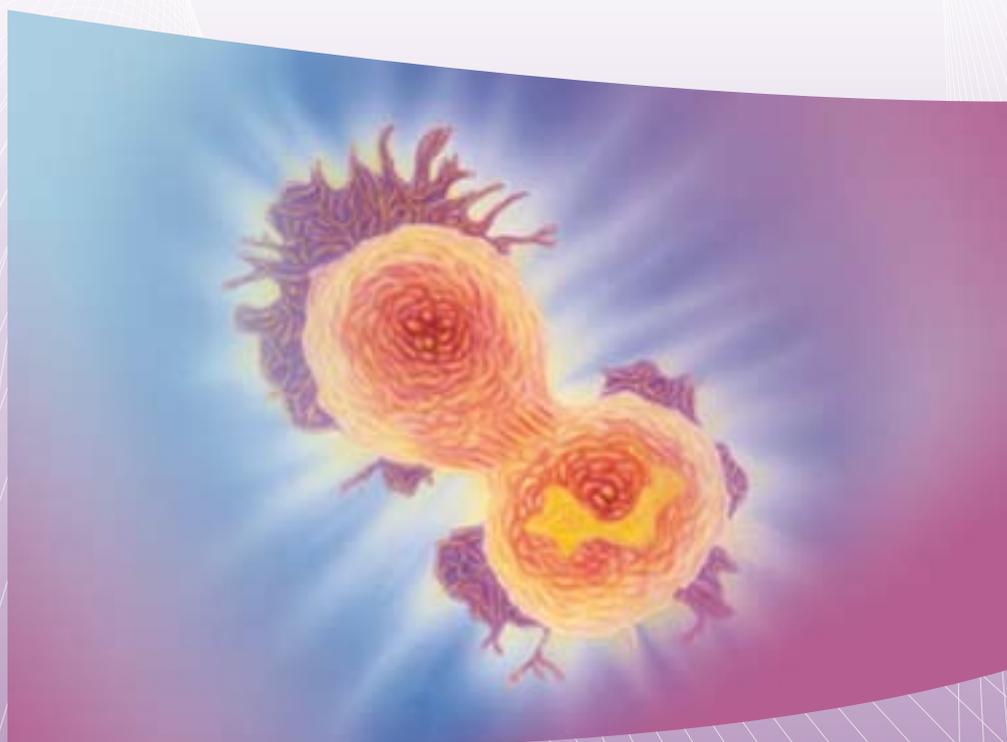


STANDARDS DE PRATIQUE ISOPP

Société Internationale
des Praticiens en Pharmacie
Oncologique

La sécurité de manipulation des médicaments cytotoxiques



Traduction française réalisée avec le soutien de



P a r u t i o n s e p t e m b r e 2 0 0 8

La gamme EBEWE



Produits disponibles en France

- Epirubicine Ebewe 2 mg/ml**, solution pour perfusion
- Oxaliplatine Ebewe**, poudre pour solution pour perfusion
- Paclitaxel Ebewe 6 mg/ml**, solution à diluer pour perfusion
- Vinorelbine Ebewe 10 mg/ml**, solution injectable
- Doxorubicine Ebewe 2 mg/ml**, solution à diluer pour perfusion
- Cytarabine Ebewe 20 mg/ml et 50 mg/ml**, solutions injectables
- Fludarabine Ebewe 25 mg/ml**, solution à diluer pour injection ou perfusion

EBEWE Pharma France - 12 chemin du Château d'Eau 69410 Champagne-au-Mont-d'Or
www.ebewe.com - ebewefrance@ebewe.com
Tél. +33 472 520 930 - Fax +33 472 520 885

STANDARDS DE PRATIQUE ISOPP

La sécurité de manipulation des médicaments cytotoxiques

Pour faciliter la diffusion et l'utilisation pratique de ces standards par les professionnels de santé des différents pays, l'ISOPP en autorise, sous contrôle, la traduction en langues nationales avec le soutien du Laboratoire EBEWE Pharma. La traduction française de ce document a été relue par deux pharmaciens experts dans ce domaine et membres français de l'ISOPP :

- Bertrand FAVIER (Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard - Lyon)
- Jean VIGNERON (Centre Hospitalier Universitaire de Brabois - Nancy)

Nous les remercions vivement.

