquels le rinçage doit être fait obligatoirement avec du G5. La nature du solvant à utiliser a été renseignée dans le logiciel CHIMIO® pour chaque protocole afin d'apparaître sur le plan d'administration édité.

Nom du protocole	Molécules utilisées	Solvant retenu
'Avastin-Carbo-Gemzar'	Bévacizumab	NaCl 0,9%
	Carboplatine	
	Gemcitabine	
'BEP carboplatine'	Bléomycine	NaCl 0,9%
	Etoposide	
	Carboplatine	
'Eribitux-folfox'	Cétuximab	G5%
	Oxaliplatine	
	Fluoro-uracile	
'Avastin-folfox'	Bévacizumab	G5%
	Oxaliplatine	
	Fluoro-uracile	

Tableau 12 : Choix du solvant de rinçage pour des protocoles comportant 2 molécules anticancéreuses dont les stabilités diffèrent selon la nature du solvant utilisé

Ce nouveau montage d'administration a été testé sur 1 semaine en hôpital de jour d'oncologie. Nous avons fourni un questionnaire d'évaluation à l'équipe IDE dont les résultats sont présentés figure 23. Les IDE ont jugé le montage trop encombrant du fait des longueurs cumulées des tubulures (175 centimètres pour le perfuseur 3 voies et 2 mètres pour le prolongateur de la

rampe). Ceci a été source de gêne pour les manipulations des IDE et pour les déplacements des patients.

Un deuxième test a été réalisé avec des rampes à prolongateurs de 1 mètre mais n'a pas donné non plus satisfaction. Le mauvais retour du service de soins nous a conduits à nous intéresser à des dispositifs permettant une administration sécurisée des molécules anticancéreuses.

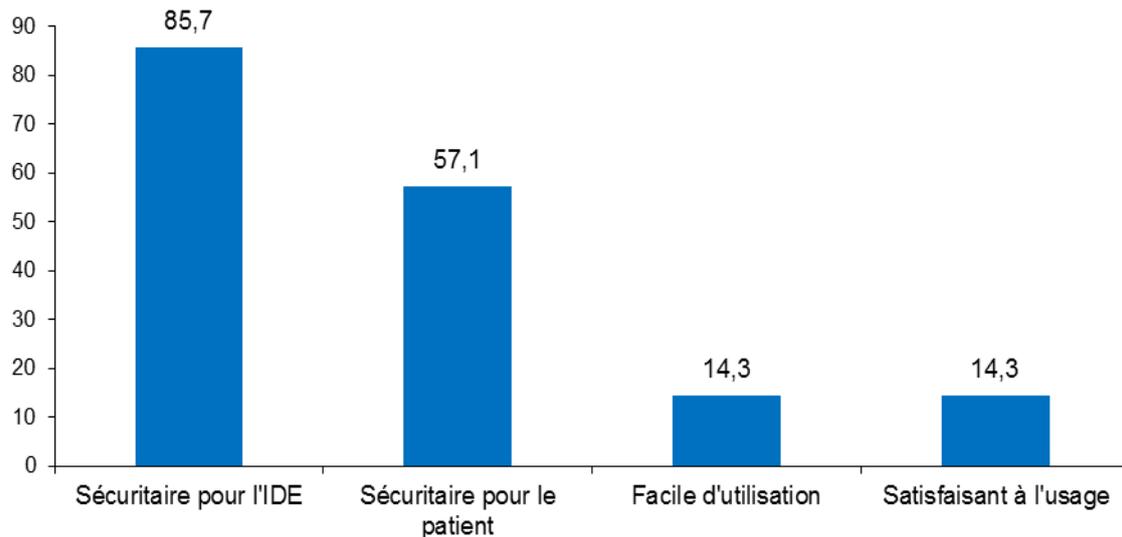


Figure 23 : Résultats du test d'évaluation (%) du montage d'administration proposé

- Utilisation de dispositifs médicaux stériles permettant l'administration sécurisée des anticancéreux

Un système monobras avait été testé en 2012 qui n'avait pas donné satisfaction en terme de temps de manipulation infirmier. Nous nous sommes donc tournés vers les systèmes multi-bras. L'utilisation d'arbres à perfusions multiples représentant un changement de pratique infirmière conséquent, il nous a semblé très important d'évaluer l'acceptabilité et la faisabilité de cette nouvelle pratique auprès des IDE du service d'HdJ avant de débiter une procédure d'appel d'offres. Pour cela, nous avons réalisé un test de ces dispositifs pendant une semaine en service d'hôpital de jour.

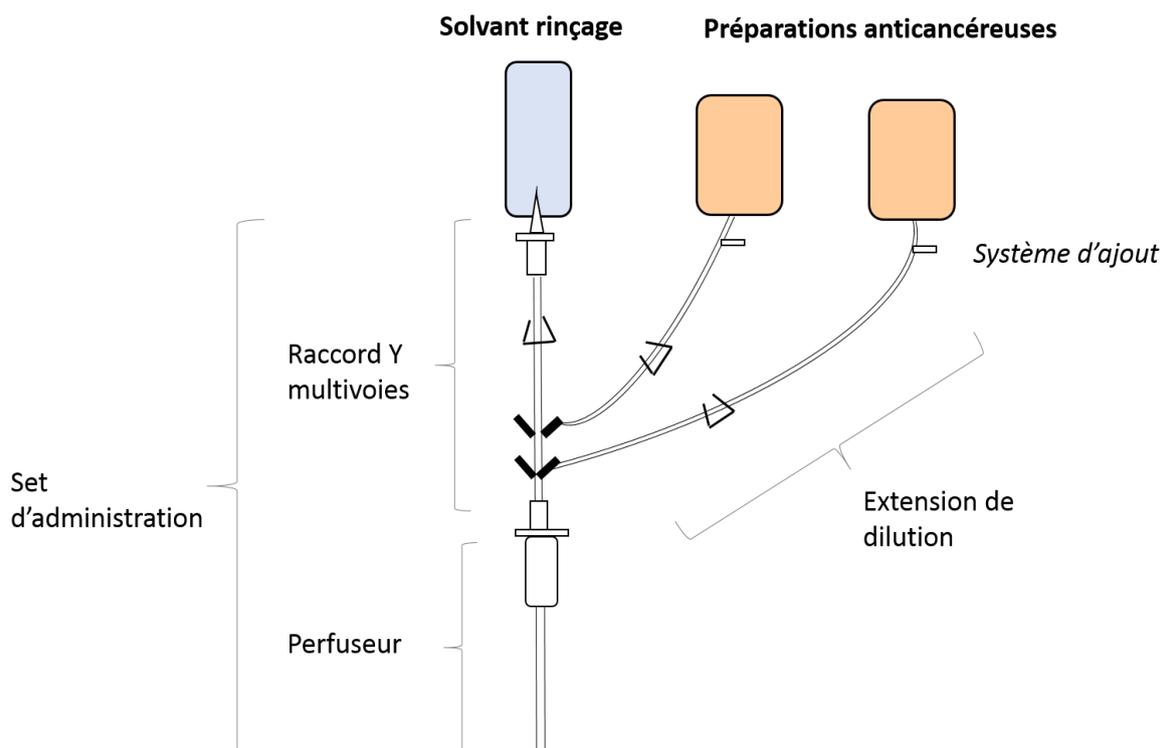


Figure 24 : Arbre à perfusion multiple permettant l'administration sécurisée des anticancéreux

Nous avons souhaité tester des sets d'administration afin de simplifier au maximum les branchements dans le service de soins. Nous avons testé les sets d'administration par gravité (Cyto-Ad-Set) du laboratoire CODAN dont les accès en amont de la chambre compte-goutte sont munis d'une valve anti-retour. Le Connect-Z est une extension de dilution munie d'un système d'ajout et d'un raccord distal luer-lock mâle comportant un filtre hydrophobe et protégé par un capuchon.

Dispositifs médicaux	Références
Connect Z once	764389
Connect Z once IV star	764489
Cyto AD Z 1 voie	763606
Cyto AD Z 2 voies	763662
Cyto AD Z 4 voies	763603

Tableau 13 : Références CODAN utilisées pour le test des arbres à perfusions multiples

Le test des arbres à perfusions multiples s'est déroulé sur une semaine en hôpital de jour d'oncologie et a concerné 7 IDE. L'équipe IDE a reçu une formation préalable et a été encadrée tout du long de la semaine de test par le laboratoire. Le choix des solvants de rinçage pour chaque protocole avait déjà été défini auparavant. Nous avons fourni des questionnaires pour évaluer le ressenti des IDE quant à cette nouvelle pratique.

Le premier jour du test, les IDE se sont plaints de la lenteur d'administration des préparations due à un volume résiduel important en fin de perfusion. En effet, les poches préparées à l'URCC étant vidées de leur air pour pouvoir être envoyées par pneumatique, les parois se collaient en fin d'administration ce qui empêchait l'écoulement de la préparation. Nous avons alors changé notre procédé de fabrication en laissant l'air contenu dans les poches sauf pour les préparations d'anticorps monoclonaux. En effet nous ne disposons que de très peu de données concernant la stabilité des anticorps monoclonaux après envoi par pneumatique. Les chocs mécaniques induisent des agrégations non covalentes sans altération évidente de la structure primaire ou secondaire [67, 68].

Au final, le test des arbres à perfusions multiples s'est avéré concluant. Une synthèse des résultats des feuilles d'évaluation est présentée dans la figure 25.

