

COBAC recommandation pour la pharmacopée de la R.C.C.
un volume 98, un volume 99, 3ème et 4ème édition

CHIMIOThERAPIES ANTICANCEREUSES

(2ème édition (4ème édition en cours de révision))

Conditions techniques de préparation



Recommandations émises par le Comité Technique de Cancérologie de la Région Centre

PREAMBULE

Les médicaments cytostatiques injectables sont des médicaments très actifs. La plupart requiert une dilution préalablement à leur administration pour une adaptation posologique rapportée à la surface corporelle de chaque patient. Leurs manipulations appellent des précautions particulières.

Pour ces raisons, il est apparu nécessaire de rappeler les précautions à prendre, dans les établissements de soins publics et privés, pour reconstituer et diluer les spécialités anticancéreuses dans le respect des conditions de sécurité particulières à cette classe thérapeutique. Les risques liés à l'administration ne sont pas pris en compte, à l'exception de l'extravasation citée à titre d'information.

Elaboré par le Comité Technique Régional, ce document est avant tout un référentiel. Ce recueil n'est pas la compilation des nombreux documents existant dans ce domaine ; une liste de ces textes est fournie et le lecteur pourra s'y référer. Le but est de rappeler les grands principes d'organisation à observer afin de gérer les risques dont ceux de la biocontamination d'une part et de contact cytotoxique d'autre part. Des grilles d'analyses des besoins sont proposées. Le choix entre unité centrale des préparations et dispersion des préparations entre plusieurs services dépend du résultat de ces analyses.

L'attention des responsables d'établissements, des personnels de santé et des concepteurs est également attirée sur la formation des personnes, l'organisation des tâches et le système documentaire à mettre en place. Les documents présentés le sont à titre indicatif quant à la forme.

Ont plus particulièrement participé à l'élaboration de ces recommandations techniques :

- Philippe BRETON, pharmacien au centre hospitalier de BLOIS (41),
- Isabelle CRENN, pharmacien à l'hôpital BRETONNEAU - centre hospitalier universitaire de TOURS (37),
- Pierrette MELE, pharmacien inspecteur à la direction régionale des affaires sanitaires et sociales du Centre,
- Laure TURQ, pharmacien conseil à la direction du service médical de la région Centre-CNAM,
- Daniel VIARD, pharmacien inspecteur à la direction régionale des affaires sanitaires et sociales du Centre.

Photos :

Centre Hospitalier universitaire de TOURS : unité de reconstitution des cytotoxiques.
Centre Hospitalier de Blois.

Réalisation de la maquette service communication DRASS du Centre.

PLAN

1 - GESTION DU RISQUE

1 - 1 Définition des risques

- 1 - 1 - 1 risque d'erreurs
- 1 - 1 - 2 risque de contamination croisée
- 1 - 1 - 3 risque de biocontamination
- 1 - 1 - 4 risque de contact cytotoxique

1 - 2 Principes d'organisation

1 - 3 Evaluation des niveaux de risque

- 1 - 3 - 1 principes généraux de la méthode
- 1 - 3 - 2 évaluation du niveau de risque de contact cytotoxique
- 1 - 3 - 3 grille d'évaluation des besoins

2 - PERSONNEL

2 - 1 Formation

2 - 2 Tenues

3 - INSTALLATIONS

3 - 1 Schémas d'implantation par niveau de risque

- 3 - 1 - 1 recommandations types pour le niveau 1
- 3 - 1 - 2 recommandations types pour les niveaux 2 et 3
- 3 - 1 - 3 critères de choix entre enceintes à confinement et hottes à flux d'air laminaire

3 - 2 Centralisation des préparations

3 - 3 Signalisation commune à tous les types d'installation

4 - SYSTEME DOCUMENTAIRE

4 - 1 Procédures écrites de travail

4 - 2 Gestion des prescriptions

- 4 - 2 - 1 thesaurus des protocoles
- 4 - 2 - 2 prescriptions et ordonnances nominatives
- 4 - 2 - 3 exemples de prescription

4 - 3 Fiches de fabrication

- 4 - 3 - 1 caractéristiques
- 4 - 3 - 2 éléments constitutifs
- 4 - 3 - 3 exemple de fiche à remplissage manuscrit

4 - 4 Autres documents

- 4 - 4 - 1 planning de fabrication
- 4 - 4 - 2 ordonnancier
- 4 - 4 - 3 étiquettes

5 - VALIDATION des METHODES

5 - 1 Qualification d'installation(s)

5 - 2 Qualification opérationnelle

5 - 3 Validation de procédé

6 - GESTION DES PREPARATIONS

6 - 1 Circuit

- 6 - 1 - 1 collecte des prescriptions
- 6 - 1 - 2 contrôle de la conformité
- 6 - 1 - 3 transmission de l'ordonnance validée à l'unité de reconstitution
- 6 - 1 - 4 création des dossiers
- 6 - 1 - 5 transmission des préparations au(x) service(s)

6 - 2 Arrêt ou modification de traitement

- 6 - 2 - 1 arrêt de traitement
- 6 - 2 - 2 modification de traitement

6 - 3 Préparations proprement dites

6 - 4 Contrôle de qualité des préparations

- 6 - 4 - 1 double contrôle des opérations faites
- 6 - 4 - 2 double contrôle des calculs
- 6 - 4 - 3 contrôle analytique
- 6 - 4 - 4 contrôle de stérilité

7 - SECURITE

7 - 1 Signalisation

7 - 2 Procédures de sécurité du personnel

- 7 - 2 - 1 conduite à tenir en cas de projection cutanée
- 7 - 2 - 2 conduite à tenir en cas de projection oculaire
- 7 - 2 - 3 conduite à tenir en cas de contact avec les gants
- 7 - 2 - 4 conduite à tenir en cas de piqûre
- 7 - 2 - 5 suivi médical du personnel manipulant les cytostatiques

7 - 3 Procédures de sécurité du malade

- 7 - 3 - 1 conduite à tenir en cas d'extravasation
- 7 - 3 - 2 liste des antidotes

7 - 4 Procédures de sécurité de l'environnement

- 7 - 4 - 1 élimination des déchets
- 7 - 4 - 2 destruction des produits périmés
- 7 - 4 - 3 inactivation des anticancéreux injectables sur les surfaces inertes en cas d'incident
- 7 - 4 - 4 conduite à tenir en cas de bris de flacon ou d'écrasement
- 7 - 4 - 5 conduite à tenir en cas de réception de cartons contenant des flacons endommagés
- 7 - 4 - 6 durée pendant laquelle la protection du personnel et du malade est nécessaire vis-à-vis des excréta

8 - LISTE des DOCUMENTS en REFERENCE

8 - 1 Textes et documents spécifiques

8 - 2 Textes et documents généraux

1 - GESTION DU RISQUE

La toxicité particulièrement élevée des produits cytostatiques impose une organisation assurant à la fois la protection des personnes qui reconstituent les traitements à administrer et le niveau de qualité requis par les préparations (conformité de la formule y compris la stérilité et l'apyrogénéicité, la conformité de dose). Cette organisation doit être conçue d'après les principes d'assurance de la qualité. Elle repose notamment sur une organisation spatio-temporelle rigoureuse, l'observance de procédures de travail validées, l'évaluation périodique de la bonne adéquation des moyens mis en oeuvre.

1 - 1 Définition des risques

Risque d'erreurs
Risque de contamination croisée
Risque de biocontamination
Risque de contact cytotoxique

Comme pour toute activité pharmaceutique de préparation, des précautions doivent être prises afin de gérer le risque d'erreurs et le risque de contamination croisée. De part la nature stérile des préparations et de la cytotoxicité des molécules, deux autres types de risques particuliers sont à gérer : d'une part le risque de biocontamination qui concerne le produit et d'autre part le risque de contact cytotoxique qui peut nuire à la santé des opérateurs.

1 - 1 - 1 risque d'erreurs

Les erreurs sont de deux ordres: erreurs de manipulation proprement dite et erreurs de dose.

Les erreurs de manipulation peuvent être :

- ✎ par confusion entre produits. Elle peut être due à la lecture erronée d'un étiquetage ou d'une instruction, à la non vérification de la concordance entre étiquetage et instruction. Ce type d'erreur est également possible sur l'indication du nom du malade.
- ✎ par addition. C'est l'ajout d'un produit étranger à la prescription ou d'une substance déjà introduite,
- ✎ par omission ce qui correspond à l'oubli d'une substance à introduire, d'une étape à observer.

Les erreurs de dose : la vérification des doses incombe aux pharmaciens. Le contrôle est fait d'après les tables de variations de la taille et du poids, et, les tables de surface cutanée spécifiées à la Pharmacopée française.

1 - 1 - 2 risque de contamination croisée

Cette contamination se définit comme étant la contamination insidieuse de la préparation en cours par un autre produit. Ce défaut peut se traduire par une altération de l'effet pharmacologique prévu, l'apparition d'un effet pharmacologique ou toxique indésirable, une sensibilisation, une modification de la stabilité. La présence à l'état même infime d'une substance anticancéreuse étrangère à une préparation pour chimiothérapie peut ainsi générer une ou plusieurs des conséquences énumérées telles qu'une majoration des effets toxiques des substances prescrites, l'apparition d'une nouvelle pathologie.

1 - 1 - 3 risque de biocontamination

La manipulation et l'assemblage de produits stériles doivent se dérouler dans des conditions qui permettent de garantir la stérilité et l'apyrogénéicité de la préparation à administrer.

1 - 1 - 4 risque de contact cytotoxique

Il résulte d'un contact direct (peau, muqueuse, cornée...) avec la substance anti-cancéreuse, ou de son inhalation sous forme d'un aérosol se formant au cours de la manipulation. La toxicité revêt divers aspects :

- ↘ toxicité immédiate : réactions locales (de l'irritation plus ou moins grave à la nécrose), réactions généralisées (rougeurs, prurit, réactions asthmatiques...)
- ↘ toxicité retardée : atteinte hépatique, effets mutagènes et carcinogènes potentiels.
- ↘ effets potentiels sur la descendance.

1 -2 Principe d'organisation

Séparation préférable de l'activité de préparation de celle d'administration

Centralisation des préparations en un lieu unique préférable à la dispersion

Programmation des prescriptions pour diminuer les risques

Séparation préférable de l'activité de préparation de celle d'administration. Cette disposition permet de diminuer les risques personnels. Séparation obligée lorsque l'activité de préparations devient importante.

Centralisation des préparations en un lieu unique préférable à la dispersion. Elle offre l'avantage d'une rationalisation des moyens donc des coûts. Des pré-requis sont concomitants à cette disposition :

↘ trouver un local réservé à cette activité et offrant toute garantie de maîtrise de l'environnement, en particulier si le travail sous hotte à flux d'air laminaire est maintenu. La sécurité ne sera assurée que par des moyens cohérents . La gestion des flux de matières dont les déchets participent à la maîtrise des risques,

↘ dégager des moyens humains pour ce travail en unité centralisée : nombre de personnes, formation initiale et continue, tenues,...

↘ organiser de façon identique tous les services de soins, en particulier des prescriptions écrites transmises à l'avance, validées au moment de l'admission des patients,

↘ soumettre cette activité aux principes de gestion de la qualité,

Programmation à l'avance des prescriptions afin de diminuer les risques d'erreurs, le risque de contamination croisée et les coûts.

1 - 3 Evaluation des niveaux de risque

3 niveaux de risques : critique, majeur, mineur

1 - 3 - 1 Principes généraux de la méthode la démarche comporte 4 étapes :

- l'identification du potentiel dangereux pour chacun des risques répertoriés. Cette étape nécessite une connaissance approfondie de la nature des produits fabriqués et des activités exercées ainsi que l'identification précise des conséquences nuisibles. Aucun des risques rappelés ci-dessus au paragraphe 1-1 «définition des risques» n'est acceptable,
- l'estimation des expositions aux risques. Elle justifie le repérage et la description de toutes les sources potentielles de non conformité du produit et de contamination des manipulateurs. Des techniques particulières d'analyses sont parfois nécessaires,
- l'estimation de la relation exposition-effet. Elle tend à relier les niveaux ou la nature de la non conformité du produit et de contamination des opérateurs aux effets indésirables,
- la caractérisation du risque ou probabilité d'apparition des conséquences nuisibles identifiées. Etape de synthèse, elle permet de décrire et de quantifier, pour chaque circonstance d'exposition, les risques de non-conformité de produit et de contamination des personnes, en justifiant autant que possible les hypothèses retenues.

