

Unité de reconstitution centralisée des médicaments cytotoxiques : quelle organisation ?

Y. BOUYAKOUB¹, N. MOUSSAOUP² ;

(1) Faculté de Médecine de Tlemcen,
Université Abou Bekr Belkaid,

(2) Faculté de Médecine d'Oran, Université Oran 1,
Centre Hospitalo-Universitaire d'Oran.



Résumé

Les médicaments cytotoxiques peuvent présenter des risques potentiels pour le personnel de santé appelé à les manipuler sans précautions particulières. L'exposition à ces substances peut se produire à toutes les étapes d'utilisation à l'hôpital, notamment lors de la préparation, la gestion des déchets et l'administration au patient. Aussi, le succès d'un traitement contre le cancer dépendra largement d'une phase importante qui est celle de la reconstitution des médicaments cytotoxiques avant leur administration au patient. Cette étape est très importante pour la garantie de stérilité des produits injectés et la préservation de la qualité de ces produits hautement réactifs. À partir de données bibliographiques, nous tentons de proposer un schéma type de différents investissements (structure, personnel, formations...) pouvant être mis en place afin de créer une unité de reconstitution centralisée des médicaments cytotoxiques dans le but de garantir des préparations stables, efficaces et sûres.

>>> Mots-clés :

Cytotoxiques, unité de reconstitution centralisée, qualité, sécurité.

Introduction

La chimiothérapie connaît un développement considérable dans le traitement des cancers depuis quelques décennies grâce à une meilleure maîtrise des protocoles et à la découverte de molécules innovantes ^[1]. Face à cette augmentation, les effets constatés lors de la manipulation de ces substances

Abstract

Cytotoxic drugs may present potential risks to the health staff called to manipulate them without special precautions. Exposure to these substances can occur at all steps of use in hospital, especially during preparation, waste management and administration to the patient. The success of cancer treatment will depend largely on the important phase that's the reconstitution of cytotoxic drugs before administration to the patient. This step is very important to the guarantee of sterility of injected products and the preservation of the quality of these highly reactive products. Based on bibliographic data, we try to propose a typical scheme of different investments (structure, staff, training...) that can be set up to create a centralized reconstitution unit of cytotoxic drugs in order to guarantee stable, effective and safe preparations.

>>> Keywords :

Cytotoxic drugs, centralized reconstitution unit, quality, security.

hautement réactives ont été largement décrits. Aussi, la reconstitution des anticancéreux constitue un enjeu de santé publique à la fois en termes de protection du personnel, de l'environnement et de la sécurité du patient, par la qualité de la préparation administrée ^[1].

Contexte

Les agents anticancéreux sont des molécules à haut risque, qui présentent des dangers particuliers; en effet, ces médicaments ont généralement une marge thérapeutique étroite avec une toxicité élevée; de plus, les protocoles de chimiothérapie sont souvent complexes et leur administration nécessite parfois le recours à des voies d'injection à risque (intrathécale, intra-artérielle) sans toutefois oublier le fait que les patients souffrant de cancer représentent une population fragile avec une faible tolérance^[2]. Ainsi, les erreurs de médicaments en oncologie ont souvent des répercussions sérieuses, c'est pourquoi, des protections supplémentaires doivent être mises en place au niveau des sites de manipulation des agents anticancéreux^[3]. La centralisation de la reconstitution des anticancéreux au niveau de la pharmacie d'un établissement de santé, précisément dans des zones de travail confinées et stériles, s'impose comme la pratique de référence pour limiter les risques d'une contamination chimique pour le personnel soignant qui les manipule, mais surtout afin d'éviter la iatrogénie médicamenteuse vis-à-vis des patients traités ; cette pratique aboutira à une augmentation de la qualité du produit délivré sans éventuelles contaminations microbiennes et qui permettra de plus, de mutualiser les ressources nécessaires à la production des chimiothérapies en milieu hospitalier^[2].