Afin de pallier les différences d'interprétation dans les définitions, les explications ou les expressions entre la version anglaise originale et les versions traduites, seule la version originale fera référence.

Les auteurs des présents standards se sont efforcés de créer un document contenant les informations les plus récentes disponibles. Cependant, il ne peut être garanti que ce document soit complet et sans erreur. Les personnes utilisant ces standards restent responsables de son utilisation et des résultats ultérieurs. Ni l'ISOPP ni ses auteurs ne pourront être tenus responsables des conséquences susceptibles de découler de l'application des présents standards à leur exercice.

L'intégralité du contenu de ce document est l'œuvre de l'ISOPP, et n'a été influencé par aucun sponsor commercial.

SOMMAIRE

Préface	11
Section 1 - Introduction	13
1.1 Médicaments cytotoxiques	13
1.2 Médicaments dangereux.....	13
1.3 Impact de l'exposition à des médicaments dangereux	13
1.4 Exposition professionnelle.....	14
1.5 Conclusions	15
Références	15
Section 2 -Transport des cytotoxiques	17
2.1 Transport externe en provenance du fournisseur.....	17
2.1.1 Conditionnement primaire	17
2.1.2 Conditionnement secondaire	17
2.1.3 Étiquetage	17
2.1.4 Procédure à suivre en cas de fuite de cytotoxiques	17
2.1.5 Réception et contrôle des stocks.....	18
2.1.6 Responsabilités des fournisseurs de médicaments	18
2.2 Transport interne du produit commercial	18
2.2.1 Conditionnement	18
2.2.2 Étiquetage	18
2.2.3 Fuites.....	19
2.3 Transport interne de la préparation.....	19
2.3.1 Conditionnement	19
2.3.2 Transport des médicaments.....	19
2.3.3 Étiquetage	19
2.3.4 Procédure à suivre en cas de fuite d'un produit cytotoxique.....	20
2.3.5 Documentation du transport des médicaments cytotoxiques	20
Section 3 - Personnel	21
3.1 Formation	21
3.2 Considérations sanitaires	21
3.2.1 Situations incompatibles avec la préparation des cytotoxiques	21
3.2.2 Examens médicaux.....	21
3.3 Locaux	21
3.4 Hygiène	22
3.5 Gestion du personnel.....	22
3.5.1 Dotation en personnel.....	22
3.5.2 Pauses	22
3.5.3 Documentation	22
Section 4 - Formation	23
4.1 Formation sur les risques des produits cytotoxiques et leur utilisation	23
4.1.1 Contenu de la formation.....	23

4.1.2 Prestataires de formation	23
4.1.3 Documentation	23
4.1.4 Certification.....	23
4.1.5 Évaluation	23
4.1.6 Contrôles périodiques des connaissances	23
4.2 Formation sur la sécurité de manipulation et la préparation	
des médicaments cytotoxiques	24
4.2.1 Contenu de la formation	24
4.2.2 Formateurs	24
4.2.3 Documentation	25
4.2.4 Validation	25
4.2.5 Évaluation	25
4.2.6 Nouvelle formation	25
Section 5 – Hiérarchisation des mesures de protection	26
5.1 Niveau 1 : Elimination, Substitution, Remplacement	26
5.2 Niveau 2 : Isolement du risque / Confinement de la source	26
5.3 Niveau 3 : Contrôles d'ingénierie / Ventilation.....	26
5.3.1 Niveau 3 B : Contrôles administratifs / Mesures organisationnelles.....	27
5.4 Niveau 4 : Equipements de protection individuelle.....	27
Références	
Section 6 - Locaux destinés à la préparation des médicaments cytotoxiques stériles et équipements de protection individuelle	28
6.1 Préparation centralisée	28
6.2 Locaux.....	28
6.2.1 Classification des zones d'atmosphère contrôlée (ZAC)	28
6.2.2 Différentiels de pression	32
6.2.3 Renouvellements d'air.....	33
6.2.4 Évacuation externe de l'air de la zone de travail	33
6.2.5 Température et humidité	33
6.2.6 Accès du personnel à la zone d'atmosphère contrôlée (ZAC).....	33
6.2.7 Sas produit	33
6.2.8 Pièce de stockage	34
6.2.9 Surveillance des locaux.....	34
6.2.10 Contrôles microbiologiques.....	34
6.2.11 Échantillonnage des particules de l'air	35
6.2.12 Certification et assurance qualité.....	35
6.2.13 Validation	36
6.3 Vêtements et équipements de protection individuelle	36
Références	37
Bibliographie.....	38
Section 7 - Dispositifs spéciaux	39
7.1 Dispositifs destinés à protéger le manipulateur du flacon ou de l'ampoule	39
7.2 Les dispositifs destinés à protéger l'opérateur pendant la préparation.....	39
7.2.1 Définitions du terme « clos » dans le cadre d'une contamination microbiologique	40