1 - 3 - 2 Evaluation du niveau de risque de contact cytotoxique

L'OMS propose une formule simplifiée de calcul de l'indice de contact cytotoxique (ICC). Cette formule a toutefois l'inconvénient de ne pas prendre en compte le degré de risque propre à chaque substance active, soit :

$$I.C.C = \frac{nR + nA}{nH}$$

nR = nombre de reconstitutions réalisées par une même personne pendant une période donnée.
n A = 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.

- niveau de risque 1 pour un ICC inférieur à 1 (préparations occasionnelles) : il implique l'observation des recommandations minimales rappelées par le dossier du CNIMH,
- niveau de risque 2 pour un ICC compris entre 1 et 3. C'est celui observable dans un service se livrant à des préparations en quantité modérée. La maîtrise des risques passe en général par un équipement particulier - chapitre 2 «Installations»,
- niveau de risque 3 pour un ICC supérieur à 3 : cas de service se livrant à des préparations de façon intensive. L'équipement précédent est obligatoire.

A titre d'exemple, le niveau de risque d'un contact cytotoxique pour une même infirmière se livrant à 10 préparations et injections au cours d'une semaine de 39 heures a un indice :

$$I.C.C = \frac{10 + 10}{39} = 0,5$$

Un indice corrigé peut être proposé :

$$CCc = \frac{(P+A:4)}{100}$$

P = nombre de préparations rapportées à une période donnée

A = nombre d'administration pendant cette même période

La définition des niveaux d'exposition en fonction de l'indice d'exposition peut se faire de la façon suivante :

- ↘ niveau de risque 1 pour un indice corrigé mensuel inférieur à 0,5 (préparations occasionnelles). Il implique l'observation des recommandations minimales rappelées par le dossier du CNIMH,
- ↘ niveau de risque 2 pour un indice corrigé mensuel compris entre 0,5 et 1,5. Il implique l'observation des recommandations minimales rappelées par le dossier du CNIMH pour le niveau 2,
- ↘ niveau de risque 3 pour un indice corrigé mensuel supérieur à 1,5. Il implique l'observation des recommandations minimales rappelées par le dossier du CNIMH pour le niveau 3.

1 - 3 - 3 Grille d'évaluation des besoins pour la mise en place

D'après le suivi permanent de l'activité :

- ↘ nombre de reconstitutions par journée de travail,
- ↘ évolution de ces données par semaine, par mois,
- ↘ nombre de produits actifs mis en oeuvre pour chacun des protocoles,
- ↘ temps passé pour ces mêmes reconstitutions par protocole,
- ↘ personnes ayant participé à chacune de ces manipulations.

Pour l'évaluation de la charge de travail, d'autres paramètres entrent en jeu : analyse des prescriptions, nettoyages, information...

2 - PERSONNEL

Les risques liés à la manipulation des médicaments anticancéreux nécessitent des formations théoriques et pratiques spécifiques, et, un respect particulier des procédures de travail. L'ensemble du personnel pouvant être en contact avec des médicaments anticancéreux doit connaître les mesures à prendre en cas d'incident lié à leur manipulation.

La médecine du travail et/ou le comité d'hygiène et de sécurité décident des procédures nécessaires pour éviter ce type de manipulation aux femmes enceintes ou allaitant ainsi qu'aux personnes présentant une intolérance connue aux cytostatiques.

2 - 1 Formation

Qualification
Formation d'adaptation à l'emploi
Formation continue

Le personnel attaché à cette activité présente la qualification requise par les textes. Historiquement, la préparation des traitements a été confiée aux infirmières dans les unités de soins. Pour un volume d'activité correspondant au niveau 3 d'indice de cytotoxicité, le diplôme de préparateur en pharmacie est vivement recommandé en raison des types de risques exposés au chapitre 1 - Gestion des risques. Cette formation de base est également recommandée pour le niveau 2.

La formation d'adaptation à l'emploi comporte les éléments suivants :

- adaptation du personnel aux tâches, en général, de préparations magistrales et hospitalières,
- formation adaptée pour les techniques particulières à la préparation des chimiothérapies anticancéreuses dont en particulier l'assimilation des instructions écrites de travail du secteur, la gestuelle, les nettoyages, les déchets,
- vérification de la formation et de la compétence,
- établissement d'un plan de formation : document écrit qui précise, pour un établissement donné les opérations de formation qu'il faut mettre en place et réaliser pour obtenir la motivation, la technicité, le savoir-faire et la productivité du personnel,
- suivi de réalisation du plan de formation.

L'emploi de personnel intérimaire, sans cette formation d'adaptation à l'emploi, n'est pas envisageable.

La formation continue est dispensée au personnel qu'il soit débutant ou non. Elle tient notamment compte des :

- mises à jour intervenues dans le système documentaire,
- modifications d'installations, d'organisation,
- difficultés rencontrées lors des préparations et des étapes périphériques (réception des prescriptions, livraisons...),
- informations provenant du Comité d'hygiène et de sécurité et des conditions de travail pour les établissements privés, ou, du Comité d'hygiène et de sécurité des établissements publics.

Une formation initiale et continue sera également dispensée au personnel de maintenance.

2 - 2 Tenues

Fonction de l'indice de contact cytotoxique Fonction du type de poste de travail

Le personnel dispose de tenues adaptées mises à disposition par l'établissement. La composition et la qualité de ces tenues sont fonction du niveau de risque de biocontamination et de contact cytotoxique, et, pour un niveau de risque donné, de l'équipement choisi pour la maîtrise de l'environnement de travail. Les précisions apportées par le guide de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) seront observées.

D'une manière générale, cette tenue est composée :

- pour le niveau 1 : d'une blouse de travail à manches longues, de gants à manchettes, d'un masque et de lunettes



- pour les niveaux 2 et 3 :

poste de travail en isotechnie

poste de travail sous hotte à flux laminaire

tenue de travail du secteur, non stérile

*tenue de travail spécifique, couvrante, stérile,
revêtue, portée et changée dans les conditions
indiquées par le guide BPF*



3 - INSTALLATIONS

La conception des locaux et le choix des matériels pour la reconstitution des préparations à administrer dépend des niveaux de risques potentiels. Ils doivent notamment permettre la maîtrise des risques de biocontamination et de contact cytotoxique. Ils sont réservés à cette activité : recommandation pour l'ICC 1, obligatoire pour les niveaux 2 et 3.

Les choix doivent tenir compte des recommandations du guide BPF et notamment des chapitre 3 et 5 traitant de la prévention des contaminations croisées, de la ligne directrice particulière «Fabrication des médicaments stériles». Les caractéristiques des préparations parentérales et de leur mode d'obtention sont définies par la Pharmacopée européenne.

En aucun cas, les hottes à flux d'air laminaire et les isolateurs utilisés pour ces préparations ne peuvent l'être pour d'autres catégories de préparations, en raison des risques de contamination croisée.

La gestion des déchets doit être intégrée dans la conception et le mode de fonctionnement. Leur élimination se fait selon les protocoles mis en oeuvre pour l'élimination des déchets «contaminés». Les techniques définies par l'OMS sont à appliquer.

Au moment de la rédaction de ce guide, de nombreuses normes sont en cours de modification ou d'élaboration. A titre indicatif, les renseignements suivants sont données

↘ normes modifiées ou non

Titre de la norme française, en cours au moment de la rédaction de ce guide		Norme ISO publiée au moment de la rédaction de ce guide	date d'application prévue	Titre annoncé
NF X 44-100	Technologies des salles propres-conception, construction et fonctionnement des salles propres et des dispositifs à air propre	pr NF EN ISO 14644-4	juin 1999	Salles propres et environnements contrôlés apparentés : conception et construction
NF X 44-101	Définition et classification de la propreté particulaire de l'air et d'autres gaz	pr NF EN ISO 14644-1	début 1999	Salles propres et environnements contrôlés apparentés : classification des particules en suspension dans l'air
NF X 44-102	Enceintes à empoussièrement contrôlé	pr NF EN ISO 14644-2	décembre 1999	Salles propres. Prescriptions pour le contrôle afin de prouver la conformité continue
NF X 44-201	Postes de sécurité microbiologique	non		

↘ travaux de normalisation en cours

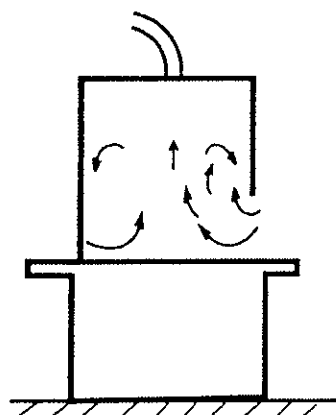
Mini-environnements et isolateurs : ISO/WD 14644-7
 métrologie et méthodes d'essai : ISO/CD 14644-3

Rappel de principes de base

Les divers matériels du marché ne sont pas équivalents.

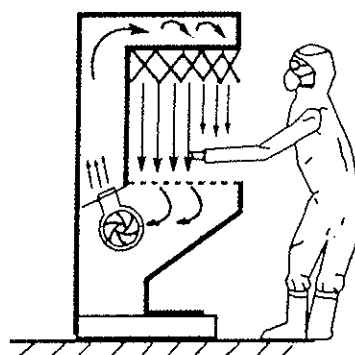
3 - 1 Schémas d'implantation par niveau de risque

Recommandations minimales
Recommandations pour les niveaux 2 & 3
Critères de choix pour les niveaux 2 & 3
Centralisation des préparations
Signalisation commune à tous les types d'installation



Sorbonne

Correspond à une simple extraction d'air
ne convient pas à la manipulation de produits stériles
ne convient pas à la manipulation de produits
toxiques tels que microbiologiques, anti-cancéreux

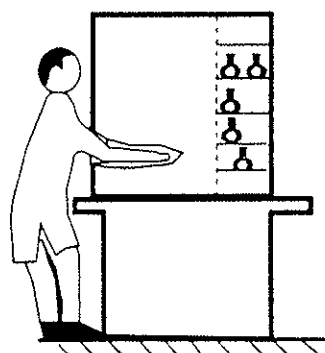


Hotte à flux d'air laminaire vertical

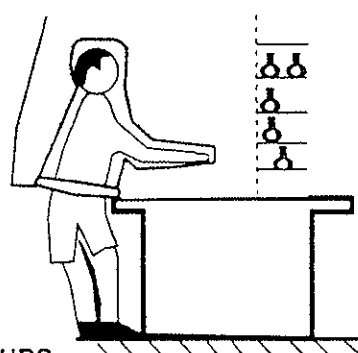
Conforme à la norme : NF X 44 101*, X 44 102*

Flux d'air dirigé utilisable sous certaines réserves de conception du
local d'implantation de cet équipement, et, d'installation du
traitement d'air de la hotte et du local

Plusieurs types de hotte sont définis par la normalisation



ISOLATEURS



A gants
Principe de fonctionnement : confinement
Conforme à la norme NF X 44 201*

A hémi-scaphandre

* voir tableau des normes page précédente

3 - 1 - 1 Recommandations types pour le niveau 1

Les préparations ponctuelles sont réalisées dans une pièce réservée à cet usage, au moins le temps nécessaire à la préparation. La pièce présente les caractéristiques suivantes :

- isolée et calme, aérée et ventilée mais sans courant d'air,
- fenêtre(s) fermée(s) de façon étanche pendant les manipulations,
- facile à entretenir, nettoyée et désinfectée - en particulier lorsque cette activité se déroule en établissement de santé,
- pourvue d'un réfrigérateur et de rangements adaptés au stockage de produits fragiles,
- plan de travail lisse, non absorbant et lavable.