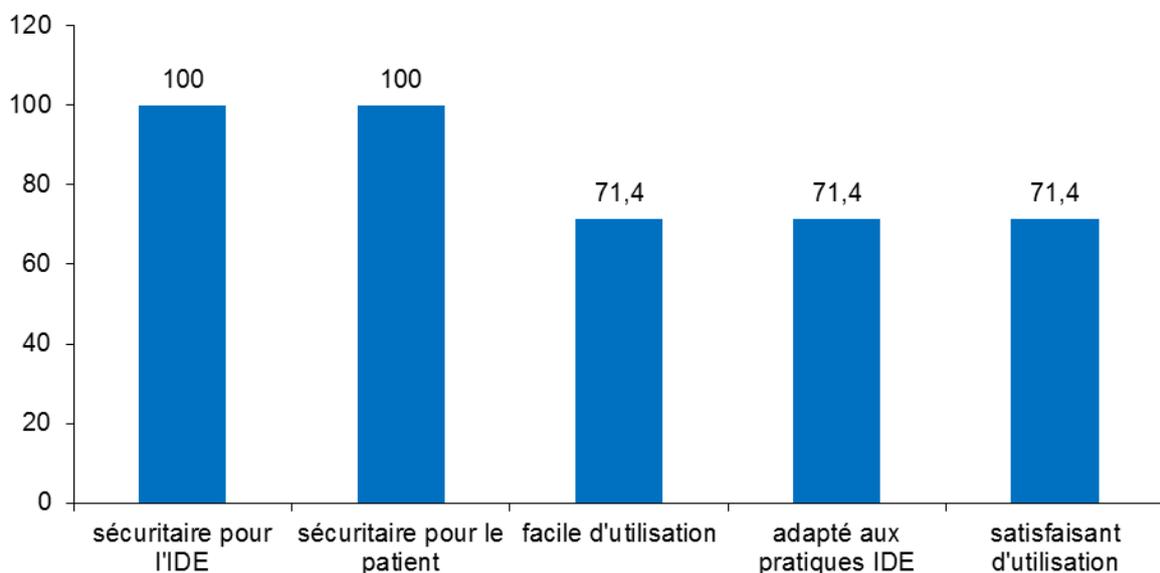


Figure 25 : Résultats du test d'évaluation des arbres à perfusions multiples de chez CODAN

IV.1.4.2. Rédaction d'un protocole sur l'administration des chimiothérapies

Les IDE ne pouvaient se référer à aucun protocole institutionnel concernant l'administration des chimiothérapies injectables par voie centrale. Nous avons donc rédigé un protocole de prise en charge d'une préparation anticancéreuse à partir des résultats de l'EPP faite en HdJ et qui intègre les mesures correctives mises en place. Ce protocole a été revu et corrigé par les différents membres du groupe de travail EPP, par la Directrice des soins du CHBS, par une IDE formatrice à l'IFSI et par une IDE membre du réseau ONCORIAN. Le protocole est présenté en annexe 5.

IV.1.4.3. Formalisation des éléments à tracer dans la surveillance des CIP

Les IDE n'avaient aucun support pour la traçabilité en temps réel des contrôles à réaliser avant l'administration des anticancéreux. Nous avons donc modifié tous les protocoles dans le logiciel CHIMIO® afin qu'apparaissent les éléments suivants sur les plans d'administration à compléter par les IDE:

<p>Retour veineux au niveau de la CIP ? oui / non</p> <p>Etat cutané aux abords de la CIP ? Sain / problème :</p> <p>Douleur ? Score échelle ENS =</p>

Audit de pratiques en URCC

Une phase test sur une journée de production a été nécessaire afin de s'assurer que les critères qualité de la grille d'audit étaient analysables. L'audit a été mené par l'interne de pharmacie sur une période d'un mois. Il a porté sur 50 préparations dont quatre comportaient une étape de reconstitution et a permis d'évaluer les pratiques de 10 préparateurs.

IV.1.5. Observations réalisées

IV.1.5.1. Habillage et hygiène

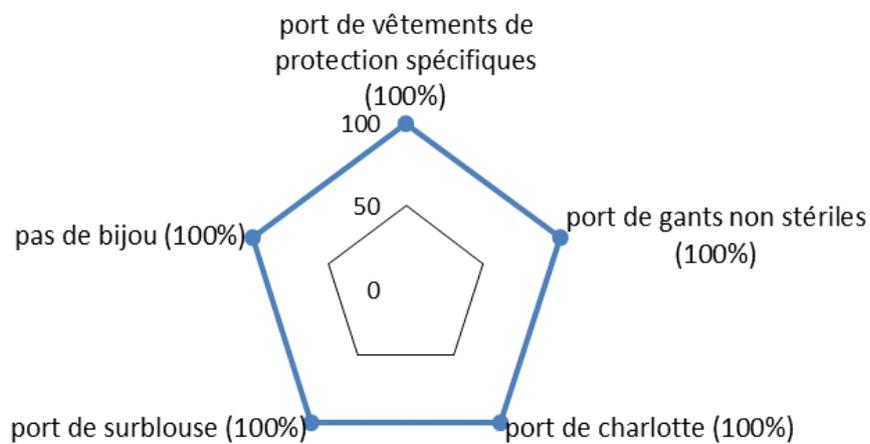


Figure 26 : respect de la procédure d'hygiène et habillage à l'URCC

IV.1.5.2. Bonnes pratiques de fabrication

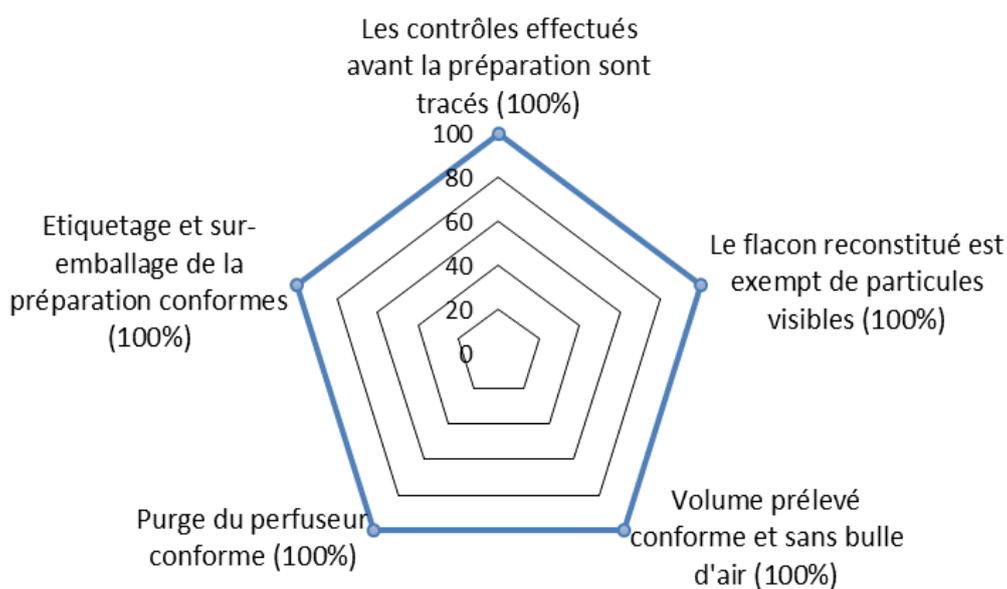


Figure 27 : Respect des bonnes pratiques de fabrication

IV.1.5.3. Gestes techniques

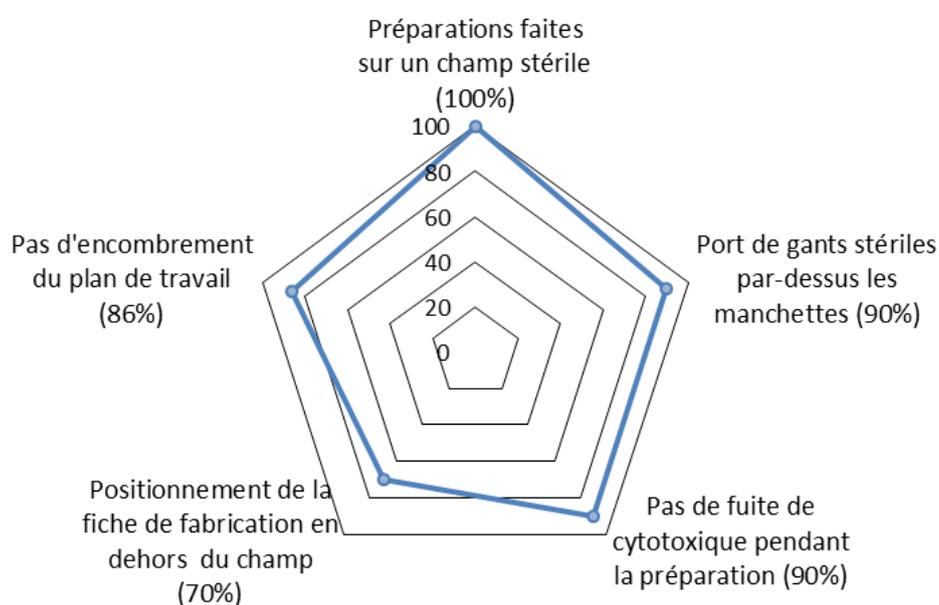


Figure 28 : Organisation de la préparation

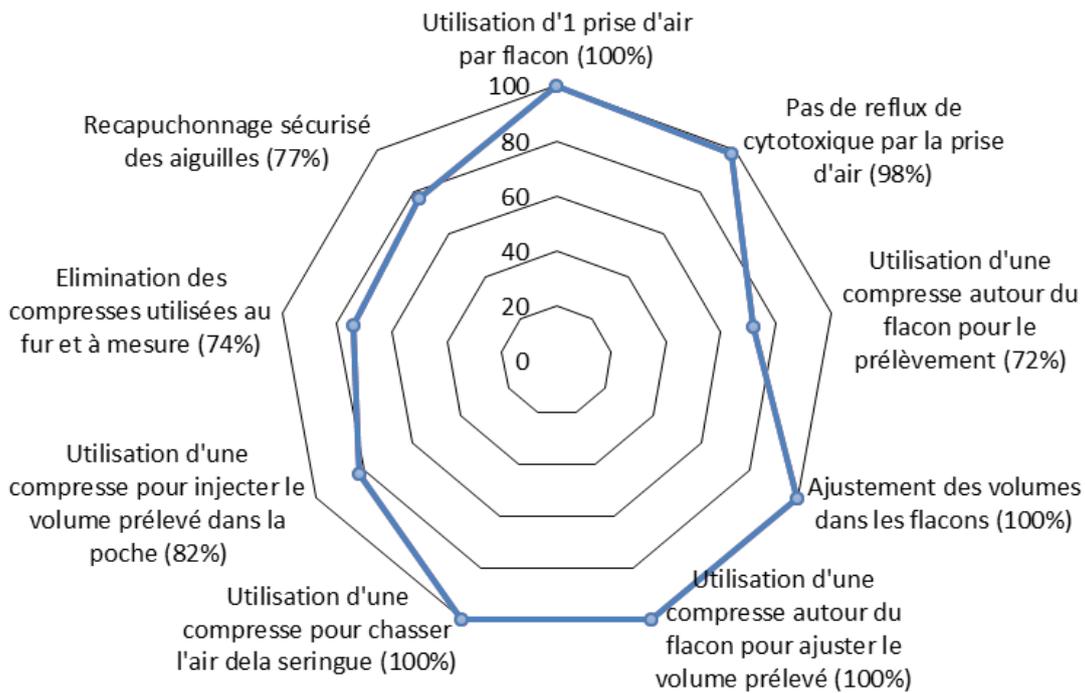


Figure 29 : Gestion des aiguilles et des prises d'air pendant la préparation

Une fuite d'anticancéreux a été observée dans 10% des prélèvements de flacons mais le champ a été remplacé à chaque fois, ce qui a permis d'éviter tout risque de contamination chimique.