7.2.2 Définitions du terme « clos » dans le cadre d'une contamination chimique.....	40
7.3 Les dispositifs destinés à protéger le personnel soignant au cours de l'administration du médicament cytotoxique	41
7.4 Techniques de protection du patient	41
Références	42

Section 8 - Matériels de ventilation 43

8.1 Postes de sécurité microbiologiques (PSM).....	43
8.1.1 Poste de sécurité microbiologique de type II	43
8.1.2 Poste de sécurité microbiologique de type III	43
8.1.3 Débit d'air	44
8.1.4 Contrôles.....	45
8.2 Isolateurs pharmaceutiques	47
8.2.1 Définition.....	47
8.2.2 Conception de l'isolateur	49
8.2.3 Débit d'air	49
8.2.4 Interface avec l'opérateur.....	49
8.2.5 Stérilisation	50
8.2.6 Localisation de l'isolateur (environnement immédiat)	50
8.2.7 Systèmes de transfert	51
8.2.8 Contrôles.....	51
8.3 Validation et certification	54
Références	55
Bibliographie.....	55

Section 9 - Préparations non stériles 56

Section 10 - Surveillance de la contamination chimique 58

10.1 Généralités.....	58
10.2 Stratégies d'échantillonnage	58
10.2.1 Échantillonnage pour la contamination de surface.....	58
10.2.2 Échantillonnage de l'air	59
10.2.3 Surveillance biologique	59
10.3 Autres techniques possibles	60
10.4 Conclusions	60
Références	60
Bibliographie.....	63

Section 11 - Procédures de contrôle 64

11.1 Contrôles cliniques	64
11.1.1 Protocoles de chimiothérapie.....	64
11.1.2 Profil du patient	64
11.1.3 Surface corporelle	64
11.1.4 Calcul des doses	64

11.1.5 Prémédications	65
11.1.6 Paramètres biologiques.....	65
11.2 Contrôles de la préparation.....	65
11.2.1 Regroupement des matières premières	65
11.2.2 Préparation	65
11.2.3 Produit fini	66
11.2.4 Membres du personnel non pharmacien	66
11.3 Validation	66
11.3.1 Validation du produit	66
11.3.2 Validation de l'absence de contamination croisée.....	67
11.3.3 Validation du programme informatique	67

Section 12 - Administration de médicaments cytotoxiques 68

Section 13 - Procédures de nettoyage 70

13.1 Nettoyage de l'environnement de travail.....	70
13.1.1 Équipements de protection individuelle (EPI)	70
13.1.2 Désinfectants et détergents	70
13.1.3 Matériels de nettoyage.....	70
13.1.4 Heure du nettoyage	70
13.1.5 Procédure de nettoyage d'un PSM	71
13.1.6 Procédure de décontamination	71
13.1.7 Élimination des déchets	72
13.1.8 Documentation	72
13.1.9 Isolateurs stérilisés au gaz.....	72
13.1.10 Controverses	72
13.2 Nettoyage des salles	73
13.2.1 Zone de production / ZAC	73
13.2.2 Pièce adjacente	74
13.3 Nettoyage du matériel utilisé pour les médicaments à usage oral / externe (non stérile).....	74
13.3.1 Préparation dans un PSM	75
13.3.2 Préparations à l'extérieur d'un PSM	75
13.4 Validation des processus de nettoyage	76
13.4.1 Validation microbiologique.....	76
13.4.2 Validation chimique	76
Définitions.....	76
Références	77
Bibliographie.....	77