Si un établissement de soins décide d'acquérir une enceinte de travail spécifique, il y a lieu de prendre garde à deux éléments :

- le matériel est implanté dans un local présentant les caractéristiques mentionnées supra,
- en cas de choix d'une hotte à flux d'air laminaire vertical à recyclage total ou d'une enceinte de sécurité microbiologique ou poste de sécurité microbiologique de type I (PSM I), il n'y a pas de maîtrise du risque de biocontamination. Ces appareils-ci ont une ouverture partielle à l'avant du volume de travail qui est en dépression relative. Cette dépression est créée par un groupe monoventilateur qui aspire l'air ambiant de la pièce à l'intérieur de laquelle fonctionne la hotte, puis le rejette en partie haute après passage sur un filtre HEPA. Le produit ne bénéficie d'aucune protection puisque l'apport d'air n'est pas filtré.

Lorsque la préparation est faite au domicile du malade, les denrées alimentaires, la vaisselle, les jouets sont rangés dans des placards fermés.

L'infirmière doit utiliser les accessoires prévus par le Tarif Interministériel des Prestations Sanitaires, Titre 1, chapitre 1^{er} «Matériels et appareils médicaux pour traitements à domicile».

La décontamination du plan de travail en fin de manipulation est méticuleuse.

Pendant les manipulations, l'infirmière évite toute discussion afin de rester parfaitement vigilante et éviter toute erreur par distraction.

3 - 1 - 2 Recommandations types pour les niveaux 2 et 3

L'exposé des types de risques au chapitre 1 entraîne le choix d'un matériel permettant à la fois une protection du produit, du manipulateur et de l'environnement. Cet objectif est complexe car il nécessite la mise en oeuvre de solutions a priori contradictoires :

- ou surpression relative au point critique pour protéger la stérilité des produits, mais avec une possible dissémination de particules cytotoxiques,
- ou dépression relative au point critique pour empêcher la dissémination de particules cytotoxiques mais avec le risque d'une moindre maîtrise de la stérilité des produits.

Lorsque les règles de travail aseptique sont rigoureusement observées, les aspects de la maîtrise du risque de contact cytotoxique de l'opérateur et de l'environnement, et, de la maîtrise du risque de contamination croisée, deviennent prépondérants.

Les règles de base de maîtrise de ces risques sont :

- une «séparation» entre l'opérateur et les produits pour éliminer le risque de contact cytotoxique,
- une manipulation au travers de la «séparation» par des gants ou par un héli-scapandre,
- un renouvellement d'air suffisant dans la zone produits, pour éviter les risques de contamination croisée,
- une filtration sur filtre HEPA de l'air sortant de la zone produits, éventuellement doublée d'une filtration sur charbon lorsque le rejet devient notable. L'air est rejeté à l'extérieur de l'établissement, sans possibilité de mise en circulation dans le réseau d'air ambiant de l'établissement,
- une zone de manipulation facilement décontaminable.

Lorsque la certitude du maintien de la stérilité des produits utilisés au cours du transfert vers le récipient final n'est pas totalement garantie, des dispositions matérielles supplémentaires seront prises afin de placer les points critiques en classe A, cf. guide de «Bonnes Pratiques de Fabrication».

Des entreprises proposent des matériels types «poste de sécurité microbiologique» (PSM). Seuls deux des trois PSM permettent de tendre vers le double objectif : maîtrise du risque de contact cytotoxique et maîtrise du risque de biocontamination. Le risque de contamination croisée reste un élément à considérer.

- PSM II : hottes à flux d'air laminaire à recyclage partiel. Ces PSM II ont une ouverture partielle à l'avant du volume de travail, limitée à 20 cm. Le volume de travail est balayé par un flux vertical se déplaçant du haut vers le bas. Au niveau du plan de travail, il est aspiré par des grilles situées en périphérie de ce dernier et véhiculé jusqu'à l'unité de filtration par la gaine arrière. Deux réseaux distincts se partagent ce volume d'air. Le premier de «recyclage» prélève 70% du volume total admis et l'envoie sur le filtre HEPA principal. Le second d'«évacuation» canalise la fraction non recyclée (30%) sur un filtre HEPA secondaire avant de l'évacuer hors de l'appareil. La compensation de la fraction extraite s'effectue par aspiration d'un volume équivalent, au travers de la grille située à l'avant du plan de travail, sans risque de contamination de l'ambiance stérile. Si le volume d'activité correspond à un ICC 3, l'enceinte est équipée de deux ventilateurs - une filtration complémentaire sur charbon actif étant nécessaire afin de ne pas contaminer l'environnement. Le second ventilateur permet de compenser les pertes du régime hydraulique dues à l'adsorption sur charbon actif.

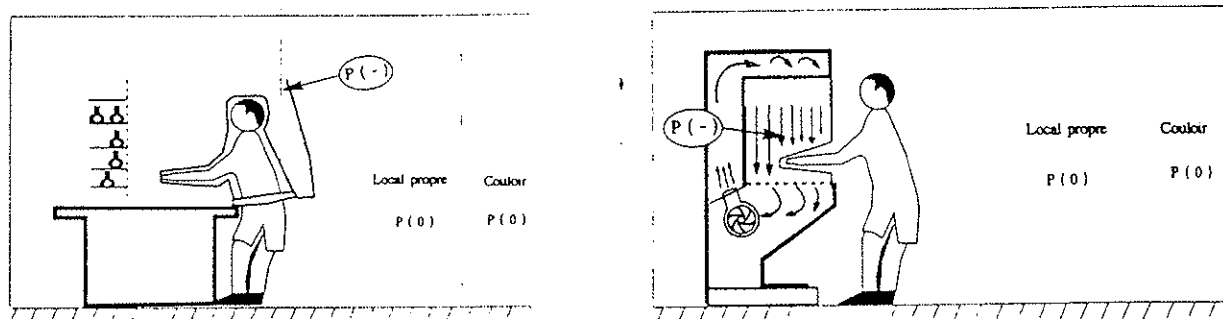
- PSM III (plus communément désignés par «isolateur») : les enceintes sont entièrement étanches. L'admission d'air ainsi que l'évacuation s'effectuent après passage sur filtre HEPA. Elles sont munies de gants en caoutchouc afin d'interdire tout contact direct entre le manipulateur et le produit manipulé. Deux types de matériaux pour les parois de ces enceintes confinées : souple ou dur. Pour les deux types de matériaux, les caractéristiques du local d'implantation sont identiques.

Les zones où sont placées ces matériels ne sont pas identiques -cf guide BPF : les coûts à l'achat et à l'entretien sont également différents. Pour un ICC de 3, les conditions d'environnement du matériel indiquées ci-après doivent être respectées.

LES MATERIELS DANS LEUR ENVIRONNEMENT

En cas de PREPONDERANCE du RISQUE de CONTACT CYTOTOXIQUE
sur le RISQUE de BIOCONTAMINATION
(dépression relative au point critique)

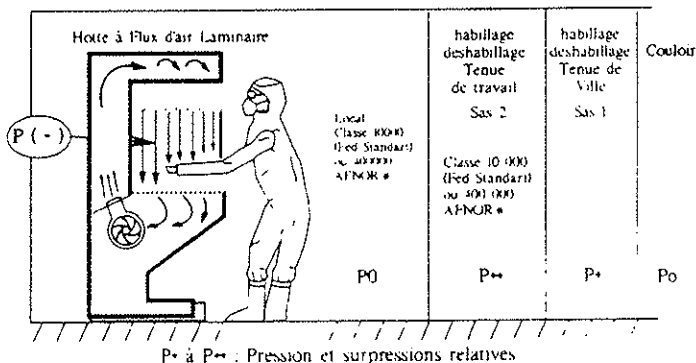
CHOIX d'une ENCEINTE de TYPE PSM III



CHOIX de la HOTTE à FLUX d'AIR LAMINAIRE

Installation complexe définie par le guide BPF : préparatoire et sas tampon en classe particulière défini par les BPF

Procédures strictes de sortie de l'opérateur et des déchets afin de ne pas contaminer la zone tampon



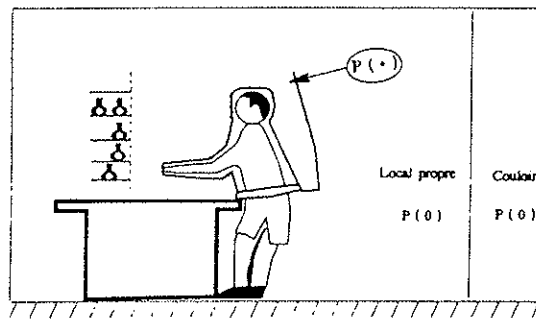
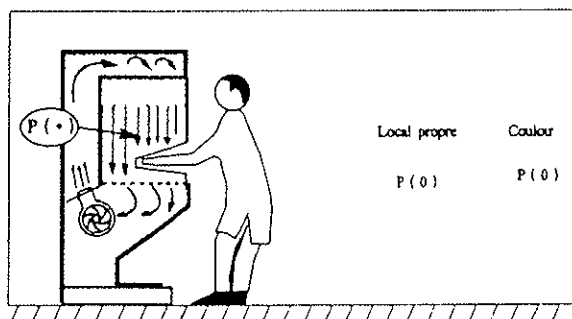
P(-) dépression relative
P(0) pression atmosphérique

P(+) } surpression relative
P(++)

* selon la norme AFNOR 44-101 et 44-102 en cours en juillet 1998

LES MATERIELS DANS LEUR ENVIRONNEMENT

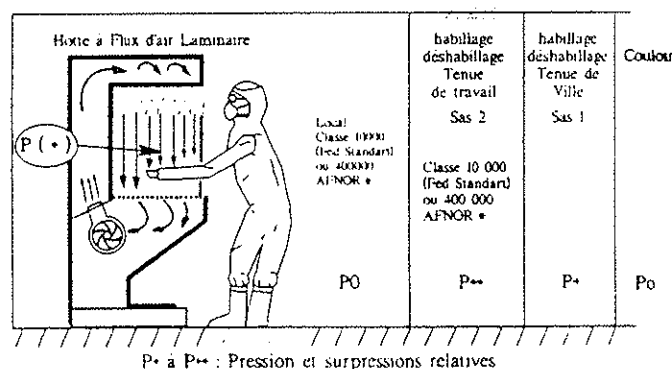
En cas de PREPONDERANCE du RISQUE de BIOCONTAMINATION
sur le RISQUE de CONTACT CYTOTOXIQUE
(surpression relative au point critique)



CHOIX de la HOTTE à FLUX d'AIR LAMINAIRE

Installation complexe définie par le guide BPF. préparatoire et sas tampon en classe particulière définie par ce même guide

Procédures strictes de sortie de l'opérateur et des déchets afin de ne pas contaminer la zone tampon



P+ à P++ : Pression et surpressions relatives

P(-) depression relative
P(o) pression atmosphérique

P(+) } surpression relative
P(++)

*selon la norme AFNOR 44-101 et 44-102 en cours en juillet 1998

3 - 1 - 3 Critères de choix entre enceintes à confinement et hotte à flux d'air laminaire pour les risques 2 et 3