Risques iatrogènes liés à la préparation des médicaments anticancéreux à l'hôpital

Une étude française a enregistré 115 prescriptions comportant une ou plusieurs erreurs sur un total de 5000 ordonnances^[4]. Par ailleurs, une étude américaine met en évidence un taux global de non-conformité de 9 %, dont 2 % d'erreurs graves (conséquences cliniques potentielles). Ces dernières concernent la dose du médicament (69 % et 37 % des anomalies avec des seuils respectifs de 5 à 10 % de la dose)^[5]. Le calcul de la dose et la préparation de la dose adéquate sont des étapes cruciales.

Une étude espagnole, portant sur 4734 préparations de cytostatiques montre un taux global d'erreurs de 1,99 %, dont 47 % concernent l'étiquetage^[6]. Très récemment, l'incidence des erreurs en fabrication est estimée respectivement à 10,6 % (4 % hors présence bulles d'air) et 3,1 % par deux équipes françaises indépendantes^[7,8].

Médicaments cytotoxiques : quelles conditions de sécurité ?

En pratique et en ce qui concerne les médicaments cytotoxiques, il existe un regroupement de deux classifications,

aboutissant à trois niveaux d'exposition à prendre en termes de locaux, d'équipements, de matériels et de protections individuelles. Il est possible de les classer par des critères subjectifs mais également par calcul de l'indice de contact cytotoxique (ICC)^[1] :

- Le niveau I : $ICC < 1$ correspond à la préparation et l'administration occasionnelles. Dans ce cas, un ensemble de précautions minimales doit, faute de mieux, être mis en place.
- Le niveau II : $1 < ICC < 3$ correspond à la préparation et l'administration de niveau modéré. Dans ce cas, une unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques est souhaitable. Faute de mieux, la reconstitution doit être faite dans des locaux isolés, spécialement prévus à cet effet. Ces dispositions s'ajoutent aux recommandations minimales prévues pour le niveau I.
- Le niveau III : $ICC > 3$ correspond à la préparation et à l'administration de façon intensive et de routine. Ce niveau justifie une unité de reconstitution centralisée équipée soit d'un isolateur, soit d'une ou de plusieurs hottes à flux d'air laminaire vertical.

La physiopathologie des rhinosinusites repose sur l'œdème de la muqueuse qui au début est le résultat d'une implication multifactorielle : l'inflammation - l'infection virale ou bactérienne - l'allergie nasosinusienne - la pollution de l'environnement - le tabagisme actif surtout mais passif également. Cet œdème entraîne un blocage et une obstruction des ostiums sinusiens (orifices de drainage). Ce blocage anatomo-fonctionnel entraîne une hypoxie muqueuse qui génère à son tour un œdème contribuant ainsi à la pérennisation de l'œdème de la muqueuse rhinosinusienne.

Préparation centralisée des chimiothérapies : quelle approche ?

La mise en place d'une unité centralisée de fabrication de chimiothérapie est une démarche complexe, qui nécessite une approche par processus, de la prescription à l'administration. Un groupe de travail multidisciplinaire doit être créé afin de décider de l'organisation du circuit, qui doit répondre à trois critères : qualité, sécurité et efficacité^[2].

La démarche consiste à cartographier et à séquencer les processus en vue de réaliser une analyse de risque. Cette analyse permet de déterminer, de prioriser et de sécuriser les points critiques^[2].

La non-diffusion d'anticancéreux dans l'environnement doit être l'idée clé guidant la mise en place de matériels, de procédures, d'une démarche de qualité afin de prévenir ce risque^[3].

A- Les locaux

L'unité, qui constituera un noyau indépendant, pourra se situer dans les services de soins spécialisés, ou mieux, au sein du service de la Pharmacie Hospitalière, à condition que la gestion du transport des thérapeutiques soit organisée dans le respect des règles d'hygiène et de confidentialité^[10].

La préparation proprement dite, puisque aseptique, devra être effectuée dans une zone à atmosphère contrôlée (ZAC) : isolateur ou salle protégée munie d'une ou de plusieurs hottes à flux laminaire vertical ^[11, 12].