IV.1.5.4. Traçabilité

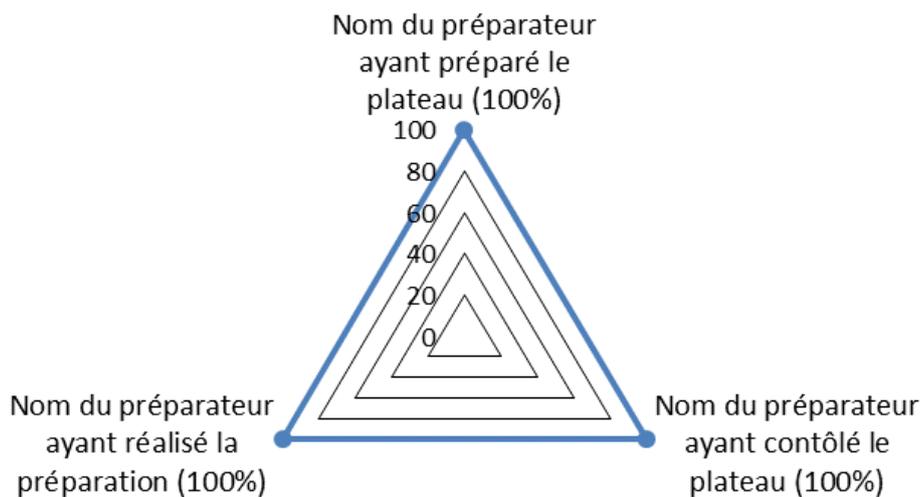


Figure 30 : Eléments tracés sur la fiche de fabrication (% de réalisation)

IV.1.5.5. Gestion des déchets

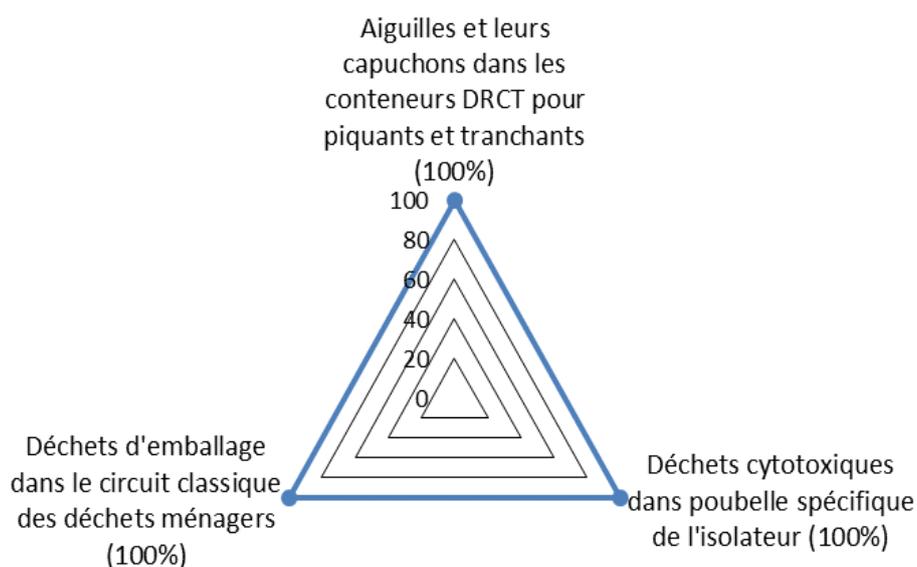


Figure 31 : Respect des modalités d'élimination des différents déchets générés

IV.1.6. Le plan d'action

L'audit a permis de mettre en évidence des pratiques à risque de piqûre et à risque de contaminations environnementales. Les résultats de l'audit ont été présentés à l'équipe de préparateurs de l'URCC. Les écarts observés par rapport aux objectifs fixés ont été débattus et un plan d'action a été défini (tableau 14).

Ecart observé	Mesures correctives	Responsables
Risque de contamination cytotoxique de l'environnement		
Absence de port de gants stériles par-dessus les manchettes Utilisation insuffisante des compresses durant la fabrication Fiches de fabrication non suspendues	Resensibilisation en réunion d'équipe	Interne pharmacie Pharmacien
Risque d'exposition des préparateurs		
Recapuchonnages des aiguilles	Utilisation de pinces pour recapuchonner les aiguilles à distance Utilisation de dispositifs médicaux non tranchants pour le prélèvement et la reconstitution des médicaments anticancéreux	Interne pharmacie

Tableau 14 : Plan d'action élaboré à partir des résultats de l'audit URCC

IV.1.7. Les actions d'amélioration mises en oeuvre

IV.1.7.1. Utilisation de pinces pour le recapuchonnage

Les préparateurs ont testé pendant une semaine l'utilisation de pinces pour recapuchonner les aiguilles à distance. Ce test ne s'est pas révélé concluant car chronophage et difficilement applicable à une pratique quotidienne au vu des triples paires de gants utilisées en isolateur. Puisqu'aucune technique de recapuchonnage ne s'est révélée satisfaisante, nous nous sommes tournés vers des dispositifs d'accès aux flacons sans aiguille.

IV.1.7.2. Utilisation de DMS pour le prélèvement et la reconstitution sécurisés de flacons d'anticancéreux

Dans notre situation où les manipulations sont faites sous isolateur, les spikes représentent une bonne alternative au système d'aiguilles et de prises d'air et nous ne nous sommes pas tournés

vers des systèmes de transfert clos. Nous avons établi que les flacons de reliquats conservés devraient être sortis de l'isolateur dans des sachets plastiques avec le spike conservé en place. Nous avons testé les perforateurs sécurisés de chez CODAN (tableau 15). Il s'agit de spikes classiques munis d'un perforateur bicanal, d'une prise d'air à filtre hydrophobe et d'un raccord luer-lock pour la connexion de la seringue. Les microspikes ont été utilisés pour le prélèvement et la reconstitution des flacons de volume inférieur à 10 mL (tableau 16).

DMS		référence
Dispositifs d'accès aux flacons < 10 mL	Microspike	16-5206
Dispositifs d'accès aux flacons	CODAN Spike	16-5260
Dispositifs de dilution	Take set Swan	16-4200

Tableau 15 : Stratégie de sécurisation de la préparation des anticancéreux : références du laboratoire CODAN testées à l'URCC

Flacons d'anticancéreux de volume < 10 mL
méthotrexate 50mg/2mL
vinorelbine 10mg/5mL
vincristine 1mg/1mL
éribuline 0,88mg/2mL
panitumumab 100mg/5mL
bortézomib 3,5mg

Tableau 16 : Anticancéreux conditionnés dans des flacons < 10 mL utilisés au CHBS

Le test s'est déroulé sur trois jours de production (soit environ 300 préparations anticancéreuses) et a concerné cinq préparateurs. Une fiche d'évaluation de ces dispositifs a été réalisée (annexe 3). Les résultats sont présentés dans la figure 32. Le test s'est révélé très concluant en termes de sécurité, de facilité d'utilisation et de gain de temps. Seule la gestion des reliquats de flacons s'est avérée plus contraignante : les spikes ne devant pas être retirés du flacon, les reliquats ensachés occupaient plus de place dans les armoires de stockage

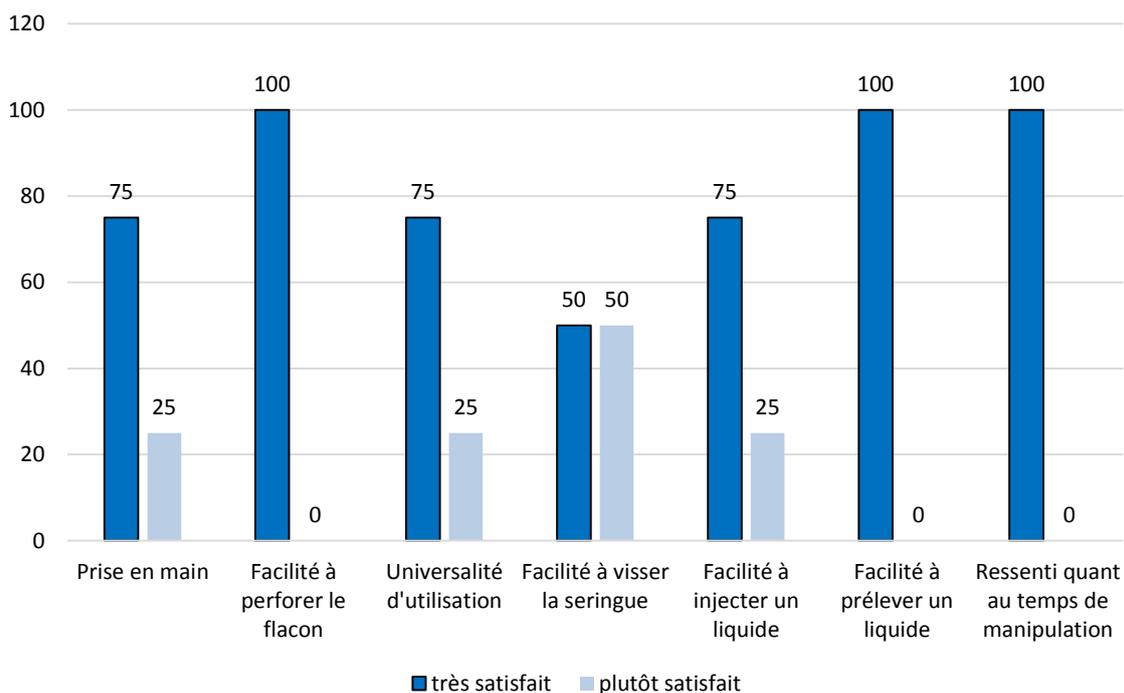


Figure 32 : Résultats du test d'évaluation des spike du laboratoire CODAN

Etude d'impact budgétaire

L'utilisation des arbres à perfusions multiples en HdJ et des spikes à l'URCC ayant satisfait les différents utilisateurs, nous avons chiffré l'impact budgétaire de ces nouvelles pratiques au niveau de l'établissement. Même si les coûts n'ont été évalués que sur les prix du seul fournisseur testé, l'objectif était de pouvoir présenter rapidement au COMEDIMS les surcoûts engendrés par ces deux stratégies de sécurisation afin de valider, ou non, leur application au CHBS.