3 - 1- 3 - 1 Comparaison des contraintes techniques

	Isolateur	Hotte à flux d'air laminaire
Environnement	salle propre dispositif d'extraction de l'acide peracétique air comprimé climatisation souhaitable	salle à empoussièrement contrôlé revêtements particuliers pour les sols et autres parois filtration de l'air et surpression sas d'accès avec gradients de pressions différentielles, air filtré climatisation nécessaire
Maintenance	contrat changement de filtres HEPA et nettoyage des préfiltres changement de gants et d'hémiscaphandre suivant installation changement de l'enveloppe entretien du stérilisateur de l'enceinte	contrat changement de HEPA et nettoyage des préfiltres : hotte, salle, sas
Consommables	tenues : nature des matériaux et éléments a minima aiguilles, seringues, champs, prises d'air, flacons, poches	tenues : plus complexes pour nature des matériaux, éléments, entretien aiguilles, seringues, champs, prises d'air, flacons, poches
Entretien	léger mais délicat sur : - plan de travail de l'isolateur - hémiscaphandre éventuellement - gants, enveloppe - stérilisateur de l'enceinte, préfiltres	lourd mais assez aisé sur : - plan de travail de la hotte - salle à empoussièrement contrôlé (sol, murs, plafonds)
Qualification Validation	programme appliqué à l'isolateur et au stérilisateur de l'isolateur - étanchéité - efficacité des filtres - comptage particulaire - sécurité électrique - contrôles microbiologiques - taux d'humidité relative - flux d'air, vitesse - stérilisateur, homogénéité de traitement de l'isolateur - procédures de nettoyage et de décontamination	programme pour l'ensemble de l'installation (hotte, pièce principale et sas) - recherche des fuites au niveau de la vitre avant - efficacité des filtres - comptage particulaire - sécurité électrique - contrôles microbiologiques - taux d'humidité relative - flux d'air, vitesses, laminarité, niveau sonore - éclairage, température - protection du personnel et du produit - procédures de nettoyage et de décontamination
Stérilisation et/ou décontamination	automatisée à effectuer régulièrement	à effectuer régulièrement
contraintes de fonctionnement	adapté au travail en série problème de l'urgence : temps de stérilisation est une contrainte en cas d'un grand nombre de séries: nécessité d'isolateurs satellites	adapté au travail en série mal adapté aux demandes non planifiées stockage important : disponibilité et nombre de préparation important nettoyage après chaque manipulation

3 - 1 - 3 Critères de choix entre enceintes à confinement et hotte à flux d'air laminaire pour les risques 2 et 3 (suite)

3 - 1- 3 - 1 Comparaison des contraintes techniques (suite)

	Isolateur	Hotte à flux d'air laminaire
ergonomie	pas d'habillage contraignant - temps nécessaire pour revêtir la tenue : de l'ordre de 2 à 5 minutes par opérateur et par équipe bonne accessibilité amplitude des mouvements limitée	technique d'habillage particulière - temps nécessaire pour revêtir la tenue : de l'ordre de 10 à 15 minutes par opérateur et par équipe amplitude des mouvements limitée technicité mouvements restreints du personnel, sorties limitées
sécurité microbiologique et particulière	barrière physique entre médicament et manipulateur	respect strict de la gestuelle et des procédures d'utilisation et de décontamination
formation du personnel	oui plus courte que dans le cas du flux d'air laminaire	oui plus longue que dans le cas de l'isolateur
confort du manipulateur	risque de claustrophobie dans le cas des scaphandres et hémiscaphandres si personnel mal sélectionné allées et venues du personnel assez faciles, communication verbale aisée	sessions de travail limitées communication verbale par l'intermédiaire d'un interphone
manipulateur	au moins deux préparateurs (contrôle réciproque)	au moins deux préparateurs (contrôle réciproque)
rendement	limité par le volume de stockage de produits stérilisés	stock important

3 - 1 - 3 - 2 Comparaison des coûts des installations

Divers éléments permettent de procéder à une telle comparaison

Investissement type d'équipement du poste de travail : hotte à flux d'air laminaire ou enceinte close équipement annexes de type appareil de stérilisation de l'enceinte aménagement éventuel de la zone environnant le poste de travail suivant les indications du guide BPF
Maintenance changement périodique des préfiltres - périodicité à définir cas par cas changement périodique du ou des filtres HEPA - périodicité à définir cas par cas enveloppe des enceintes à confinement - parfois tous les 4 à 5 ans changement périodique du ou des hémi-scaphandre(s) - parfois tous les 2 ans changement périodique des manchettes
Energies énergies nécessaires au traitement d'air adapté aux postes de travail et à leur environnement durant les sessions de travail énergies nécessaires au traitement d'air adapté aux postes de travail et à leur environnement en dehors des sessions de travail
Consommables coiffes, gants, casques, surchausses, surchaussures ; nature des matériaux dans le respect du guide BPF produits pour nettoyages produits pour stérilisations
Temps personnel pour habillage nettoyages et décontaminations stérilisations
Validation des procédés coût fonction du type de poste de travail et d'environnement choisi coût de la validation initiale coût de la validation périodique

3 - 2 Centralisation des préparations

Les préparations dispersées dans plusieurs unités de soins présentent les inconvénients suivants :

- maîtrise difficile de cette activité par le pharmacien de l'établissement pour le niveau de risque 2 et plus particulièrement pour le niveau 3, c'est à dire un non respect des dispositions réglementaires en matière de préparations de médicaments.

- augmentation significative des coûts : aménagement de plusieurs locaux réservés à cette activité, achat et maintenance de plusieurs matériels identiques, formations de personnels, plusieurs dotations de produits, flacons de produits entamés non utilisables...

3 - 3 Signalisation commune à tous les types d'installation

Les locaux réservés à la manipulation doivent être clairement signalés par l'apposition d'une affiche.

Actuellement, le pictogramme utilisé dans la région est le C à trois branches. Se reporter au chapitre 7 pour plus de détails sur la sécurité.

MANIPULATION de PRODUITS TRÈS ACTIFS
ENTRÉE RÉGLEMENTÉE



IL EST INTERDIT DE FUMER, MANGER, BOIRE DANS CE LOCAL.

4 - SYSTEME DOCUMENTAIRE

Les documents sont un élément essentiel de gestion des risques. Les écrits clairs évitent les erreurs inhérentes aux communications verbales et permettent de retracer l'historique des produits préparés et administrés. Le système documentaire correspond à une mise à disposition de documents sur les produits, les posologies, les instructions écrites et validées de travail. Les spécifications, les formules, les instructions de fabrication, les procédures et les enregistrements couvrant les différentes opérations sont régulièrement mis à jour.

**Procédures écrites de travail
Gestion des prescriptions
Fiches de fabrication
et autres documents...**



Cette partie concerne essentiellement les établissements de santé.

4 - 1 Procédures écrites de travail

Elles décrivent l'organisation générale, les mesures de protection et de sécurité, les contrôles des prescriptions, les techniques de travail, les procédures de maintenance, la formation initiale et permanente du personnel.

Ces procédures sont :

- validées, facilement applicables,
- comprises de tous,
- adaptées au type d'installation des préparations.

BONNES PRATIQUES de PREPARATION	
Procédure référencée : n° version n°	date de mise en application :
objet PROCEDURE de PREPARATION des TRAITEMENTS de CHIMIOtherapie nombre total de pages	
rédigée par :	approuvée par le pharmacien :
date de fin de validité : (au maximum 1 an après la date de mise en application)	
texte relatif aux points suivants : tenue à revêtir, devenir de certains éléments de la tenue après manipulation tels que les gants matériel nécessaire différentes étapes de la fabrication documents à remplir	
destinataires : - - -	

A titre d'exemple, une liste non exhaustive de procédures opératoires standards est donnée ci-après.

Procédures pharmaceutiques générales de préparations des chimiothérapies

Les préparations magistrales s'intègrent dans un ensemble de prises en charges hospitalières. Les étapes en amont (prescriptions, planification) et en aval (livraison, retours des services) doivent être prises en compte pour assurer la nécessaire cohérence des activités thérapeutiques :

- organisation générale, fonctionnement de l'unité centralisée ou fonctionnent harmonisé des unités,
- support des prescriptions médicales,
- planification des fabrications,
- fabrication (règles générales),
- livraisons, étiquetage approprié du container de transport,
- retours des services,
- gestion des stocks, réassortiments

Procédures de fonctionnement spécifiques à la préparation sous hotte à flux d'air laminaire

accès, modalités de communication
flux personnes et matières, élimination des déchets
lavage des mains, technique d'habillage
régime des débits d'air : en activité, hors activité

Procédures de fonctionnement spécifiques à l'isotechnie

lavage des mains, hémiscaphandre ou manchettes (suivant le type de matériel)
stérilisations d'ambiance (suivant le type de matériel)
changement de gants
poubelles spécifiques

Procédures détaillées de fabrication

conditions générales de reconstitution et de dilution
dossier de préparation
suivi des reconstitutions
étiquetage

Contrôles

contrôle de qualité des préparations
contrôle d'environnement
maintenance et entretien des installations

Nettoyages

après préparations (locaux, plans de travail ou enceinte)
après maintenance
avant préparation (arrêts prolongés d'utilisation des installations, en cas d'anomalies, cas des plans de travail occasionnels du niveau de risque 1...)

Interventions en cas d'incident

Le rappel de la conduite à tenir apprise au cours de la formation est mis à disposition de façon permanente du personnel, dans des locaux répertoriés.

4 - 2 Gestion des prescription

Thesaurus des protocoles Ordonnances nominatives

4 - 2 - 1 Thesaurus des protocoles

La plupart des chimiothérapies anticancéreuses sont des protocoles associant plusieurs drogues complémentaires par leur mécanisme d'action, leur action phase ou cycle cellulaire dépendant. Les protocoles peuvent comporter un traitement d'induction, un traitement d'entretien puis un traitement de rechute.

Ces protocoles établis initialement de façon empirique par l'utilisation de quelques drogues actives par type de cancers, sont actuellement souvent des sujets d'études cliniques.

Pour une même pathologie divers protocoles peuvent être utilisés.

Un traitement de chimiothérapie comporte en général plusieurs cycles ou cures espacés d'intervalles ou intercures sans traitement, dont la durée est déterminée en fonction de la toxicité des différents anticancéreux et des cycles cellulaires.

Dans ces protocoles sont prescrites les différentes drogues anticancéreuses avec :

- ↘ posologie par m² ou par Kg par administration ou par jour,
- ↘ solvant et volume d'administration, contenant (poche, flacon, seringue, cassette),
- ↘ mode et voie d'administration,
- ↘ jours d'administration,
- ↘ chronologie d'administration des différents médicaments entre eux.

Les traitements associés y sont souvent présents (hyperhydratation, corticothérapie, antiémétiques, protecteurs).

Les examens cliniques et biologiques ainsi que la surveillance et des mises en garde d'utilisation peuvent aussi y figurer.

Ces protocoles sont classifiés par pathologie ou par organe afin d'être facilement retrouvés et sont regroupés sous forme d'un thesaurus.

Ils sont rédigés et validés par le médecin responsable de la pathologie concernée ; ils sont régulièrement remis à jour et réactualisés.

La gestion du thesaurus est confiée au pharmacien responsable de l'unité de reconstitution.

Ce thesaurus peut être manuscrit ou informatisé.

exemple de protocole à remplissage manuscrit

PROTOCOLE de CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE

N° MY06	Service : Oncologie
Pathologie : myelome	Médecin : Dr xxxx
Nom ou code du protocole : VAD	Intervalles intercures : 28 j
Nombre de cycles prévus	

MEDICAMENTS ADMINISTRÉS	DOSE en mg ou en U/m ² par ADMINISTRATION	MODE d'ADM.	SOLVANT et VOLUME d'ADMINISTRATION	NOMBRE d'ADM/J	JOURS d'ADMINISTRATION
Oncovin	0,4 mg DOSE TOTALE	IV 24 h	G 5% 50 ml seringue électrique	1	J1 à J4
Doxorubicine	9 mg/m ²	IV 24 h	G 5% 50 ml seringue électrique	1	J1 à J4
Soludecadron	20 mg DOSE TOTALE	IV 15 mn	G 5% 50 ml	2	J1 à J4
Soludecadron (cure 1 et 2)	20 mg DOSE TOTALE	Per os		2	J9 à J12 J17 à 20

COMMENTAIRES

- Traitements associés : Hyperhydratation, Traitement anti-émétique
SOLUDECADRON* Faire boire les ampoules injectables
- Examens biologiques : Hémogramme fois/semaine
- Surveillance clinique : Scope, Protocole diurèse
- Type de traitement :

Date : Validé par :

exemple de protocole informatisé

PROTOCOLE de CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE VE 02			
Pathologie	TUMEURS de la VESSIE	Service	Médecin
Protocole	CMV	CORAD	Dr xxxxxx
Type de traitement	Néoadjuvant	Nombre de cycles	Intercures : 21 J
Statut	en exploitation	Version : 1	Age mini Age maxi
Référence			

Ligne	Libellé DCI	Fab	Posologie	ADMINISTRATION	Jours	Cure
1	METHOTREXATE (METHOTREXATE)	0	30,00 mg/m ²	1 IV 10 mn NaCl 0,9 % 50,0 ml Poche PVC -----observations----- -Dél.	1, 8	1
2	VINBLASTINE (VELBE)	0	4,00 mg/m ²	1 IV 10 mn Glucose 5 % 50,0 ml Poche PVC -----observations----- -Dél.	1, 8	1
3	CISPLATINE (CISPLATINE)	0	100,00 mg/m ²	1 IV 2 h NaCl 0,9 % 500,0 ml Poche PVC	2	1

	LIBELLE	OBSERVATIONS
TRAITEMENT ASSOCIE	PROTOCOLE ANTI-EMETIQUE Préhydratation de G 5% Posthydratation de G 5%	PROTOCOLE NUMERO 4 COMITE du MEDICAMENT 500 ml en 2 h AVANT le CISPLATINE 1000 ml en 6 h APRES le cisplatine
EXAMEN	NFS Plaquettes Glycémie Créatinine Ionogramme sanguin	
SURVEILLANCE MEDICALE		

CH de XXXX - Protocoles de chimiothérapie

Edition du jj/mm/aa

Page VE02 1

Visa pharmacie

4 - 2 - 2 Prescriptions et ordonnances nominatives

La prescription doit être constituée d'une ordonnance nominative.