Section 14 - Fuites, extravasation et autres incidents impliquant des médicaments cytotoxiques 78

14.1 Fuites de médicaments cytotoxiques	78
14.1.1 Fuites dans un PSM ou un isolateur	78
14.1.2 Fuites dans la ZAC ou le sas.....	78

14.1.3 Fuites dans la salle de stockage.....	78
14.1.4 Fuites survenant pendant le transport	78
14.1.5 Contenu du kit de fuite.....	78
14.1.6 Procédure de nettoyage d'une fuite	79
14.2 Contamination d'un membre du personnel et/ou d'un patient.....	79
14.3 Extravasation	79
14.4 Administration intrathécale accidentelle de vincristine.....	80
14.5 Documentation des incidents.....	81
14.5.1 Fuites de cytotoxiques	81
14.5.2 Extravasation d'une chimiothérapie.....	81

Section 15 - Manipulation des déchets et excréta des patients 82

15.1 Manipulation des déchets cytotoxiques	82
15.1.1 Déchets cytotoxiques	82
15.1.2 Déchets contaminés	82
15.1.3 Étiquetage	82
15.1.4 Transport et stockage	82
15.1.5 Élimination	82
15.2 Manipulation des excréta des patients	83
15.2.1 Période de contamination	83
15.2.2 Risques pour le personnel soignant	84
15.2.3 Précautions à prendre au cours de la période de contamination	84
15.2.4 Éléments jetables.....	84
15.2.5 Installations sanitaires dédiées	85
15.2.6 Recueil des liquides corporels.....	85
15.2.7 Linges contaminés.....	85
15.2.8 Protection des patients	85
Références	85

Section 16 - Blanchisserie..... 86

Section 17 - Mise en garde du personnel de la présence d'agents cytotoxiques 87

17.1 Stockage	87
17.2 Reconstitution.....	87
17.3 Transport	87
17.4 Administration.....	87
17.5 Déchets cytotoxiques	87
17.6 Fuites.....	87
17.7 Soins à domicile.....	87
17.8 Service d'anatomopathologie et autres laboratoires	88

Section 18 - Soins à domicile..... 89

18.1 Soins à domicile prodigués par des infirmières.....	89
18.2 Soins à domicile prodigués par les parents et/ou le patient	89

Section 19 - Gestion des risques 91

19.1 Introduction	91
19.1.1 Identification des risques.....	91
19.1.2 Évaluation de l'exposition.....	91
19.1.3 Contrôle de l'exposition (voir également Section 5)	91
19.1.4 Organisation du travail	91
19.1.5 Surveillance médicale.....	92
19.1.6 Intervention thérapeutique précoce	92
Références	92

Section 20 - Gestion des médicaments 93

20.1 Procédures de sélection des médicaments.....	93
20.1.1 Sélection des médicaments	93
20.1.2 Documentation - Comité P & T	93
20.1.3 Documentation - Sélection des médicaments	93
20.1.4 Critères de sélection des médicaments.....	93
20.1.5 Critères de demande(s).....	93
20.1.6 Acquisition de médicaments hors liste	93
20.1.7 Décisions concernant la sélection des médicaments.....	93
20.1.8 Mises à jour	93
20.2 Procédures d'achat des médicaments.....	93
20.2.1 Décisions d'achat	93
20.2.2 Critères d'évaluation du processus d'achat.....	93
20.2.3 Examens des médicaments à coûts élevés et très utilisés.....	94
20.2.4 Autorisations d'achat	94
20.2.5 Historique des achats	94
20.2.6 Mises à jour des achats	94
20.3 Procédures de contrôle des stocks.....	94
20.3.1 Sécurité des médicaments.....	94
20.3.2 Divergences	94
20.3.3 Mise à jour de l'inventaire des médicaments	94
20.3.4 Documentation sur l'inventaire des médicaments.....	94
20.3.5 Documentation sur les dysfonctionnements	94
20.3.6 Dates de péremption	94
20.3.7 Élimination	94
20.3.8 Documentation - Stockage des médicaments.....	94
20.3.9 Prévention des erreurs	94
20.3.10 Directives concernant le stockage.....	94
20.3.11 Documentation - Médicaments à manipulation risquée	95
20.4 Procédures de réutilisation de médicaments	95
20.4.1 Responsables	95
20.4.2 Documentation - Retour(s) de médicaments	95
20.4.3 Contrôle qualité.....	95
20.4.4 Documentation - Élimination	95
20.4.5 Causes de retour des médicaments.....	95