IV.1.8. Arbres à perfusion multiple

Les coûts de cette pratique sécurisée de perfusion ont été évalués sur une période de 10 mois (Janvier à Octobre 2014). Les données ont ensuite été extrapolées pour faire une évaluation annuelle. Les besoins ont été quantifiés à l'aide de l'ordonnancier du logiciel CHIMIO®. Le nombre total de préparations anticancéreuses intraveineuses dont le nombre d'anticancéreux nécessitant un filtre (paclitaxel essentiellement) et le nombre d'anticancéreux photosensibles (dacarbazine, cisplatine) ont été définis. Les différents protocoles ont été répartis en 3 catégories selon qu'ils comportent 1, 2 ou 3 à 4 préparations (tableau 17).

L'objectif étant de travailler dans des conditions les plus sécurisées possibles, nous ne nous sommes intéressés qu'aux extensions de dilution qui comportaient un système d'ajout permettant une préparation sans aiguille.

Les coûts annuels de chaque stratégie de sécurisation de l'administration sont présentés dans le tableau 19.

Services	Nombre de protocoles à			Nombre de préparations	
	1 prép.	2 prép.	3 ou 4 prép.	Paclitaxel	autres
Hématologie	374	22	190	0	1078
Oncologie	7155	2533	540	2230	11880
Gastro-entérologie	96	91	56	0	480
Total par colonne	7625	2646	786	2230	13438
Total		11057		15668	

Tableau 17 : Répartition des protocoles selon le nombre de préparations et répartition des préparations selon la nécessité d'utiliser un filtre pour l'administration.

DMS	références	fournisseur
Extension de dilution : Connect Z once	764389	CODAN
Extension de dilution avec filtre : Connect Z once IV star	764489	CODAN
Raccord en Y 1 accès : Cyto AD Z inline 1 voie	763628	CODAN
Raccord en Y 2 accès : Cyto AD Z inline 2 voies	763662	CODAN
Raccord en Y 4 accès : Cyto AD Z inline 4 voies	763603	CODAN
Perfuseur à robinet 3 voies	KISR30F	DORAN

Tableau 18 : Stratégie de sécurisation de l'administration des anticancéreux : références des raccords en Y multivoies et des perfuseurs utilisés.

Stratégies de sécurisation	Coûts annuels (euros)
① Montage n'utilisant que des DM référencés au CHBS et intégrant une ligne de rinçage	18570
② Arbres à perfusions multiples : utilisation des sets d'administration	65400
③ Arbres à perfusions multiples : utilisation des raccords en Y	52400

Tableau 19 : Coûts annuels estimés pour chacune des stratégies de sécurisation de l'administration des anticancéreux

Par rapport à l'utilisation du montage avec rampe (stratégie ①), l'utilisation des sets d'administration (stratégie ②) représente un surcoût de 47000 euros et celle des raccords en Y (stratégie ③) un surcoût de 34000 euros, pour un budget annuel en molécules anticancéreuse de 5 400 000 euros. La stratégie ② a donc été écartée de nos choix.

IV.1.9. Spikes

Dans un premier temps, nous avons évalué la consommation annuelle de flacons d'anticancéreux de volume supérieur et inférieur à 10 mL ainsi que le nombre de préparations anticancéreuses qui comportaient une étape de reconstitution. Les résultats sont présentés dans le tableau 20.

Puis, nous avons comparé le coût annuel d'utilisation des aiguilles et des prises d'air (1 prise d'air par flacon et 1 aiguille par préparation) au coût d'une stratégie de sécurisation de la préparation utilisant des dispositifs non tranchants (tableau 21).

Nombre de flacons de volume		Nombre de préparations	
< 10 mL	> 10 mL	Avec reconstitution	Sans reconstitution
1951	22757	3454	18256
Total = 24708		Total = 21710	

Tableau 20 : Consommation annuelle en flacons et nombre annuel de préparations effectuées (chiffres 2014)

Technique de préparation utilisée	Coûts annuels (euros)
Situation non sécurisée : utilisation d'aiguilles et prises d'air	4000
Stratégie de sécurisation : utilisation de dispositifs non tranchants (CODAN)	15600

Tableau 21 : Coûts annuels des 2 techniques de préparation des anticancéreux : situation sécurisée et non

La stratégie de sécurisation de la préparation des anticancéreux par l'utilisation de DM non tranchants de chez CODAN représente un surcoût annuel d'environ 12000 euros par rapport à l'utilisation d'aiguilles et prises d'air.

DISCUSSION

Les résultats obtenus lors de l'EPP en HdJ ont permis de mettre en évidence de nombreux points forts notamment le respect des recommandations de bonnes pratiques de manipulations au niveau des chambres implantables, le respect des protocoles d'administration, le respect des conditions de stockage des préparations et d'élimination des déchets cytotoxiques.

Cependant les résultats ne sont pas très bons en termes d'exposition du personnel infirmier aux agents anticancéreux. Les mesures de protection individuelle n'ont pas été scrupuleusement respectées : les IDE ne portaient pas toujours des gants non stériles lors des manipulations des poches (réception et transport). De plus, nous avons considéré que le port de masque devait être systématique lors des déconnexions des poches administrées au vu de l'absence de rinçage des tubulures et du risque d'exposition aux aérosols liquides. Au niveau de l'établissement, l'absence de protocole sur la prise en charge des préparations anticancéreuses dans les services de soins est sûrement un facteur contributif à ces écarts. Il était donc indispensable que sa rédaction et sa validation par tous les intervenants concernés fasse partie de notre plan d'amélioration.

Concernant le défaut d'application de la procédure d'identitovigilance, les IDE ont expliqué qu'elles ne re-contrôlaient pas systématiquement l'identité du patient pour toutes les poches d'un même protocole afin de ne pas trop solliciter certains patients qui s'énermaient de ces contrôles répétés. Cependant ces vérifications réitérées sont indispensables pour assurer la sécurité de cet acte à risque. Il est donc important de sensibiliser le patient à cette problématique d'identitovigilance lors de la consultation d'annonce et l'inciter à décliner aussi souvent que nécessaire son nom, son prénom et sa date de naissance.

Les résultats de l'audit URCC étaient bons d'une manière générale. Le principal point d'amélioration à traiter était les manipulations à risque de piqûres. Le deuxième point était le risque de contamination environnementale, représenté par l'utilisation insuffisante de compresses au cours de la fabrication et un mauvais positionnement des fiches de fabrication

dans l'isolateur. L'absence de port de gants par-dessus les manchettes de production était le fait d'un seul préparateur qui ne fait plus partie du pool de production.

Les plans d'amélioration mis en place au CHBS résident essentiellement dans l'utilisation de dispositifs sécurisés pour la préparation et l'administration des anticancéreux. Nous avons présenté au COMEDIMS (Février 2015) les résultats des études d'impact budgétaire des différentes stratégies de sécurisation de préparation et d'administration des anticancéreux. Le COMEDIMS a donné son accord pour le référencement des arbres à perfusion multiple et des dispositifs d'accès sécurisés aux flacons. Nous avons alors réalisé un appel d'offres pour respecter la mise en concurrence des différents fournisseurs. A notre sens, la réussite de cet appel d'offre dépend de la qualité de la prestation de formation fournie par le laboratoire auprès des utilisateurs et nous avons intégré une clause supplémentaire « formation des utilisateurs » dans le Cahier des Clauses Techniques Particulières. L'appel d'offres « Sécurisation chimiothérapies 2015 » est toujours en cours au CHBS et nous en sommes au stade des essais dans les services d'hôpitaux de jour et de semaine d'oncologie. Nous avons choisi de tester les arbres de trois fournisseurs sur une période d'une semaine. Les critères évalués sont présentés en annexe. En attendant le choix définitif du fournisseur, il a été convenu que les IDE continueraient d'utiliser le montage d'administration qui avait été formalisé par le protocole institutionnel.

La démarche théorique optimale aurait été de présenter au COMEDIMS les résultats d'un AO afin de retenir, de façon collégiale, la solution la plus efficiente. Cependant, un refus du COMEDIMS aurait engendré une importante perte de temps pharmacien, infirmier et de personnel hospitalier (cellule des marchés). Nous avons donc décidé de soumettre au COMEDIMS des éléments pratiques concrets, appuyés par un budget prévisionnel maximal calculé à partir du fournisseur choisi pour les tests.

Cette démarche d'amélioration de la qualité menée avec des équipes professionnelles pluridisciplinaires a été passionnante et très enrichissante. Les difficultés que nous avons pu rencontrer étaient surtout liées à des visions parfois différentes, selon les acteurs (services de soins, pharmacie et service qualité), des situations et des résultats attendus.