C'est un document type établi par la pharmacie en concertation avec les médecins prescripteurs. Elle est remplie par le prescripteur au niveau du service du soins.

La prescription peut se faire selon un protocole ou hors protocole.

Les éléments indispensables à la prescription sont :

a - Objet

L'ordonnance médicale est le document de base nécessaire à une dispensation pharmaceutique correcte.

Elle doit être individuelle et répondre à différents paramètres qui permettront :

- ↘ l'identification du prescripteur,
- ↘ l'identification du patient,
- ↘ l'identification du médicament,
- ↘ l'étude des interactions,
- ↘ l'exécution de la préparation,
- ↘ la gestion des médicaments.

b - Identification du prescripteur

- ↘ le nom du médecin,
- ↘ le service ou l'UF,
- ↘ la signature et la date.

c - Identification du patient

- ↘ le nom, prénom,
- ↘ le n° de sécurité sociale,
- ↘ le poids, la taille,
- ↘ la surface corporelle.

Les surfaces cutanées en fonction du poids et de la taille sont précisées par la Pharmacopée Française d'une part pour les nouveaux-nés et enfants - IV.5.4.5, et, d'autre part pour les enfants et adultes - IV.5.4.6.

d - Identification du médicament

- ↘ le nom commercial ou la Dénomination Commune Internationale DCI,
- ↘ la posologie journalière en mg, ou en UI/m² ou UI/Kg,
 - * dose par administration
 - * le rythme d'administration (horaires, nombre de prises et jours d'administration).
- ↘ le soluté de perfusion,
 - * nom et concentration
 - * volume
- ↘ le conditionnement (poche, flacon, seringue, cassette),
- ↘ la date et l'heure de début de traitement,
- ↘ la durée du traitement (jours d'administration).

4 - 2 - 3 Exemples de prescription

Ordonnance nominative manuscrite

[illegible]

Le support de prescription peut être informatisé. Cela demande la mise en place d'un réseau informatique entre les différents micro-ordinateurs des services cliniques et de la pharmacie.

La très grande majorité des prescriptions se fait par l'intermédiaire de protocoles qui ont tous été référencés par la pharmacie et validés par les médecins.

Les protocoles peuvent être modifiés au moment de la prescription par majoration ou minoration des doses normales. Toute modification doit être justifiée.

Le prescripteur saisit une prescription pour un patient. Pour cela :

- il identifie le patient par le nom, prénom, ou par le numéro d'hospitalisation,
- il saisit le poids et la taille, la surface corporelle est calculée,
- il choisit le protocole dans le fichier «Protocoles»,
- la prescription est alors automatiquement calculée,
- la possibilité de modifier les doses calculées existe,
- la prescription peut ensuite être mise en attente ou validée et transmise à l'unité de reconstitution

pour fabrication.

4 -3 Fiches de fabrication

Ces fiches de fabrication mentionnent des données minimales pour l'analyse pharmaceutique et le suivi par lot des produits utilisés. Elles sont remplies au fur et à mesure de la réalisation des étapes de préparation.

4 - 3 - 1 Caractéristiques

Chaque feuille de fabrication doit contenir l'identification du malade, du prescripteur, du service.

C'est un document individuel et nominatif, pour un patient donné dans un service donné ; il correspond à :

- ↘ un médicament,
- ↘ une dose donnée,
- ↘ un solvant choisi,
- ↘ un volume déterminé,
- ↘ un contenant déterminé,
- ↘ une administration déterminée.

4 - 3 - 2 Elements constitutifs

Sur la fiche de fabrication sont indiqués :

- ↘ les médicaments utilisés : nature, dosage, nombre de flacons et n° de lot,
- ↘ le solvant de reconstitution si nécessaire et le volume préconisé pour chaque flacon,
- ↘ le volume de médicament reconstitué à prélever (et la dose en mg ou en UI) par flacon,
- ↘ le solvant d'administration et le volume,
- ↘ le contenant désiré : poche, flacon, seringue, cassette,
- ↘ la concentration finale du produit administré,
- ↘ la durée de stabilité préconisée qui est en fonction de la concentration finale, du solvant d'administration choisi et du contenant,
- ↘ la date limite d'utilisation,
- ↘ les conditions particulières de conservation,
- ↘ le n° ordonnancier,
- ↘ la date de fabrication, le nom et la signature du préparateur responsable de la fabrication le nom et la signature du préparateur responsable du contrôle.

4 - 3 - 3 Exemple de fiche de fabrication à usage manuel

FICHE de FABRICATION								
PRESCRIPTION								
service			U F			date		
nom			prenom			solvant à administrer		
volume à administrer			heure d'administration			contenant		
RECONSTITUTION								
SPECIALITE	dosage mg	nb de fl	lot	vol dil	solv dil	conc mg/ml	stabilité	cond. conserv.
1								
2								
3								
4								
PRELEVEMENT								
SPECIALITE	VOLUME à PRELEVER		QUANTITE en MG		RESTE à CONSERVER			
1								
2								
3								
4								
TOTAL								
ADMINISTRATION								
SOLVANT		VOLUME en mg		LOT		CONTENANT		
CONSERVATION								
CONCENTRATION FINALE en mg/ml			DATE et HEURE LIMITE UTILISATION			CONDITION de CONSERVATION		
DATE & HEURE de FABRICATION		NOM		SIGNATURE		N° ORDONNANCIER		
DATE & HEURE de CONTROLE		NOM		SIGNATURE				

4 - 4 Autres documents

4 - 4 - 1 Planning de fabrication

a - C'est :

Le planning de fabrication est un document journalier qui :

- ↘ permet le regroupement des préparations de façon à utiliser au maximum les produits,
- ↘ sert de document de base pour la gestion des stocks,
- ↘ permet de suivre la gestion de la production.

Il peut être manuscrit ou informatisé.

CH de xxx

PLANIFICATION de l'ORGANISATION des FABRICATIONS VERSION XXX

DATE ADMINISTRATION

SERVICE	PATIENT	PRODUIT	DOSE	CONC mg/ml	STABILITE heure & jour	HEURE administration	DATE & HEURE FABRICATION	FIC

b - Eléments constitutifs

Il se fait au fur et à mesure que les prescriptions médicales sont transmises. L'enregistrement doit mentionner :

- ↘ le service demandeur ou l'UF,
- ↘ le nom du patient,
- ↘ le médicament,
- ↘ le dosage,
- ↘ la concentration,
- ↘ la durée de stabilité,
- ↘ les conditions de conservation,
- ↘ l'heure d'administration.

4 - 4 - 2 Ordonnancier

Il peut aussi être manuscrit ou informatisé. Il doit comporter les éléments suivants :

- ↘ date,
- ↘ numéro d'ordre,
- ↘ nom du patient et prénom,
- ↘ produit,
- ↘ dose,
- ↘ service.



CH de xxx

ORDONNANCIER

date	N° ordonnancier	médicaments	dose	nom du patient et prénom	service

4 - 4 - 3 Etiquettes

Toute préparation doit être étiquetée afin de permettre :

- ↘ l'identification du médicament,
- ↘ l'identification du patient auquel elle est destinée,
- ↘ les étiquettes sont manuscrites ou sorties par informatique.

Unite de reconstitution des Cytostatiques Service : Nom : Médicament : dose totale : solvant : date & heure d'administration : J : Date & heure limite d'utilisation : conditions de conservation : numéro d'ordonnancier :		Unite de reconstitution des Cytostatiques Service : Nom : Médicament : dose totale : solvant : date & heure d'administration : J : Date & heure limite d'utilisation : conditions de conservation : numéro d'ordonnancier :	
---	--	---	--

Un double étiquetage est réalisé : une étiquette est collée sur la préparation, l'autre sur le suremballage.

Les éléments indispensables sur l'étiquette sont :

- ↘ nom, prénom du patient,
- ↘ service ou l'UF,
- ↘ médicament,
- ↘ dose totale,
- ↘ numéros de lots,
- ↘ solvant et volume d'administration,
- ↘ jour et heure d'administration,
- ↘ date et heure limite d'utilisation,
- ↘ conditions de conservation,
- ↘ n° ordonnancier,
- ↘ date de fabrication.

5 - VALIDATION DES METHODES

La validation des méthodes employées pour des préparations faites de façon habituelle est nécessaire ; elle n'est pas envisageable pour des préparations ponctuelles. Toutefois, ces préparations doivent se dérouler dans un cadre et selon une méthodologie pré-établie, périodiquement réévaluée.

Les phases critiques sont périodiquement revalidées. Toute modification importante donne lieu à revalidation, pour vérifier qu'il n'est pas porté atteinte à la qualité des produits, à la sécurité des manipulateurs et de l'environnement.

Le protocole comporte classiquement trois étapes :

- à réception : locaux prêts à fonctionner, branchements fonctionnels mais sans l'équipement ni le personnel,
- au repos : équipement en place sans le personnel,
- en fonctionnement : équipement installé et fonctionnement avec le personnel, exécution du travail selon les modes opératoires provisoires.

Les résultats et les conclusions des programmes de validation sont consignés.

La conduite du programme peut être confiée à un prestataire de service, dans le cadre d'un contrat de sous-traitance prenant en compte le guide BPF.

5 - 1 Qualification d'installation(s)

C'est l'étape de réception. Elle s'effectue avec les différents fournisseurs pour vérifier la conformité aux exigences du cahier des charges par des essais de fonctionnement. A ce stade, les fournisseurs de matériels doivent donner toute la documentation technique relative à leurs prestations. La qualification de l'installation aboutit à un compte-rendu.

5 - 2 Qualification opérationnelle

Cette étape a pour but de vérifier les conditions de fonctionnement qui seront utilisées lors de la production et de s'assurer par des essais adaptés que l'installation fonctionne selon les critères définis et les spécifications pré-établies. Ces essais envisagent les situations les plus difficiles en terme de maîtrise de la qualité (arrêt prolongé de l'installation, sessions de travail très longues...).

Suivant le type d'installation et selon que l'organisation bénéficie ou non d'un traitement automatisé de données, sont notamment envisagés :

- l'étanchéité,
- le taux de renouvellement d'air,
- la laminarité des flux,
- le maintien des pressions relatives au niveau des postes de travail et dans les zones adjacentes pour éviter la dissémination des contaminants,
- la diffusion de l'agent stérilisant,
- le comptage particulaire,
- la qualification du stérilisateur d'enceinte,
- la gestion des mouvements des produits,
- le système informatique d'acquisition et de traitement des données,
- l'étalonnage des instruments de mesure,
- les procédures d'utilisation et de circulation des flux des personnes, des matières et des déchets.

La qualification opérationnelle donne lieu à un compte rendu qui sera archivé.

5 - 3 Validation de procede

Cette partie correspond à la validation de procédé définie dans le guide des BPF comme étant «l'établissement de la preuve, en conformité avec les principes de bonnes pratiques de fabrication, que la mise en oeuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure ou matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés».