Un investissement en locaux se traduit tout d'abord par une architecture appropriée, devant rassembler plusieurs locaux contigus ^[3] (Figure 1), notamment :

- Le local de travail externe : ce local est réservé à l'acte pharmaceutique et comprend entre autres la documentation (thésaurus des protocoles de chimiothérapie, bibliographie, manuel assurance qualité...), le dossier patient et le système informatique. Un SAS de communication doit être aménagé entre le local des préparations et le local de travail externe permettant le transfert des produits finis tout en évitant la contamination des locaux ;
- Le local de stockage : qui sert au stockage des matières ;
- Le SAS des matières : dédié au transfert des produits entre le local de stockage et le local de préparation et inversement ;
- Le SAS du personnel : ce dernier est divisé en deux zones et sert pour la zone « sale » au déshabillage et au lavage des mains et pour la zone « propre » à l'habillage stérile. Un SAS doit être aménagé et est équipé d'un point de lavage avec alimentation par commande fémorale ou coude voire à déclenchement automatique ;
- Le SAS des déchets : ce local est dédié à l'évacuation des déchets du local de préparation vers l'extérieur du secteur ;
- Le local de préparation : est réservé à la préparation stérile proprement dite, soit sous hotte à flux vertical ou bien en isolateur. L'aménagement de ce local doit être conforme aux lignes directrices des bonnes pratiques en vigueur et comprend notamment :
 - Des surfaces lisses, inertes chimiquement, des angles arrondis ; toutes les surfaces (murs et sols, plans de travail, etc...) sont conçues pour éviter les risques d'adsorption ou de fixation des produits à risque, ainsi que pour faciliter leur nettoyage ;
 - La cascade de pression entre ces différents locaux est de 12,5 à 15 Pa permettant d'éviter la contamination des autres locaux de travail et de garantir la stérilité du produit fini ;
 - Les contaminations microbienne et particulière sont contrôlées. La hotte à flux d'air laminaire doit être dotée d'un schéma de ventilation correspondant à celui des postes de sécurité microbiologique (PSM) de type II avec un système de régulation des débits avec alarme ^[13].

Il faut souligner que, l'atmosphère contrôlée est de classe A sous la hotte et sous isolateur ^[3].

En ce qui concerne les SAS et la salle de préparation, la zone d'atmosphère contrôlée doit être de classe C et pour ce qui est du local de travail externe et le local de stockage, les atmosphères ne sont pas obligatoirement contrôlées ^[3, 14].

Local de travail externe	Local de stockage	SAS personnel
	SAS matière	
Local de préparation muni de : . . Une ou plusieurs hottes à flux vertical . . Un ou plusieurs isolateurs		SAS déchets

Figure 1 : Proposition de l'architecture d'une unité de reconstitution centralisée des médicaments cytotoxiques.

B- Le personnel

La maîtrise des flux (personnel, produits et informations) participe à cette gestion des risques ^[3].

Ces opérations, en tant que préparations magistrales, sont réglementairement placées sous la responsabilité du pharmacien hospitalier ^[9].

Le nombre de personnes en ZAC doit être limité ; le mouvement des opérateurs doit être mesuré et méthodique ^[3].

Tout le personnel travaillant dans de telles unités doit avoir droit à une formation continue et à des contrôles médicaux périodiques. Son habillage et son comportement au sein de l'unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques doivent être réglementés, excluant le port de montre, bijoux, maquillage et lui interdisant de manger et de fumer ^[15].

C- La préparation proprement dite

Elle doit répondre en tout point aux normes mentionnées dans le guide des Bonnes Pratiques de Préparation et en particulier au chapitre 6 « Préparations de médicaments stériles » et au chapitre 7 « Préparations de médicaments contenant des produits à risque ou particulièrement dangereux pour le personnel ou l'environnement » ^[3, 14].

En effet, il est recommandé de séparer les préparations dangereuses des préparations non dangereuses, soit dans des locaux différents, soit sur des appareils différents, soit en fonctionnant par campagne de préparation (Bonnes Pratiques de Préparation – Chapitre 7.3. Locaux) ^[3, 14].

D- La gestion des déchets

Les déchets produits à la fin de la chaîne de préparation sont constitués principalement des flacons et ampoules de cytotoxiques entamés ou utilisés, des seringues, des compresses et

champs de préparation, c'est pourquoi, après la préparation, les déchets ne doivent pas stationner plus de 24 heures en salle de reconstitution; ils sont déposés à l'issue de chaque manipulation dans des conteneurs spéciaux, à fermeture inviolable^[15]. Selon les recommandations de l'OMS, les déchets cytotoxiques requièrent une destruction par incinération à une température > 1200°C^[15].