Les arbres à perfusions multiples représentent une modification importante des pratiques infirmières dont l'utilisation n'est vraiment maîtrisée et adoptée qu'après plusieurs mois

d'utilisation et nous nous sommes parfois heurtés à la « résistance au changement ». De plus, les IDE attendaient principalement des arbres testés une administration rapide et complète des poches d'anticancéreux. Les IDE ont ainsi été particulièrement sensibles aux volumes résiduels dans les poches après administration ce qui a parfois impacté les notes des fournisseurs de manière trop importante.

Nous avons rencontré quelques désaccords quant à la forme de diffusion du protocole de prise en charge des préparations anticancéreuses. Le service qualité souhaitait le valider sous forme d'un organigramme format A3. Cette présentation ne correspondait pas du tout aux attentes des services de soins qui le jugeaient illisible et inadapté à une pratique de terrain. La validation de ce protocole a donc pris plus de temps que cela n'était prévu au départ.

CONCLUSION

Ce travail de thèse a permis d'améliorer la sécurisation de la préparation et de l'administration des préparations anticancéreuses injectables au CHBS.

Dans un premier temps, nous avons réalisé une évaluation des pratiques professionnelles en hôpital de jour d'oncologie et un audit des pratiques des préparateurs de l'URCC pour dresser un état des lieux des pratiques dans chaque service et d'identifier les écarts à traiter. Toutes les actions correctives entreprises, dans un deuxième temps, ont été décidées avec les équipes concernées. D'une manière générale, les perspectives de sécurisation résident dans le respect plus strict des recommandations de bonnes pratiques. Les dispositifs médicaux permettant la préparation et l'administration sécurisées des médicaments anticancéreux sont apparus comme des éléments centraux dans les plans d'action définis.

Afin d'évaluer l'efficacité des mesures entreprises et de valoriser les progrès réalisés, une deuxième évaluation est programmée en Septembre 2015 dans chacun des services concernés.

Ce travail a permis de convaincre les équipes infirmières de sécuriser leurs pratiques et d'utiliser des arbres à perfusions multiples. Cette nouvelle pratique a été validée par le COMEDIMS du CHBS ce qui a donné lieu à la réalisation d'un appel d'offres. Les arbres seront utilisés à partir de Juin 2015 au CHBS. D'ici là, une mesure corrective transitoire a été instaurée avec l'utilisation d'un montage d'administration intégrant une ligne de rinçage et palliant les risques d'exposition. Un protocole de prise en charge des préparations anticancéreuses dans les services de soins a, de plus, été rédigé et diffusé au niveau de l'établissement. Il décrit les modalités de réception, d'administration et d'élimination des préparations anticancéreuses.

Ce travail de thèse a permis, de plus, la sécurisation des pratiques des préparateurs avec l'utilisation de dispositifs médicaux non tranchants. La grille d'audit URCC servira de support pour la formation initiale et continue des préparateurs et contribuera à l'assurance qualité de la préparation des chimiothérapies et à la sécurité des manipulateurs.

Le travail initié en hôpital de jour d'oncologie servira de point de départ pour étendre la démarche qualité à tous les services de soins administrant des chimiothérapies injectables et permettre une homogénéisation des pratiques.

Bibliographie

- [1] « Plan Cancer 2014-2019 ».
- [2] J. Rouesse, *Une histoire du cancer du sein en Occident: Enseignements et réflexions*. Springer Science & Business Media, 2013.
- [3] J.-F. Morère, F. Mornex, et D. Soulières, *Thérapeutique du cancer*. Springer Science & Business Media, 2011.
- [4] S. Mukherjee, *L'Empereur de toutes les maladies: Une biographie du cancer*. Editions Flammarion, 2013.
- [5] P. Hannewald, « Substances naturelles se fixant sur la tubuline - Mise en oeuvre d'un criblage par spectrométrie de masse », *HenriPoincaré-Nancy 1*, 2009.
- [6] C. T. Evelo, R. P. Bos, J. G. Peters, et P. T. Henderson, « Urinary cyclophosphamide assay as a method for biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide », *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, vol. 58, n° 2, p. 151-155, 1986.
- [7] K. Falck, P. Gröhn, M. Sorsa, H. Vainio, E. Heinonen, et L. R. Holsti, « Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs », *Lancet*, vol. 1, n° 8128, p. 1250-1251, juin 1979.
- [8] D. M. Hoffman, « The handling of antineoplastic drugs in a major cancer center », *Hosp. Pharm.*, vol. 15, n° 6, p. 302-304, juin 1980.
- [9] International Society of Oncology Pharmacy Practicioners Standards Committee, « ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics », *J. Oncol. Pharm. Pract. Off. Publ. Int. Soc. Oncol. Pharm. Pract.*, vol. 13 Suppl, p. 1-81, 2007.
- [10] P. J. Sessink, M. C. Van de Kerkhof, R. B. Anzion, J. Noordhoek, et R. P. Bos, « 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*, vol. 49, n° 3, p. 165-169, juin 1994.
- [11] O. Nygren, B. Gustavsson, L. Ström, et A. Friberg, « Cisplatin contamination observed on the outside of drug vials », *Ann. Occup. Hyg.*, vol. 46, n° 6, p. 555-557, août 2002.
- [12] J. Delporte, P. Chenoix, P. Hubert, et Y. Huon, « Recherche de traces de 5 -fluorouracile sur des flacons à usage parentéral commercialisés par diverses sociétés sur le marché belge », Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Belgique, 2001.
- [13] H. J. Mason, J. Morton, S. J. Garfitt, S. Iqbal, et K. Jones, « Cytotoxic drug contamination on the outside of vials delivered to a hospital pharmacy », *Ann. Occup. Hyg.*, vol. 47, n° 8, p. 681-685, nov. 2003.
- [14] S. Crauste-Manciet, P. J. M. Sessink, S. Ferrari, J.-Y. Jomier, et D. Brossard, « Environmental Contamination with Cytotoxic Drugs in Healthcare Using Positive Air Pressure Isolators », *Ann. Occup. Hyg.*, vol. 49, n° 7, p. 619-628, janv. 2005.
- [15] L. Lé et P. Prognon, « Efficacité de la décontamination chimique vis à vis des anticancéreux », Hopital Européen Georges Pompidou, Paris Sud, faculté de pharmacie Châtenay-Malabry, avr-2014.
- [16] S. Mosset, G. Podilsky, S. Maier, L. Berger, et A. Pannatier, « Contamination externe des flacons de cytotoxiques: simulation de la propagation », *Univ. Lausanne Genève Suisse*, 2009.
- [17] ISOPP, « Standards of practice-Safe Handling of cytotoxics ». 2007.
- [18] ASSTSAS, *Guide de prévention-Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux*. Québec: Bibliothèque et Archives nationales, 2008.

- [19] R. Boufercha et F. Martin, « Evaluation de l'exposition professionnelle aux médicaments cytotoxiques à l'hôpital de la Timone ». 2011.
- [20] Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM), « Anticancéreux : utilisation pratique - 6ème édition ». nov-2008.
- [21] P. J. Sessink et R. P. Bos, « Drugs hazardous to healthcare workers. Evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs », *Drug Saf.*, vol. 20, n° 4, p. 347-359, avr. 1999.
- [22] M. McDiarmid et T. Egan, « Acute occupational exposure to antineoplastic agents », *J. Occup. Med. Off. Publ. Ind. Med. Assoc.*, vol. 30, n° 12, p. 984-987, déc. 1988.
- [23] C. F. Ladik, G. P. Stoehr, et M. A. Maurer, « Precautionary measures in the preparation of antineoplastics », *Am. J. Hosp. Pharm.*, vol. 37, n° 9, p. 1184, 1186, sept. 1980.
- [24] E. Kusnetz et M. Condon, « Acute effects from occupational exposure to antineoplastic drugs in a para-professional health care worker », *Am. J. Ind. Med.*, vol. 44, n° 1, p. 107-109, juill. 2003.
- [25] Centre International de Recherche sur le Cancer, « IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans ». 1982.
- [26] T. Skov, E. Lyng, B. Maarup, J. Olsen, M. Rørth, et H. Winthereik, « Risks for physicians handling antineoplastic drugs », *Lancet*, vol. 336, n° 8728, p. 1446, déc. 1990.
- [27] T. Skov, B. Maarup, J. Olsen, M. Rørth, H. Winthereik, et E. Lyng, « Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs », *Br. J. Ind. Med.*, vol. 49, n° 12, p. 855-861, déc. 1992.
- [28] S. D. Reich, « Pharmaceuticals: antineoplastic agents as potential carcinogens: are nurses and pharmacists at risk? », *Cancer Nurs.*, vol. 4, n° 6, p. 500-502, déc. 1981.
- [29] M. J. Saurel-Cubizolles, N. Job-Spira, et M. Estryn-Behar, « Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs », *Lancet*, vol. 341, n° 8854, p. 1169-1171, mai 1993.
- [30] S. G. Selevan, M. L. Lindbohm, R. W. Hornung, et K. Hemminki, « A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses », *N. Engl. J. Med.*, vol. 313, n° 19, p. 1173-1178, nov. 1985.
- [31] B. Valanis, W. M. Vollmer, et P. Steele, « Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists », *J. Occup. Environ. Med. Am. Coll. Occup. Environ. Med.*, vol. 41, n° 8, p. 632-638, août 1999.
- [32] CNHIM, « Revue d'évaluation sur le médicament-Cytotoxiques :utilisation pratique ». 2002.
- [33] A. S. Ensslin, R. Huber, A. Pethran, H. Römmelt, R. Schierl, U. Kulka, et G. Fruhmann, « Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs: urinary excretion and cytogenetics studies », *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, vol. 70, n° 3, p. 205-208, 1997.
- [34] A. S. Ensslin, Y. Stoll, A. Pethran, A. Pfaller, H. Römmelt, et G. Fruhmann, « Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs », *Occup. Environ. Med.*, vol. 51, n° 4, p. 229-233, avr. 1994.
- [35] C. Schreiber, K. Radon, A. Pethran, R. Schierl, K. Hauff, C.-H. Grimm, K.-S. Boos, et D. Nowak, « Uptake of antineoplastic agents in pharmacy personnel. Part II: study of work-related risk factors », *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, vol. 76, n° 1, p. 11-16, févr. 2003.
- [36] F. Pillières, M. Falcy, et Service études et assistance médicales, « Exposition aux produits chimiques génotoxiques : marqueurs biologiques pour la surveillance des salariés ». 1991.