20.4.6	Références pour les dates de péremption acceptées	95
20.4.7	Documentation - Réutilisation des médicaments	95
20.4.8	Élimination	95
20.4.9	Bibliographie	95
20.5	Procédures pour les flacons partiellement utilisés	96
20.5.1	Concentrations finales	96
20.5.2	Dates de péremption maximales acceptées	96
20.5.3	Médicaments en solution	96
20.5.4	Étiquetage	96
20.5.5	Stockage	96
20.5.6	Élimination	96
20.5.7	Bibliographie	96
20.6	Procédures pour l'utilisation de médicaments non autorisés	96
20.6.1	Documentation - Médicaments non autorisés	96
20.6.2	Procédures relatives aux médicaments étrangers	96
20.6.3	Documentation - Utilisation des médicaments hors indication	96
20.6.4	Documentation - Médicaments étrangers	96
20.6.5	Procédures - Médicaments expérimentaux	96
20.6.6	Documentation - Médicaments expérimentaux	96
	Références	97
Section 21 - Documentation		98
21.1	Personnel	98
21.1.1	Surveillance de l'état de santé	98
21.1.2	Exposition aux cytotoxiques	98
21.1.3	Formation	98
21.1.4	Validation	98
21.2	Locaux	98
21.2.1	Surveillance microbiologique	98
21.2.2	Contrôle de la contamination	98
21.2.3	Journal d'entretien	98
21.2.4	Différentiels de pressions	98
21.2.5	Journaux de température	98
21.2.6	Numérations des particules	98
21.2.7	Qualification et requalification	99
21.3	Transport	99
21.3.1	À l'extérieur de l'établissement	99
21.3.2	Dans l'établissement	99
21.4	Fuites de cytotoxiques	99
21.5	Extravasation	99
21.6	Nettoyage	99
21.6.1	PSM / isolateur	99
21.6.2	Zone à atmosphère contrôlée (ZAC)	99
21.7	Statistiques de la charge de travail	99
21.8	Manuel des procédures	99
21.9	Fiches de données de sécurité (FDS)	99

Préface

En 2003, le Président de la Société Internationale des Pharmaciens Oncologues (International Society of Oncology Pharmacy Practitioners, ISOPP) approuve une recommandation du secrétariat visant à établir un nouveau Comité de Standards. Il a été proposé que ce comité soit composé de membres de l'ISOPP provenant de différentes régions du monde. Conformément à cette proposition et compte tenu de l'importance des travaux, trois codirecteurs ISOPP ont été nommés pour les différentes régions :

- Thomas Connor (USA)
- Robert McLauchlan (Australie)
- Johan Vandembroucke (Belgique)

La première tâche assignée aux codirecteurs fut l'élaboration d'un comité de travail composé de membres dynamiques de l'ISOPP provenant du monde entier. En mars 2003, une invitation personnelle a été envoyée à tous les membres de l'ISOPP afin que ceux qui étaient intéressés puissent se manifester. Toutes les personnes ayant déjà montré un intérêt pour ces travaux ont également été approchées. Ce recrutement a permis de réunir les membres du comité dont le dévouement a rendu possible la rédaction de ces standards.

Avant d'entamer l'élaboration des standards ISOPP sur la sécurité de manipulation, les codirecteurs ont examiné les réglementations, les directives, les normes ou les recommandations déjà en vigueur dans le monde entier. Afin d'assurer un suivi et une analyse logique et cohérente de ces directives, une base de données structurée a été mise en place. Cet outil a été conçu pour permettre l'accès à l'information et l'enregistrement des données via internet par les membres du comité du monde entier. Cette base de données comprend 29 sections différentes, couvrant tous les sujets en relation avec la sécurité de la manipulation des chimiothérapies, notamment les bonnes pratiques de préparation (BPP) des produits cytotoxiques stériles, la pharmacie clinique oncologique, la prévention des erreurs médicamenteuses et les problèmes liés aux patients.