Les excréta des malades tels que urines et vomissures, peuvent être une source conséquente de contamination par ces médicaments hautement réactifs, ainsi les malades et leur entourage doivent être sensibilisés dans ce sens; le personnel de nettoyage à l'hôpital doit être vêtu correctement de manière à lui éviter tout risque de contamination^[16].

Conclusion

La reconstitution des médicaments anticancéreux constitue un enjeu de santé publique. L'optimisation de la gestion de ces substances hautement réactives passe obligatoirement par l'établissement d'un plan de gestion des risques, qui permettra la sécurisation du circuit de leur préparation jusqu'à leur administration.

La centralisation de ces unités paraît faire partie intégrante de ce plan, afin de proposer un produit qui réponde aux normes qualité / sécurité. Cela permettra aussi de lutter contre le gaspillage de ces produits onéreux en effectuant une économie notable, par l'éviction ou la diminution du jet de flacons entamés.

La présence du pharmacien au sein du staff des unités centralisées est indispensable afin d'atteindre les objectifs suscités.

Date de soumission

03 avril 2022.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt.

Références

1. Bouley M. Mémoire de l'école nationale de santé publique. RENNE : 2002.
2. Carrez L, and al. Organisation et sécurisation du circuit des chimiothérapies : Exemple de la pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève, 2014.
3. Réseau régional de cancérologie de Lorraine. Cahier des charges des Unités Centralisées en Pharmacie pour la préparation des agents anticancéreux dans les sites du réseau, 2009.
4. AUGRY F, RAVAUD R, LOPEZ I et al. Erreurs de prescription des médicaments cytotoxiques : étude prospective de 5000 ordonnances. J Pharm Clin 1998; 17(1): 20-4.
5. FLYNN E, PEARSON R, BARKER K. Observational study of accuracy in compounding IV admixtures at five hospitals. Am J Health Syst Pharm 1997; 54: 904-12.
6. ESCOMS M, CABANAS M, OLIVERAS M et al. Errors evolution and analysis in antineoplastic drug preparation during one year. Pharm World Sci 1996; 18(5): 178-81.
7. QUACH V, HERNANDO V, COMBEAU D et al. Control evaluation of cytotoxic infusion preparations in isolator. Proc Eur Assoc Hosp Pharm 2000 : 24 (abstract 55).
8. BORDET F, CRAUSTE-MANCIET S, BROSSARD D. Analyse des préparations non conformes d'une unité de préparation de cytostatiques. Proc Hopipharm 2000 : 61 (abstract 69).
9. Basteri MJ, Dani J, Fity S. Mise en place d'une unité centralisée de préparation des cytotoxiques sous hotte à flux laminaire. Expérience de deux centres Hospitaliers du sud-est. Centre hospitalier de Bastia, Centre hospitalier de Brignoles, 2002.
10. Circulaire DHOS/E1 n°265 du 12 juin 2001 relative aux modalités des dispositions réglementaires applicables aux pharmacies à usage intérieur.
11. Norme AFNOR-NFX 44-101. Définition et classification de la propreté particulière de l'air et d'autres gaz.
12. Norme Pr. NF EN ISO 14644-4. Salles propres et environnements contrôlés apparentés : conception et construction.
13. Beretta M. Les postes de sécurité pour la manipulation des médicaments cytotoxiques. Tech Hosp. 1998 ; 623 : 21-24.
14. Agence nationale de sécurité du médicament. Bonnes pratiques de fabrication, Décision et annexe : décembre 2013.
15. Gabarda M. L'élimination par incinération des déchets liés à l'utilisation de médicaments anticancéreux. Techniques hospitalières 1999; 633 : 32-33.
16. CCLIN Sud-Ouest. Recommandations pour la manipulation des médicaments cytotoxiques, 2002.

Retrouvez tous les numéros de l'année 2020-2021 sur
www.el-hakim.net