- [37] U. Oestreicher, G. Stephan, et M. Glatzel, « Chromosome and SCE analysis in peripheral lymphocytes of persons occupationally exposed to cytostatic drugs handled with and without use of safety covers », *Mutat. Res.*, vol. 242, n° 4, p. 271-277, déc. 1990.
- [38] H. Norppa, M. Sorsa, H. Vainio, P. Gröhn, E. Heinonen, L. Holsti, et E. Nordman, « Increased sister chromatid exchange frequencies in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs », *Scand. J. Work. Environ. Health*, vol. 6, n° 4, p. 299-301, déc. 1980.
- [39] O. Fardel, L. Vernhet, V. Nouvel, A.-V. Jung, et A. Legrand-Lorans, « Utilisation des tests de génotoxicité pour la surveillance de l'exposition des travailleurs dans l'industrie du traitement et recyclage des déchets ». Inserm, Université Rennes I, mai-2009.
- [40] Conseil de l'Union Européenne, « Directive 2010/32/UE portant sur l'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 ». 10-mai-2010.
- [41] Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (AFSSAPS), « Bonnes Pratiques de Préparation ». déc-2007.
- [42] M. Jost, M. Rüegger, B. Liechti, et A. Gutzwiller, *SuvaPro-Sécurité dans l'emploi des cytostatiques*. Caisse Nationale Suisse d'Assurance en cas d'accident, 2004.
- [43] Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins, « Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière - Bulletin Officiel n°2001/2bis ». juin-2001.
- [44] Institut National du Cancer (INCa), « Critères d'agrément pour la pratique de la chimiothérapie ». juin-2008.
- [45] P. E. Wallemacq, A. Capron, R. Vanbinst, E. Boeckmans, J. Gillard, et B. Favier, « Permeability of 13 different gloves to 13 cytotoxic agents under controlled dynamic conditions », *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.*, vol. 63, n° 6, p. 547-556, mars 2006.
- [46] Haute Autorité de Santé, « L'évaluation des pratiques professionnelles dans le cadre de l'accréditation des établissements de santé ». juin-2005.
- [47] Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, « Evaluation des Pratiques Professionnelles dans les Etablissements de Santé-Réussir un audit clinique et son plan d'amélioration ». juin-2003.
- [48] D. Baudrin et P. Soler, « Quelques recommandations pour la mise en oeuvre de l'identitovigilance dans les établissements de santé-groupe de travail de la CCREVI de Midi-Pyrénées ». Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales de Midi-Pyrénées, juill-2009.
- [49] Société française d'hygiène hospitalière, « Prévention des infections associées aux chambres à cathéter implantables pour accès veineux-Recommandations professionnelles par consensus formalisé d'experts ». mars-2012.
- [50] Comité de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN) Sud-Est, « Soins sur chambre à cathéter implantable-Gérer les risques de la pose et du retrait d'une aiguille de Huber ». mars-2011.
- [51] Groupe de travail Europharmat-GERPAC, « Guide de recommandations de Dispositifs Médicaux-Préparation et administration de médicaments à risques pour le personnel et l'environnement ». juill-2007.
- [52] Société française d'hygiène hospitalière, « Surveiller et prévenir les infections associées aux soins ». sept-2010.
- [53] Haute Autorité de Santé, « Outils de sécurisation et d'autoévaluation de l'administration des médicaments - Partie 2 Mettre en oeuvre ». juill-2011.
- [54] Ministère de la Santé et des Solidarités, « Circulaire DHOS/E4/DGS/SD.7B/DPPR no 2006-58 du 13 février 2006 relative à l'élimination des déchets générés par les traitements anticancéreux ». févr-2006.

- [55] Haute Autorité de Santé, « Manuel de certification des établissements de santé V2010 ». janv-2014.
- [56] P. Longuet, « Diagnostic et prise en charge des infections sur cathéters veineux centraux de longue durée », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 33, n° 12, p. 613-618, 2003.
- [57] F. Narducci, M. Jean-Laurent, L. Boulanger, S. El Bédoui, Y. Mallet, J. L. Houpeau, A. Hamdani, N. Penel, et C. Fournier, « Totally implantable venous access port systems and risk factors for complications: a one-year prospective study in a cancer centre », *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.*, vol. 37, n° 10, p. 913-918, oct. 2011.
- [58] Groupe Qualité ONCOLOR, « Référentiel d'auto-évaluation des Unités Centralisées pour la Préparation des Cytotoxiques ». sept-2003.
- [59] X. Rousselin, « Les médicaments cytostatiques en milieu de soins - Recommandations pour la prévention des risques professionnels ». Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), 1990.
- [60] Comité de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN) Sud-Ouest, « Recommandations pour la manipulation des médicaments cytotoxiques dans les établissements de santé ». 2002.
- [61] « www.stabilis.org (Stabilis 4.0) » consulté le 23 avril 2015.
- [62] Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM), « Anticancéreux: utilisation pratique - 7ème édition ». déc-2013.
- [63] Y. W. Cheung, J. C. Craddock, B. R. Vishnuvajjala, et K. P. Flora, « Stability of cisplatin, iproplatin, carboplatin, and tetraplatin in commonly used intravenous solutions », *Am. J. Hosp. Pharm.*, vol. 44, n° 1, p. 124-130, janv. 1987.
- [64] C. Bousquet, « Stabilité des médicaments anticancéreux injectables après reconstitution et dilution ». Centre Hospitalier Universitaire de Tours, oct-2008.
- [65] « Réponse téléphonique du laboratoire », 17-nov-2014.
- [66] ANSM, « Résumé des caractéristiques du produit-bévacizumab ». juin-2010.
- [67] ANSM, « Résumé des caractéristiques du produit- Oxaliplatine Accord ». 2011.
- [68] A. Astier, « Les anticorps monoclonaux sont-ils stables? ». Faculté médecine AP-HP, service Pharmacie-toxicologie Créteil, 2007.
- [69] V. Vieillard, A. Ramssamy, K. Rilcy, A. Bellanger, A. Astier, et M. Paul, « Cétuximab et pneumatique ». sept-2013.

ANNEXES

Annexe 1 : Grille des critères qualité pour l'EPP en HdJ

Réception-stockage		
1	L'IDE porte des gants non stériles lors de la réception de la préparation anticancéreuse (PA)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
2	La PA est à conserver à température ambiante	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
3	Si oui, la PA en attente d'administration est stockée dans le bac prévu à cet effet	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
4	Si non, la PA en attente d'administration est stockée au réfrigérateur	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
5	L'IDE est interrompue (téléphone, sollicitation des familles...) lors de la réception de la PA	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Procédure identitovigilance		
6	L'IDE (ou l'AS) qui apporte la PA dans la chambre porte des gants non stériles	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
7	L'IDE (ou l'AS) qui apporte la PA dans la chambre demande au patient son nom	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
8	L'IDE (ou l'AS) qui apporte la PA dans la chambre demande au patient son prénom	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
9	L'IDE (ou l'AS) qui apporte la PA dans la chambre demande au patient sa date de naissance	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
10	L'IDE est interrompue (téléphone, sollicitation des familles...) lors de la procédure d'identitovigilance	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
11	L'IDE qui administre est celle qui a apporté la PA dans la chambre du patient. <i>(Si oui, passez à la question 16)</i>	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
12	Si non, L'IDE demande au patient son nom	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
13	Si non, L'IDE demande au patient son prénom	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
14	Si non, L'IDE demande au patient sa date de naissance	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
15	L'IDE est interrompue (téléphone, sollicitation des familles...) lors de la procédure d'identitovigilance	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
16	L'IDE vérifie que la PA correspond au protocole prescrit	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
17	L'IDE vérifie que l'étiquette de la PA correspond à la préparation qu'elle doit administrer	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Administration		
18	L'IDE porte des gants stériles lors de la désinfection cutanée en périphérie de la chambre implantable (CIP)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
19	L'IDE porte un masque lors de la désinfection cutanée en périphérie de la CIP	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
20	L'IDE branche la CIP avec une aiguille de Huber de type 2 sécurisée	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
21	L'IDE évalue le retour veineux	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

22	L'IDE trace le retour veineux	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
23	si oui, sur quel support?	
24	Heure de début d'administration de la préparation précédente (prémédication ou PA)	
25	Heure d'administration de la PA :	
26	L'IDE administre la PA au moment prévu par le protocole	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
27	L'IDE perfuse la PA selon le débit prescrit (se réfère au plan d'administration)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
28	L'IDE est interrompue (téléphone, sollicitation des familles...) lors du réglage du débit de perfusion de la PA	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
29	L'IDE ajoute un ou des médicaments dans la PA	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Montage de la ligne principale		
30	L'IDE monte la ligne principale avec	<input type="checkbox"/> un perfuseur simple <input type="checkbox"/> un perfuseur trois voies <input type="checkbox"/> un prolongateur trois voies <input type="checkbox"/> une rampe avec prolongateur
Branchement de la ligne cytotoxique		
31	L'IDE connecte la PA	<input type="checkbox"/> sur le robinet du perfuseur 3 voies <input type="checkbox"/> sur la rampe <input type="checkbox"/> autre
32	Si autre, précisez	
33	L'IDE porte des gants non stériles lors du branchement de la PA	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
34	L'IDE porte un masque lors du branchement de la PA	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Rinçage		
35	Pour le rinçage, l'IDE:	<input type="checkbox"/> augmente le débit du garde veine <input type="checkbox"/> utilise une seringue de solvant <input type="checkbox"/> autre
36	Si autre, précisez	
37	L'IDE utilise un solvant de rinçage identique à celui utilisé dans la PA	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
38	L'IDE porte des gants non stériles lors du débranchement de la PA	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
39	L'IDE porte un masque lors du débranchement de la PA	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
40	L'IDE porte des gants stériles lors du débranchement de l'aiguille de la CIP	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
41	L'IDE porte un masque lors du débranchement de l'aiguille de la CIP	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
42	L'IDE rince la CIP après l'administration de la PA	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