Le protocole de validation comprend un nombre d'essais suffisant pour démontrer la reproductibilité et fournir une mesure de la variabilité entre essais successifs. Le programme de validation initiale est basé sur trois mises en oeuvre au moins de ce protocole.

Sont notamment l'objet de validation :

- les procédures écrites,
- la stérilisation de l'enceinte de manipulation,
- les conditions de travail aseptique,
- les nettoyages et les décontaminations,
- les grilles de calcul,
- les méthodes de prélèvement des quantités nécessaires aux préparations.

Lorsque des données sont gérées par un système automatisé, la validation du ou des logiciels est à intégrer dans le programme.

Tout comme lors de la qualification opérationnelle, les situations extrêmes sont soumises à validation.

A l'issue du programme de validation, un compte rendu est rédigé et archivé.

6 - GESTION DES PREPARATIONS

Les opérations suivent les instructions et procédures écrites.

Avant de commencer une session de travail, il convient de s'assurer de la propreté et de l'éventuelle stérilité du poste de travail, si ce niveau-ci de qualité est exigé.

6 - 1 Circuit

Collecte des prescriptions
Contrôle de la conformité
Transmission à l'unité de préparation
Création des dossiers de préparation par patient
Transmission des préparations au(x) service(s)

6 - 1 - 1 Collecte des prescriptions

Les ordonnances sont rédigées si possible la semaine précédant l'hospitalisation. Elles sont transmises physiquement ou informatiquement à la pharmacie par le service clinique.

La prescription est faite en double exemplaire :

- ↘ 1 pour l'unité de reconstitution qui exécutera la préparation (qui la garde),
- ↘ 1 pour le service de soins.

Une prescription est rédigée au maximum pour une période de 7 jours ; pour une chimiothérapie d'une durée supérieure, une 2^e prescription sera rédigée.

La prescription peut être manuscrite ou informatisée.

6 - 1 - 2 Contrôle de la conformité

Dans les établissements de santé, le pharmacien vérifie que l'auteur de la prescription remplit les conditions définies par les règles internes - règles prises en application des recommandations émises par le Comité Technique Régional de Cancérologie.

Il s'assure que tous les renseignements demandés (vus au niveau de la prescription) sont bien indiqués. Tout renseignement incomplet ou anomalie fait l'objet d'une vérification par un entretien téléphonique avec le médecin et d'une rectification ou d'un complément par écrit.

Cette étape comporte également la vérification de conformité aux tables de posologie de la Pharmacopée ou sinon aux indications de l'autorisation de mise sur le marché. Tout écart doit amener le pharmacien à se mettre en relation avec le prescripteur. Si le médecin confirme un dépassement de dose, il devra indiquer la mention « je dis : telle dose ». Pour cette étape de contrôle, le pharmacien contrôle la surface corporelle du patient. Les doses à administrer sont vérifiées par rapport aux données physiologiques du patient et par rapport aux doses préconisées dans le protocole ou par rapport aux doses usuelles répertoriées dans les fiches cytostatiques.

Le contrôle de l'ordonnance est validé par la signature du pharmacien.

6 - 1 - 3 Transmission de l'ordonnance validée à l'unité de reconstitution

Lors de l'hospitalisation après contrôle des paramètres biologiques, la validation de la prescription est faxée ou transmise informatiquement par le service clinique à l'unité de reconstitution.

La fabrication ne peut être débutée qu'après réception de cette validation.

6 - 1 - 4 Création des dossiers

L'organisateur du travail relève les prescriptions arrivées par le fax ou par informatique le matin et au cours de la journée.

Toute nouvelle prescription fait l'objet de la création d'un dossier patient. Ce dossier comporte la prescription initiale et les fiches de fabrication correspondantes.

Les préparations effectuées sont cochées au jour le jour sur la prescription (n° d'ordonnancier).

Au niveau des dossiers patients, en raison de la toxicité cumulative de certains anticancéreux, les doses prescrites de ces anticancéreux sont comptabilisées.

Les dossiers sont classés par service, par ordre alphabétique.

Le traitement terminé, le dossier est archivé.

6 - 1 - 5 Transmission des préparations aux services

Les préparations sont acheminées avec un bon de livraison, dans des containers fermés, étiquetés.

6 - 2 Arrêt ou modifications de traitement

Toute modification ou arrêt de traitement doit être signalé immédiatement à l'unité de reconstitution. Cela évite :

- ↘ de livrer un médicament qui ne correspond plus aux besoins réels,
- ↘ de perdre sur le plan économique des médicaments et matériels,
- ↘ de surcharger le travail des préparateurs en pharmacie.

6 - 2 - 1 Arrêt de traitement

La notification verbale d'un arrêt de traitement est confirmée par écrit. Il suffit de noter sur la prescription médicale :

- ↘ le nom de la personne donnant l'ordre,
- ↘ la date et l'heure de l'ordre.

6 - 2 - 2 Modification de traitement

Une nouvelle prescription médicale écrite ou informatique est nécessaire.

6 - 3 Préparations proprement dites

A partir de la prescription, vont être rédigées des feuilles de fabrication, une par produit prescrit et par administration. La fiche de fabrication est le document de base qui retrace l'historique d'une préparation. Cette fiche de fabrication peut être manuscrite ou informatisée.

Afin de garantir la stérilité des préparations, il convient :

- de gérer de façon stricte les reliquats au cours d'une même session de travail
- de préparer dans un délai aussi rapproché que possible du moment de l'administration au patient. Ce délai est étudié lors du programme de validation, pour déterminer un délai compatible entre la gestion des préparations et la garantie de la stérilité.

La sortie des produits (cytostatiques, solvants, contenants et matériels) sur le plateau est réalisée par un des préparateurs.

La fabrication, l'étiquetage et l'emballage sont ensuite réalisés par le deuxième membre de l'équipe qui signe sa fabrication.

Un contrôle est ensuite effectué par un préparateur différent de celui ayant réalisé la fabrication. Il porte sur la concordance entre les produits utilisés et la prescription, par contrôle des flacons utilisés, de la limpidité de la solution et par une estimation grossière du volume, une vérification de l'étiquetage.

Le contrôle est validé par sa signature de la fiche de fabrication.

Les éventuelles déviations aux procédés standards sont enregistrées sur les documents de suivi des préparations.

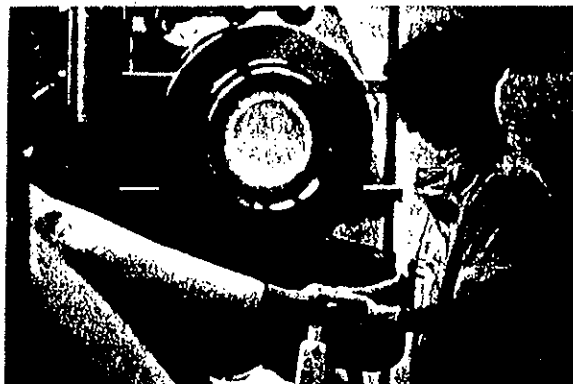
Après contrôle, les flacons sont jetés et le produit est libéré.

La préparation est ensuite rangée sur les étagères ou dans le réfrigérateur selon les conditions de conservation, en attente de livraison au service concerné.

Le double de la fiche de fabrication est rangé dans l'organisateur jusqu'à livraison de la préparation, puis agrafé à celle-ci.

Après sortie de stock, la fiche de fabrication est rangée dans le dossier patient avec l'ordonnance correspondante où est noté le numéro d'ordonnancier.

A la fin de la session des préparations, le nettoyage avec la décontamination chimique et biologique des surfaces est réalisé.



6 - 4 Contrôle de qualité des préparations

Dans les établissements de santé, divers contrôles essentiels à la sécurité des patients seront menés.

6 - 4 - 1 Double contrôle des opérations faites
Pour chaque préparation.

6 - 4 - 2 Double contrôle des calculs
Pour chaque préparation.

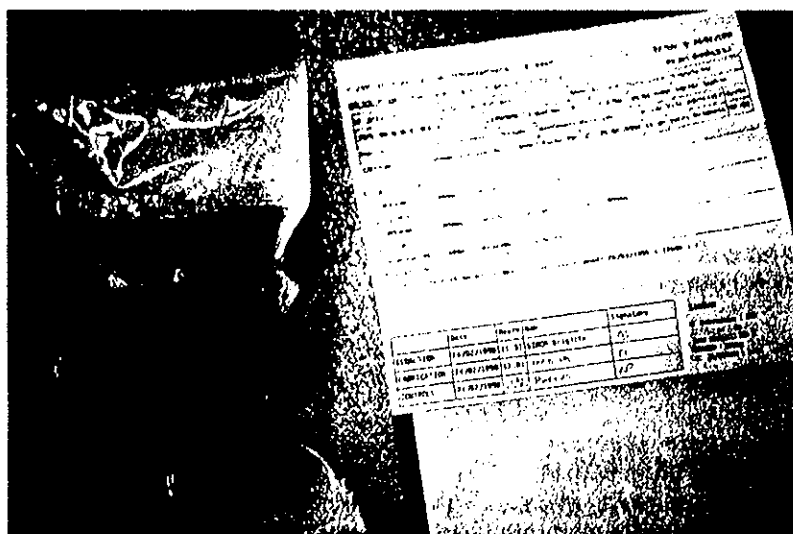
6 - 4 - 3 Contrôle analytique

Il permet de vérifier la concordance entre quantité prélevée et quantité réellement présente dans la préparation. Ce contrôle est effectué périodiquement.

6 - 4 - 4 Contrôle de stérilité

L'état stérile des produits injectés est obligatoire. Les modalités de conduite des opérations de préparations et de leurs contrôles de qualité sont spécifiées, par procédé, par la Pharmacopée. Parmi ceux-ci, figure la vérification des conditions aseptiques par simulation avec des milieux de croissance microbienne. Il s'avère que ce type d'essai est rarement mis en oeuvre dans les établissements de soins.

Dans ces conditions, l'essai de stérilité revêt une importance toute particulière.



Fiche de préparation et d'étiquetage.

7 - SECURITE

Les mesures de sécurité sont à prendre dans trois domaines :

- pour le personnel manipulant les médicaments anticancéreux,
- pour le malade,
- pour l'environnement.

Diverses situations sont prévues afin de mettre en place les mesures préventives et correctives.

Ces dispositions sont écrites sous forme de procédures. Celles-ci sont :

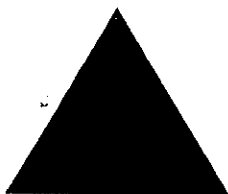
- expliquées aux personnes concernées dont le personnel de maintenance,
- mises à disposition de ces mêmes personnes,
- régulièrement mises à jour.

7 - 1 Signalisation

L'arrêté du 4 novembre 1993 (JO du 17 décembre 1993) transpose en droit français la directive 92/58/CEE du Conseil des Communautés Européennes du 24 juin 1992 et impose de nouvelles règles et de nouveaux modèles concernant la signalétique de sécurité sur les lieux de travail. Entré en vigueur au 1^{er} janvier 1994 pour les nouveaux lieux de travail ou les nouveaux aménagements de travail, il s'applique au 1^{er} janvier 1996 pour les lieux déjà existants.

La norme NF X 08-003 précise les couleurs de sécurité, ainsi que la forme et la présentation des signaux de sécurité à utiliser en vue de prévenir les accidents et les risques d'atteinte à la santé.

Au 31 juillet 1998, ni le pictogramme représentant un crabe, ni le C avec trois branches ne sont encore homologués. Le pictogramme triangulaire de danger à tête de mort à l'entrée des pièces où s'effectuent des reconstitutions de produits cytostatiques reste le seul réglementaire.



Il en est de même pour les containers de transports dans les zones de circulation de l'établissement. Les pictogrammes sont rectangulaires. Pour des raisons psychologiques, il est compréhensible que certains établissements aient apposé les autres pictogrammes mentionnés. Toutefois, ces autres symboles ne doivent pas entraîner une atténuation de la vigilance des personnels.