Traçabilité		
43	L'IDE trace	<input type="checkbox"/> le nom de l'anticancéreux <input type="checkbox"/> la dose <input type="checkbox"/> la date <input type="checkbox"/> l'heure de pose <input type="checkbox"/> l'heure d'arrêt <input type="checkbox"/> son nom
44	L'IDE trace au fur et à mesure l'administration de la PA	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
45	Si la PA n'est pas administrée, l'IDE trace :	<input type="checkbox"/> le nom de l'anticancéreux <input type="checkbox"/> la dose <input type="checkbox"/> la date <input type="checkbox"/> le motif de non administration
46	L'IDE est interrompue (téléphone, sollicitation des familles...) lors de la traçabilité de l'administration de la PA	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Surveillance		
47	L'IDE trace le contrôle du bon état cutané au niveau de la CIP (rougeur, œdème...)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Gestion des déchets		
48	L'IDE porte des gants non stériles lors de l'élimination de la PA	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
49	L'IDE porte un masque lors de l'élimination de la PA	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
50	L'IDE élimine la PA dans un conteneur DRCT	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

Annexe 2 : Grille d'audit URCC

Habillement		
1	Le préparateur porte des vêtements de protection spécifiques	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
2	Le préparateur porte des gants non stériles	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
3	Le préparateur porte une charlotte	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
4	Le préparateur porte une surblouse	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
5	Le préparateur porte des bijoux (bagues, bracelet, boucles d'oreilles pendantes)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Purge tubulure		
6	le préparateur utilise une double paire de gants	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
7	Le préparateur purge la tubulure connectée avec le solvant de la poche. Si non passer à question 11	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
8	le préparateur effectue la purge sur un champ stérile	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
9	la tubulure purgée est exempte de bulle	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
10	la chambre compte-goutte est remplie à moitié	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Reconstitution- Prélèvement		
11	Le préparateur utilise une double paire de gants	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
12	Le préparateur manipule sur un champ stérile	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
13	Le préparateur visse l'aiguille sur l'embout de la seringue en conservant le capuchon protecteur	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
14	Le préparateur utilise une prise d'air par flacon	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
15	Le préparateur pique la prise d'air à 45° dans le bouchon du flacon	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
16	Le préparateur pique l'aiguille de la seringue à distance de la prise d'air	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
17	Le protocole de fabrication comprend une étape de reconstitution. Si non, passer à question n ° 24	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
18	Le préparateur utilise une compresse lors du retrait de l'aiguille du flacon	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
19	La prise d'air a été noyée pendant l'étape de reconstitution	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
20	Le flacon reconstitué est exempt de particules visibles	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
21	Il y a eu une fuite de cytotoxique pendant l'étape de reconstitution	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

22	Si oui, le préparateur change de champ	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NC
23	Le préparateur élimine les compresses utilisées au fur et à mesure	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
24	Le préparateur prélève le flacon en entourant le site d'injection d'une compresse	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
25	le préparateur ajuste le volume prélevé dans le flacon, en entourant l'aiguille d'une compresse	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NC
26	La prise d'air a été noyée pendant l'étape de prélèvement	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
27	Le préparateur élimine les bulles d'air de sa seringue en tirant sur le piston	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NC
28	Le préparateur chasse l'air de sa seringue dans une compresse	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NC
29	Le volume prélevé est conforme et sans bulle d'air	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
30	Il y a eu une fuite de cytotoxique pendant l'étape de prélèvement	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
31	Si oui, le préparateur change de champ	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
32	Le préparateur élimine les compresses utilisées au fur et à mesure	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Conditionnement		
33	Le préparateur injecte le cytotoxique dans la poche en protégeant le site d'injection avec une compresse	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NC
34	Le préparateur retire l'aiguille de la poche à l'aide d'une compresse	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NC
35	Le préparateur homogénéise la préparation après injection du volume de cytotoxique dans la poche de solvant	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
36	Le préparateur jette la seringue après avoir recapuchonné l'aiguille "selon un angle droit"	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
37	Le préparateur effectue les contrôles de la fiche de fabrication	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
38	Le préparateur étiquette la préparation	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
39	Le préparateur emballe la préparation dans un sac stérile avant de la sortir de l'isolateur	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
40	Les conditions de stockage de la préparation sont respectées en attente de l'envoi au service	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Traçabilité		
41	Le nom du préparateur ayant préparé le plateau est tracé sur la fiche de fabrication	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
42	Le nom du préparateur ayant contrôlé le plateau est tracé sur la fiche de fabrication	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
43	Le nom du préparateur ayant réalisé la préparation est tracé sur la fiche de fabrication	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Organisation dans l'isolateur et gestion des déchets		
44	La fiche de fabrication est placée hors du champ de travail (accrochée à une épingle, ou posée debout)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
45	Le plan de travail est organisé (panières accrochées, pas de déchets papier encombrants...)	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
46	Les aiguilles et leurs capuchons sont éliminés dans les conteneurs DASRI rigides	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
47	Les déchets cytotoxiques sont éliminés dans poubelle spécifique	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
48	Les déchets d'emballage sont éliminés dans le circuit classique des déchets	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

Annexe 3 : Fiche d'évaluation des spikes

Critères	<i>Très insatisfait</i>	<i>Plutôt insatisfait</i>	<i>Plutôt satisfait</i>	<i>Très satisfait</i>
	1	2	3	4
Prise en main				
Facilité à perforer le flacon				
Adéquation spike/flacon				
Facilité à visser la seringue				
Facilité à injecter un liquide dans le flacon (dans le cas d'une reconstitution)				
Facilité à prélever le liquide du flacon				
Dans le cas où cela est nécessaire, facilité à prélever la totalité du liquide du flacon				
Ressenti quant au temps de manipulation				
Y a-t-il eu des fuites de cytotoxique lors de la manipulation ?	<input type="checkbox"/> OUI		<input type="checkbox"/> NON	
Ce système d'administration vous semble-t-il sécuritaire ?	<input type="checkbox"/> OUI		<input type="checkbox"/> NON	
Ce système d'administration vous semble-t-il plus adapté à votre pratique que le système aiguilles-prises d'air ?	<input type="checkbox"/> OUI		<input type="checkbox"/> NON	

Annexe 4 : Fiche d'évaluation des arbres à perfusions multiples

Critères	<i>Très insatisfait</i>	<i>Plutôt insatisfait</i>	<i>Plutôt satisfait</i>	<i>Très satisfait</i>
	1	2	3	4
Facilité à brancher la poche de solvant de rinçage				
Facilité à connecter la poche d'anticancéreux sur les raccords de l'arbre				
Matériaux (solidité, résistance...)				
Ergonomie, maniabilité				
Capacité à réaliser l'administration				
Fiabilité, sécurité				

Souhaitez-vous retenir ce produit pour utilisation dans votre service ?

- Oui
- Non

Annexe 5 : Protocole de prise en charge d'une préparation anticancéreuse sur chambre implantable

	Protocole de prise en charge d'une préparation anticancéreuse sur chambre implantable En HdJ Onco-hémato-gastroentérologie
---	---

Objet : Ce protocole décrit les modalités à suivre pour administrer les préparations anticancéreuses injectables sur chambre implantable en HDJ 1 Onco-hémato-gastroentérologie

Domaine d'application : Ce protocole s'applique en HDJ 1 aux IDE administrant des préparations anticancéreuses et aux aides-soignantes prenant en charge la réception de ces préparations

Documents qualifiés liés

- procédure de gestion d'un dispositif intravasculaire central
- procédure d'utilisation des antiseptiques
- protocole d'utilisation des gants à usage unique
- tri des déchets
- référentiel des déchets produits au CHBS
- procédure d'identitovigilance

	REDACTION		APPROBATION		VALIDATION
Prénom Nom	H. LATOUCHE	S. LEGUERN	C. LATOUCHE	A. GARCIA	I. CUMIN
Fonction	Interne Pharmacie	Cadre de santé	Ingénieur Qualité	Directrice des soins	Médecin oncologue
Date	13/03/2015	20/04/2015	20/04/2015	20/04/2015	20/04/2015

1- Contenu

Pré-requis

La procédure d'identitovigilance est à appliquer à chacune des étapes décrites :

- vérifier l'identité du patient : lui faire formuler son nom, son prénom et sa date de naissance
- vérifier la concordance préparation-patient par relecture de l'étiquette de la préparation et du plan d'administration.

L'IDE porte un masque chirurgical lors de la pose de l'aiguille de Huber, l'injection proximale, le retrait de l'aiguille et la réfection du pansement.

Le patient porte un masque chirurgical ou tourne la tête du côté opposé lors de ces soins.

Pour toute manipulation d'anticancéreux, le professionnel de santé porte des gants non stériles en nitrile adaptés à la manipulation des produits à risque cytotoxique.

La manipulation de toute connexion de la ligne veineuse, effectuée de façon aseptique et après une désinfection des mains par friction hydro-alcoolique, est réalisée à l'aide de compresses stériles imbibées d'antiseptique alcoolique.

1) Réception de la préparation cytotoxique dans le service de soins (IDE ou AS)

- Chaque préparation anticancéreuse est délivrée emballée dans un sachet plastique prévu à cet effet. Elle est acheminée dans le service de soins soit par pneumatique soit par coursier dans une pochette identifiée.