7 - 2 Procédures de sécurité du personnel

Parmi les procédures essentielles, figurent celles-ci :

- conduite à tenir en cas de projection cutanée,
- conduite à tenir en cas de projection oculaire,
- conduite à tenir en cas de contact avec les gants,
- conduite à tenir en cas de piqûre,
- suivi médical du personnel manipulant les cytostatiques.

7 - 2 - 1 Conduite à tenir en cas de projection cutanée

- lavage abondant à l'eau froide puis au savon doux,
- rinçage abondant pendant au moins 15 minutes,
- si sensation de brûlure, utiliser une pommade adoucissante non pénétrante type Cold Cream ; s'il y a irritation consulter un médecin,
- déclaration d'accident de travail et consultation de la médecine du travail,
- remplir le registre interne des incidents liés à la manipulation des anticancéreux.

Il est facile d'éviter ces projections cutanées par le respect des mesures d'habillement.

7 - 2 - 2 Conduite à tenir en cas de projection oculaire

- laver à grande eau (sous un robinet sans pression) oeil maintenu ouvert pendant 15 minutes,
- irriguer avec du sérum physiologique ou avec une solution ophtalmique de rinçage oculaire type Dacryoserum,
- déclaration d'accident de travail et consultation de la médecine du travail,
- en cas de projection sur les lunettes, nettoyer celles-ci abondamment à l'aide d'un détergent, puis procéder à un lavage abondant,
- remplir le registre interne des incidents liés à la manipulation des anticancéreux.

Le port de lunettes de protection enveloppantes évite ces incidents.

7 - 2 - 3 Conduite à tenir en cas de contact avec les gants

Changer immédiatement les gants.

Pour mémoire, il faut retirer les gants après 30 minutes de préparation ou d'administration de cytostatiques de manière systématique.

Les gants en latex, si possible double épaisseur, doivent être utilisés pour la manipulation des médicaments cytostatiques.

7 - 2 - 4 Conduite à tenir en cas de piqûre

- enlever les gants,
- rincer à grande eau plusieurs minutes,
- se laver avec un savon doux,
- rincer et aseptiser la plaie,
- si une grande quantité de produit est injectée, il faut soutirer le maximum de produit et traiter comme pour une extravasation (cf tableau relatif à l'inactivation des cytostatiques sur les surfaces inertes en cas d'incident),
- déclaration d'accident de travail et consultation à la médecine du travail,
- remplir le registre interne des incidents liés à la manipulation des anticancéreux.

7 - 2 - 5 suivi médical du personnel manipulant les cytostatiques

Aucune réglementation spécifique au moment de la rédaction de cette recommandation n'a été repérée.

Différentes possibilités :

- examen clinique régulier,
- surveillance hématologique,
- recherche et dosage urinaires des médicaments et de leurs métabolites,
- test de mutagénicité des urines,
- test de recherche d'atteintes chromosomiques sur lymphocytes circulants.

En routine, on observe la réalisation d'examens tels que : examen clinique, radiographie pulmonaire, examen biologique de la formule sanguine et du nombre de plaquettes.

Sont exceptionnellement réalisés : le pouvoir mutagène des urines, le test d'échange des chromatides soeurs, le test d'allergie (latex, acide peracétique...).

A l'embauche puis suivant une périodicité définie par la médecine du travail et selon l'activité, sont à effectuer :

- un examen clinique,
- un bilan sanguin : NFS - plaquettes - réticulocytes - créatinine - TGO - TGP,
- un bilan urinaire : hématurie - culot urinaire.

Différents registres doivent être tenus :

- registre de la médecine du travail liés aux incidents de manipulation des cytostatiques : confidentiel - noms des cytostatiques - date et résultats des examens,
- registre des incidents interne au service manipulant des cytostatiques : date et heure - nom de la personne concernée - nature de l'incident (produit, matériel - mesures prises - actions correctives à mettre en place).

7 - 3 Procédures de sécurité du malade

De façon très limitative, ne sont envisagés ici que celles nécessitant la compétence du ou des pharmaciens :



- conduite à tenir en cas d'extravasation : procédure générale, mesures spécifiques, trousse d'urgence,
- liste des antidotes.

7 - 3 - 1 Conduite à tenir en cas d'extravasation

Extravasation : passage d'un médicament suivi de son dépôt intratissulaire au niveau du site d'injection intraveineuse ou sous-cutanée.

Procédure générale

- 1 - Arrêter immédiatement l'administration du médicament, conserver le dispositif d'injection en place.
- 2 - Aspirer les résidus de médicament et de sang (3 à 5 ml) à l'aide de l'aiguille laissée sur place.
- 3 - Injecter par l'aiguille 5 à 10 ml. de NaCl 0,9% afin de diluer le médicament.
- 4 - Aspirer le maximum de liquide à l'aide d'une aiguille courte par ponction sous-cutanée en différents points.
- 5 - délimiter les contours du territoire extravasé par un crayon dermographique indélébile
- 6 - Prévenir immédiatement le médecin et noter sur le dossier du malade tous les paramètres importants : médicament, concentration, volume extravasé estimé, territoire...
- 7 - Envisager l'administration d'antidote (s'il existe) par voie sous-cutanée en différents points (4 à 5) autour de la lésion. (Cf la liste des antidotes au § 7-3- procédures de sécurité des malades).
- 8 - En l'absence de mesures spécifiques (cf. Mesures spécifiques au § 7-3- procédures de sécurité des malades), retirer le dispositif d'injection.
- 9 - Surrélever le bras (au dessus du cœur) : une nuit pour un patient hospitalisé, deux jours pour un patient ambulatoire.
- 10 - Appliquer toutes les 2 heures sur la zone extravasée une pommade calmante : Betneval* pommade 0,1%, Hémoclar*, Cold Cream...
- 11 - Surveiller l'apparition d'une induration, d'une inflammation ou d'une nécrose à 24 heures, 48 heures puis chaque semaine pendant 6 semaines.
- 12 - Au premier signe de nécrose, une chirurgie plastique avec exérèse large et greffe de peau doit être envisagée.

Mesures Spécifiques :

Daunorubicine - doxorubicine - épirubicine - pirarubicine - zorubicine

Ces mesures sont mises en oeuvre successivement

- instiller de la dexaméthasone ou bétaméthasone 4mg/ml : 1 ml,
- par voie IV : hydrocortisone 100 mg/ml : 1 à 2 ml par l'intermédiaire du dispositif d'injection et/ou localement par voie SC ou intradermique tout autour de la lésion (en «pomme d'arrosoir»),
- application locale de DMSO : 15 ml sur une compresse maintenue en place 15 minutes à renouveler toutes les 4 à 6 heures pendant 48 heures,
- application de pansements froids.

Vincristine - vinblastine

Ces mesures sont mises en oeuvre successivement

- insister sur l'instillation de NaCl 0,9% pour diluer le médicament,
- au point 8 du protocole général : Hyaluronidase 250 UI/ml : 1 ml par voie SC tout autour de la lésion (5 à 6 injections en «pomme d'arrosoir»),
- application de pansements chauds.

Actinomycine - chlorméthine - mitomycine

- au point 8 du protocole général administration de 4 ml de sodium 0,17M. (4 ml. de thiosulfate de sodium à 10% + 6 ml d'eau pour préparation injectable) par voie IV par l'intermédiaire du dispositif d'injection et/ou localement par voie SC ou intradermique tout autour de la lésion (en «pomme d'arrosoir»),
- application de pansements froids.

Plicamycine

- édétate de sodium (tétracémate disodique) 50 mg/ml : 3 ml par voie IV lente par le dispositif d'injection et/ou localement par voie SC ou intradermique tout autour de la lésion (en «pomme d'arrosoir»).

- application de pansements froids.

Trousse d'urgence :

Une trousse est à mettre à la disposition de chaque service administrant des chimiothérapies anticancéreuses. Sa composition standard est :

Thiosulfate de sodium 10% 10 ml	2 ampoules
Hyaluronidase 250 U/ml	2 ampoules
Celestène ou Soludécadron 4 mg.	2 ampoules
EPPI 10 ml.	2 ampoules
NaCl 0,9% 10 ml.	5 ampoules
DMSO	100 ml.
Aiguilles 16 5/10° (orange)	10 unités
Aiguilles 40 9/10° (marron)	10 unités
Seringues UU 1, 2, 5, 10 ml.	3 de chaque

7 - 3 - 2 Liste des antidotes

ACTINOMYCINE D Cosmegen-Lyovac®	- Glace - Thiosulfate de Na 10% 4 ml + eau pour préparation injectable 6ml
DAUNORUBICINE Cerubidine®	- Glace - Hydrocortisone 25 mg
DOXORUBICINE Adriblastine® Doxorubicine®	- Glace - Hydrocortisone 25 mg ou - Bicarbonate de Na 8,4% 4 ml
MECHLORETHAMINE Caryolysine®	- Glace - Thiosulfate de Na 10% 4 ml + EPPI 6ml
METHOTREXATE Methotrexate® Ledertrexate®	- Ac. folinique
MITOMYCINE C Ametycine®	- Glace - Thiosulfate de Na 10% 4 ml + EPPI 6ml - Doses massives de vitamine C., B ₂ , et surtout B ₆ limitant la toxicité hématologique
PROCARBAZINE Natulan®	- Ac. folinique (limite les effets secondaires)
VINBLASTINE Vinblastine® Velbe®	- Compresse chaude - Hyaluronidase 250 U/ml 1 ml SC tout autour de la lésion (5 à 6 inj.«en pomme d'arrosoir»)
VINCRIStINE Oncovin® Vincristine®	- Compresse chaude - Hyaluronidase 250 U/ml 1 ml SC tout autour de la lésion (5 à 6 inj.«en pomme d'arrosoir»)

7 - 4 Procédures de sécurité de l'environnement

Des gestes mal conduits peuvent nuire à la qualité de l'environnement des personnes et porter ainsi atteinte à leur santé. Une attention particulière est portée sur les points suivants :

- élimination des déchets,
- destruction des périmés,
- inactivation des anticancéreux injectables sur des surfaces inertes,
- conduite à tenir en cas de bris de flacon ou d'écrasement de comprimés ou de gélules,
- conduite à tenir en cas de réception de cartons contenant des flacons endommagés,
- durée pendant laquelle la protection du personnel et du malade est nécessaire vis-à-vis des excréta.

7 - 4 - 1 Elimination des déchets

Qu'élimine-t-on ?



- le matériel nécessaire à la reconstitution des médicaments anticancéreux, champs, gants, compresses...
- les flacons de médicaments anticancéreux (plus ou moins remplis) avec les ampoules de solvant,
- les flacons, les poches et les tubulures de perfusion après usage,
- les seringues ou corps de pompe et tout autre matériel ayant servi à leur administration,
- les excréta divers (urine, selles, vomissures) émis lors des quelques jours suivant l'administration du produit, actuellement difficilement réalisable, cf. 7 - 4 - 6 Durée pendant laquelle la protection du personnel et du malade est nécessaire vis-à-vis des excréta.

Comment l'élimine-t-on ?

L'incinération supérieure à 1200°C est efficace pour cette catégorie de déchets. Ceux-ci doivent être déposés dans une poubelle à incinérer (en carton renforcé + plastique) réservée à cet effet. Inscrire sur la poubelle «Produits hautement réactifs à incinérer».

La localisation de cette poubelle doit être connue du personnel concerné ; l'accès est restreint à ces seules personnes.

La durée de stockage de cette poubelle ne doit pas excéder 24 h.

Le comité technique de Cancérologie constate que l'élimination des excréta divers ne fait pas actuellement l'objet d'un traitement spécifique ; les urines sont éliminées par les égouts...

7 - 4 - 2 Destruction des produits périmés

- envisager avec le laboratoire fabricant ou distributeur la meilleure méthode de destruction ou, mieux, la reprise des médicaments périmés pour destruction,
- sinon, déposer les produits dans des poubelles à incinérer,
- faire incinérer dans des fours homologués à une température supérieure à 1200°C en raison des risques de résidus volatils carcinogènes.