-Vérifier la présence du patient dans le service

- Vérifier l'heure prévue d'administration de la préparation anticancéreuse

Si la préparation n'est pas administrée tout de suite, stocker la préparation selon les modalités de conservation mentionnées sur l'étiquette : au réfrigérateur pour les préparations à stocker entre 2 et 8°C, à conserver à température ambiante pour les autres préparations

2) Montage de la ligne de perfusion dans la salle de soins (IDE)

- Préparer une ligne de perfusion composée d'une poche de soluté (dont la nature est mentionnée sur le plan d'administration)

- Connecter la poche de soluté à un perfuseur 3 voies raccordé à une rampe ou un robinet selon les besoins d'accès

- Prévoir un robinet proche de l'aiguille de Huber pour les cas d'urgences

- Purger la ligne

3) Transport de la préparation et des lignes de perfusion dans la chambre du patient (IDE ou AS)

Transporter la préparation et les lignes de perfusion dans un plateau

4) Pose d'aiguille de Huber sur CIP et branchement de la ligne de perfusion (IDE)

- Vérifier le bon état cutané au niveau de la CIP : absence de douleur, de gonflement, d'œdème et de rougeur avant de procéder à la pose

- Réaliser la pose de l'aiguille de Huber

- Vérifier la présence d'un retour veineux

- Brancher la ligne de rinçage ou d'hydratation à l'aiguille de Huber

- Tracer ces vérifications sur le plan d'administration dans l'espace prévu à cet effet

5) Administration de la prémédication (IDE)

Si le protocole comporte une prémédication, connecter la poche ou la seringue au robinet du perfuseur 3 voies (cf schéma ci-dessous)

Rincer à l'aide du soluté de rinçage après administration

6) Pose et administration de la préparation anticancéreuse (IDE)

- Brancher la préparation anticancéreuse (cf schéma ci-dessous)

- Administrer la préparation anticancéreuse selon le débit prescrit sur le plan d'administration

- Surveiller l'administration du produit en se référant au plan d'administration

- Effectuer un rinçage après chaque administration d'anticancéreux avec 50 mL du soluté de rinçage
- Noter l'heure de début d'administration de la préparation sur le plan d'administration et indiquer l'identité du soignant

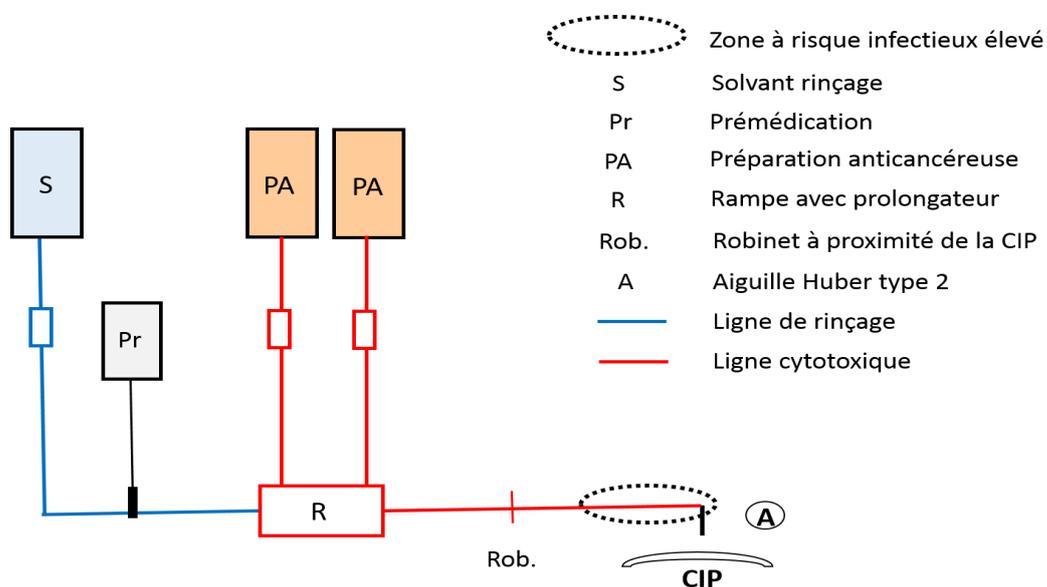
Points de vigilance

Toujours administrer un anticancéreux seul, clamber les autres perfusions (hydratation, morphinique ou autre) sauf si le protocole mentionne une perfusion en dérivation

Ne jamais déconnecter une préparation anticancéreuse de la rampe afin d'éviter le contact avec l'anticancéreux

Situation particulière : les infuseurs de fluoro-uracile sont connectés directement au prolongateur de l'aiguille de Huber pour les patients retournant à domicile. Pour ce branchement, l'IDE doit s'assurer avant le départ du patient que

- le pansement soit bien occlusif
- le capteur de chaleur soit bien collé à la peau



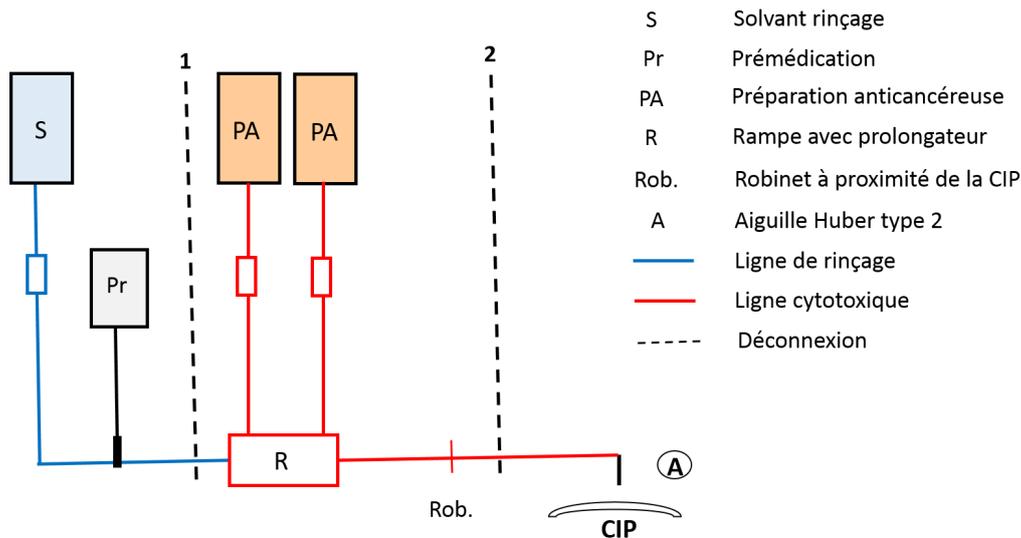
7) Débranchement et élimination de la ligne de perfusion

Ligne de rinçage

- Débrancher la ligne de rinçage en amont de la rampe ou du robinet
- Eliminer dans une poubelle DASRI

Ligne cytotoxique

- Débrancher la ligne cytotoxique complète du prolongateur de l'aiguille de Huber
- Adapter une seringue de 20 mL de sérum physiologique au prolongateur de l'aiguille de Huber, nécessaire au rinçage de la CIP
- Ensacher la ligne cytotoxique complète et jeter le sac dans un conteneur DRCT



10) Ablation de l'aiguille de Huber sur chambre implantable (IDE)

Effectuer un retrait en pression positive

11) Traçabilité de l'administration (IDE)

- Tracer dans le dossier patient l'administration de la préparation : la date, le nom du produit, le numéro de cure, le nom de l'IDE qui a réalisé l'administration
- Tracer l'administration dans le logiciel CHIMIO®
- Tracer tout motif de non-administration et tout effet indésirable survenu pendant l'administration sur le logiciel CHIMIO® et le dossier patient

2- Définitions et abréviations

Préparation anticancéreuse : tout médicament anticancéreux préparé (reconstitué et/ou dilué) par la pharmacie et destiné à être administré par voie injectable sous forme de poche ou de seringue

Plan d'administration : document décrivant les modalités d'administration d'un protocole de chimiothérapie : l'ordre d'administration des préparations anticancéreuses, le débit, les surveillances à effectuer

Prémédication : médicaments administrés avant toute préparation anticancéreuse permettant de prévenir certains effets indésirables types allergies, nausées ou vomissements

Ligne de rinçage : Soluté de rinçage et perfuseur à robinet 3 voies

Ligne cytotoxique : préparations anticancéreuses (poches et leurs perfuseurs) + rampe et son prolongateur

DRCT : déchets à risques chimique et toxique

DASRI : déchets d'activité de soins à risques infectieux

Vu, le Président du jury

Gaël GRIMANDI

Vu, le Directeur de thèse,

Anne BROUARD

Vu, le Directeur de l'UFR,

Latouche Hélène

Sécurisation de la préparation et de l'administration par voie centrale des préparations anticancéreuses injectables au Centre Hospitalier Bretagne Sud

Résumé de la thèse :

Les chimiothérapies anticancéreuses, utilisées pour traiter de nombreux cancers, sont souvent hautement toxiques et nécessitent une sécurisation de l'ensemble de leur circuit au sein de l'hôpital. Cette toxicité est un enjeu majeur de santé publique et constitue une réelle problématique pour chaque établissement de santé en termes de protection du personnel et de l'environnement et en termes de sécurité du patient.

L'objectif de ce travail était de sécuriser la préparation et l'administration par voie centrale des médicaments anticancéreux injectables au Centre Hospitalier Bretagne Sud.

Nous avons dressé un état des lieux des pratiques avec la réalisation d'une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) dans le service d'hôpital de jour d'oncologie et d'un audit des pratiques auprès des préparateurs de l'URCC. Ces deux audits ont permis d'identifier des écarts de pratiques et d'élaborer un plan d'action en partenariat avec les équipes concernées. Parmi ces mesures, un appel d'offres a été réalisé afin de référencer des dispositifs médicaux permettant une préparation et une administration sécurisée des anticancéreux injectables.

MOTS CLÉS : *SECURISATION, ANTICANCEREUX, AUDIT, PREPARATION, ADMINISTRATION*

JURY

PRÉSIDENT : **Mr Gaël GRIMANDI**, Pharmacien Professeur des Universités
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : **Mme Gwenola BURGOT**, Pharmacien Professeur des
Universités -Faculté de Pharmacie de Rennes

Mme Anne BROUARD, Pharmacien, Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier de Bretagne Sud, Lorient

Mme Armelle LEVRON, Pharmacien, Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier de Bretagne Sud, Lorient

Mme Sandra LE GUERN, Cadre de santé infirmière
Centre Hospitalier de Bretagne Sud, Lorient

Adresse de l'auteur : 11 rue Flandres Dunkerque, 44100 NANTES