7 - 4 - 3 : les produits sont considérés comme inactifs et sont jetés en cas d'incident
Méthodes de destruction : 1 - 100°C pendant 24 h

Anticancéreux injectables (DCI) Inactivation chimique

Bléomycine	Eau de Javel 48° pendant 24 h. (1)
Carboplatine	Eau en grande quantité (1)
Carmustine	bicarbonate de sodium 8.4% pendant 48 h (1)
Chlorméthine	Soude 4.2%
Cisplatine	Eau en grande quantité
Cyclophosphamide	Eau de Javel 24° 24 h (1)
Cytarabine	Ac. chlorhydrique pH 2 pendant 24 h (1)
Dacarbazine	Ac. sulfurique 10% pendant 24 h (1)
Daunorubicine	Eau de Javel 48° 24 h (1)
Docetaxel	NR
Doxorubicine	Eau de Javel 48° 24 h ou jusqu'à décoloration (1)
Epirubicine	Eau de Javel 48° 24 h (1)
Etoposide	Eau de Javel 48° 24 h (1)
Fludarabine	pas d'inactivation nécessaire
Fluoro-uracile	Eau de Javel 48° 24 h (1)
Gemcitabine	Détergent - ne pas utiliser d'eau de Javel (recommandation fabricant)
Ifosfamide	Hydrolyse acide, addition de thiosulfate de sodium puis hydrolyse alcaline (2)
Interferon	Eau en grande quantité (1)
Melphalan	Thiosulfate de sodium 5% dans solution de soude 24 h (1)
Méthotrexate	Oxydation par KMnO4 en milieu sulfurique (3)
Mitomycine	Eau de Javel 24° 24 h (5)
Mitoxantrone	Eau de Javel 48° 24 h (1)
Paclitaxel	NR
Pirarubicine	Eau de Javel 48° 24 h (3)
Plicamycine	Eau de Javel 48° 24 h (4)
Pentostatine	Eau de Javel 24° 24 h (3)
Procarbazine	Eau de Javel 48° 12 h (2)
Téniposide	Soude (4)
Thiotepa	Eau bouillante en grande quantité (1)
Vinblastine	Eau de Javel 24° 24 h (5)
Vincristine	Eau de Javel 24° 24 h (5)
Vindésine	Eau de Javel 48° 24 h (1)
Vinorelbine	Eau de Javel 48° 24 h (4)

(1) Allwood M, Wright P *The cytotoxics Handbook*. 2nd ed. Oxford : Radcliff Medical Press Ltd, 1993 : 147-304.

(2) Castegnaro M, Adams J, Armour MA, Barek J et al *Laboratory decontamination and destruction of carcinogens in laboratory wastes : some antineoplastic agents*. Lyon, CIRC/IARC, IARC Scientific Publications, International Agency for Research on Cancer, 73, 163 p. Oxford University Press, Fairlane, (NJ), 1985.

(3) Crauste-Manciet S, Faure P, Madelaine I, Sauhnier JL. *Anticancéreux : utilisation pratique*. Dossier du CNIMH, 1994, 1994, 15, 2-3 : 57-157.

(4) Magnam J. L'élimination des anticancéreux injectables. *Lettre QS Oncologie*, 1991, 88 : 1-6.

(5) Trissel LA. *Handbook on Injectable Drugs*, 7^e ed Houston : American Society of Hospital Pharmacists, 1992.

7 - 4 - 4 Conduite à tenir en cas de bris de flacon ou d'écrasement

Pour les comprimés ou les gélules

- isoler la zone contaminée,
- préparer le matériel adapté : blouse, gants latex, masque, matériel absorbant, balai revêtu de tissu d'essuyage ou de lavage face absorbante au sol et imperméable sur le balai, sacs ou conteneurs épais,
- mettre 1 blouse à manches longues, 2 paires de gants latex et 1 masque de chirurgien avec armature.

Pour les solides :

- si c'est une poudre, la couvrir de papier absorbant humidifié,
- ramasser les particules de verre,
- mettre l'ensemble dans un double sac non transversable pour éliminer par incinération,
- avec le balai, nettoyer le sol à l'aide d'un détergent puis inactiver le cytostatique avec un produit adapté (cf 7 - 4 - 2 destruction des produits périmés),
- jeter le tissu absorbant et les gants dans la poubelle pour incinération.

Pour les liquides :

- couvrir d'un produit absorbant (matériel absorbant : l'ouate de cellulose, les pansements absorbants répondent parfaitement à ce besoin),
- ramasser les particules de verre et le liquide absorbé,
- mettre l'ensemble dans un double sac non transversable pour éliminer par incinération,
- avec le balai, nettoyer le sol à l'aide d'un détergent puis inactiver le cytostatique avec un produit adapté (cf 7 - 4 - 3 Inactivation des anticancéreux injectables sur les surfaces inertes en cas d'incident),
- jeter le tissu absorbant et les gants dans la poubelle pour incinération,
- nettoyer le balai à grande eau.

7 - 4 - 5 Conduite à tenir en cas de réception de cartons contenant des flacons endommagés

- isoler le(s) carton(s) suspect(s),
- mettre 2 paires de gants latex et 1 masque chirurgical avec armature, se protéger les avant-bras (blouse à manches longues et à poignets serrés si possible),
- placer les récipients cassés dans des conteneurs épais qui seront ensuite incinérés,
- vérifier l'intégrité des autres flacons et nettoyer les flacons indemnes,
- étiqueter par exemple sur le conteneur : **"Produits très actifs à incinérer"**,
- se débarrasser des gants et masques dans le conteneur,
- se laver les mains à l'eau savonneuse à 2 reprises et rincer abondamment,
- avertir le fabricant et/ou le transporteur.

7 - 4 - 6 Durée pendant laquelle la protection du personnel et du malade est nécessaire vis-à-vis des excréta

Dénomination commune internationale	Durée		Remarques
	URINES	SELLES	
Aclarubicine	6 jours	7 jours	Excrétion biliaire - attention aux vomissures retrouvées dans la salive per os: attention aux vomissures
Altrétamine	3 jours	0	
Bisantrène	_____	7 jours	
Bléomycine	3 jours		
Busulfan	12/24 H	inutile	per os: attention aux vomissures
Carboplatine	1-3 jours	-	
Carmustine	4 jours	-	
Chlorméline	1 jour	1 jour	
Chlorambucil	2 jours	-	attention aux vomissures présence dans salive et sueur attention aux vomissures, présence dans salive et sueur
Cistapline	7 jours	-	
Cyclophosphamide	4 jours	7 jours	
Cytarabine	24 heures		
Dactinomycine	5 jours	8 jours	élimination biliaire (40%), attention aux vomissures élimination biliaire (50 %), attention aux vomissures
Dacarbazine	2 jours	-	
Daunorubicine	2-6 jours	7 jours	
Doxorubicine	6 jours	7 jours	
Elliptinium	7 jours	7 jours	élimination biliaire - attention aux vomissures
Epirubicine	6-7 jours	5-7 jours	
Etoposide	4 jours	7 jours	
Fluoro-uracile	1-2 jours	1 jour	
Fotémustine	2 jours	2 jours	per os: attention aux vomissures
Hydroxyurée	2 jours	-	per os: attention aux vomissures
Ifosfamide	2-4 jours	7 jours	per os : attention aux vomissures
Lomustine	4 jours	-	
Melphalan	2 jours	6-7 jours	

extrait de Médicaments anticancéreux - MC Husson, A Becker : 1995 : p 1257-1258

Dénomination commune internationale	Durée		Remarques
	URINE	SELLES	
Mercaptopurine	2 jours	5 jours	per os : attention aux vomissements
Mitomycine	3 jours	7 jours	
Méthotrexate	3 jours	7 jours	per os : attention aux vomissements, présence dans la salive
Mitoxantrone	6 jours	7 jours	élimination biliaire, attention aux vomissements
Pentostatine	60 heures	0	
Pirarubicine	3 jours	6 jours	coloration des urines en bleu vert
Procarbazine	2 jours	-	excrétion biliaire - attention aux vomissements
Streptozocine	3 jours	-	
Téniposide	4 jours	7 jours	élimination biliaire (10 %) attention aux vomissements
Thioguanine	5 jours	5 jours	attention aux vomissements
Thiotépa	IV : 3 à 4 jours per os : 1 jour 4 jours	-	
Vinblastine	4 jours	7 jours	élimination biliaire- attention aux vomissements- précautions prolongées au-delà de 7 jours pour selles en cas de constipation induite par le médicament
Vincristine	4 jours	7-10 jours	élimination biliaire (80 %) attention aux vomissements- précautions prolongées au-delà de 7 jours pour selles en cas de constipation induite par le médicament
Vindésine		5 jours	attention aux vomissements
Vinorelbine		7 jours	Excrétion biliaire intense - attention aux vomissements
Zorubicine	6 jours	7 jours	Excrétion biliaire intense -attention aux vomissements

extrait de Médicaments anticancéreux - MC Husson, A Becker : 1995 : p 1257-1258

8 - LISTE DES DOCUMENTS EN REFERENCE

8 - 1 TEXTES et DOCUMENTS SPECIFIQUES

X Circulaire n° 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anti-cancéreux en milieu hospitalier.
(Bulletin officiel du Ministère des Affaires Sociales n° 87.12.)

X Circulaire DGS/OB n° 381 du 2 mars 1990 relative à la formation continue des infirmières participant aux chimiothérapies anticancéreuses.
(Bulletin officiel du Ministère de la Solidarité, de la Santé et de la Protection Sociale n° 90/10.)

X Circulaire DGS/SQ2/DH/98/213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés.

«Risques liés à la manipulation des produits mutagènes et génotoxiques» Rapport de la Commission Nationale des Cancers.
(Bulletin officiel du Ministère de la Solidarité, de la Santé et de la Protection Sociale n° 89.9 bis.)

«Anticancéreux : utilisation pratique.»
(Dossier du C.N.I.M.H. 1994, Tome XV, 2-3.)

«Médicaments anticancéreux» - de la préparation à l'administration.
Editions Médicales internationales.

Recommandations de la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer - Bulletin du cancer, vol 2, suppl 4-1995.

8 - 2 TEXTES et DOCUMENTS GENERAUX

Pharmacopée européenne 3^e édition - 5.1.1 Méthodes de préparation des produits stériles, préparations parentérales 1997, 0520.

Pharmacopée française X^e édition, Posologie.

Arrêté du 9 août 1991 portant application de l'article R 5203 du code de la santé publique dans les établissements mentionnés à l'article L 577 du même code.

Décret n° 93-221 du 16 février 1993 relatif aux règles professionnelles des infirmiers et infirmières.

Décret n° 93-345 du 15 mars 1993 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier.

Nomenclature générale des actes professionnels, soins infirmiers, chapitre II - Soins spécialisés et sa circulaire d'application du 11 avril 1989 sur les traitements de carcinologie - circ. direction de la sécurité sociale et direction générale de la santé.

Décret n° 92-1102 du 2 octobre 1992 relatif aux conditions techniques de fonctionnement auxquelles doivent satisfaire les structures de soins alternatives à l'hospitalisation mentionnées à l'article L 712-2 du code de la santé publique en application de l'article L 712-9 (3°) de ce même code.

Articles L 230-3 à 231-12 du code du travail (hygiène et sécurité).

«Bonnes Pratiques de Fabrication», Arrêté du 10 juin 1995, modifié par l'arrêté du 18 décembre 1997 - BO n° 98/5 bis.

Norme NF X 08-003 Symboles graphiques et pictogrammes - Couleurs et signaux de sécurité.

Norme NF X 44-100 technologies des salles propres- conception, construction et fonctionnement des salles propres et des dispositifs à air propre.

Norme NF X 44-101 Définition et classification de la propreté particulière de l'air et d'autres gaz.

Norme NF X 44-102 Enceintes à empoussièrement contrôlé.

Norme NF X 44-201 Poste de sécurité micro-biologique.

Norme pr NF EN ISO 14644-1 Salles propres et environnements contrôlés apparentés : classification des particules en suspension dans l'air.

Norme pr NF EN ISO 14644-2 Salles propres. Prescriptions pour le contrôle afin de prouver la conformité continue.

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