Au total, 15 documents ont été analysés et enregistrés dans la base de données. Les sources de documentation examinées ont été les suivantes :

- Workers Compensation Board of British Columbia (Bureau d'indemnisation des travailleurs de Colombie-Britannique) (CAN)
- British Columbia Cancer Agency (Agence pour le cancer de Colombie-Britannique) (CAN)

- German Cytotoxic Workgroup (Groupe de travail allemand sur les médicaments cytotoxiques) (GER)
- National Board of Occupational Safety and Health (Bureau national de sécurité et de santé professionnelle) (USA)
- Occupational Safety and Health Administration (Administration de santé et de sécurité professionnelle) (RU)
- Brazilian Society of Oncology Pharmacy (Société brésilienne de pharmacie oncologique) (BRE)
- Society of Hospital Pharmacists of Australia (Société des pharmaciens hospitaliers d'Australie) (AUS)
- UK Pharmaceutical Isolator Group (Groupe des utilisateurs d'isolateurs pharmaceutiques du Royaume-Uni) (RU)
- Worksafe - Victoria Workcover Authority (Sécurité professionnelle - Autorité d'assurance professionnelle de Victoria) (AUS)
- Guidelines of University Hospital Gent (Directives de l'hôpital universitaire de Gand) (BEL)

Lors du IXe symposium de l'ISOPP qui s'est déroulé à Turin, Italie en 2004, les codirecteurs du comité ont présenté au secrétariat de l'ISOPP les résultats de l'analyse de la banque de données. Il a été décidé dès lors d'entamer l'étape suivante : la rédaction des standards ISOPP relatifs à la sécurité de manipulation des médicaments cytotoxiques. L'expérience réussie avec la base de données a permis de confirmer l'utilisation du site internet ISOPP comme support de communication entre les membres du comité. Dans ce cadre, un forum de discussion portant sur les Normes de pratique a été mis en place par le comité de publication de l'ISOPP.

Tous les membres du comité ont été invités à participer au processus de rédaction ou à la relecture du document. Afin de couvrir tous les sujets examinés dans la base de données, des rédacteurs ayant des domaines de compétences spécifiques ont été choisis pour les différents chapitres de ces Standards.

Dix membres de l'ISOPP ont participé activement à la rédaction de ces Normes :

- Asunción Albert-Mari, Espagne
- Thomas Connor, USA
- Sylvie Crauste-Manciet, France
- Harbans Dhillon, Malaisie
- Dianne Kaptzy, Canada

- Robert McLauchlan, Australie
- Ioanna Saratsiotou, Grèce
- Graziella Sassi, Italie
- N. Victor Jimenez Torres, Espagne
- Johan Vandenbroucke, Belgique

Un certain nombre d'autres ressources ont été consultées pour la rédaction de ces Normes, notamment :

- Directives de bonnes pratiques de fabrication EudraLex ;
- Dispositif d'alerte du National Institute for Occupational Safety and Health (Institut national pour la sécurité et la santé professionnelles, NIOSH), USA ;
- Directives américaines de l'Occupational Safety and Health Administration (Administration de santé et de sécurité professionnelles, OSHA) ;
- Bonnes pratiques de fabrication hospitalières, Pays-Bas ;
- Bonnes pratiques de fabrication hospitalières, France ;
- Directives italiennes pour la sécurité de la manipulation ;
- Directives MARC (Internet) ;
- QuapoS (Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service) DGOP ;
- Kwaliteitshandboek Cytostatica, NKI-AVL, Pays-Bas ;
- Manipulation des médicaments cytotoxiques - compagnie d'assurance de médecine industrielle (Industrial Medicine Assurance Company), Suisse ;
- Organisation professionnelle pour la santé et la médecine industrielle, Allemagne ;
- Guide de l'ASHP pour la réalisation de préparations stériles ;
- Préparation et administration des médicaments anticancéreux, France ;
- CD-ROM de formation CAMROQ, Contrôle des risques et qualité de la manipulation des médicaments chimiothérapeutiques - 5 pays européens (France, Belgique, Espagne, Portugal, Pologne) ;
- Normes de qualité des services en pharmacie oncologique (2^{ème} conférence annuelle germano-polaïse pour la pharmacie oncologique de la Société allemande pour la pharmacie oncologique (German Society for Oncological Pharmacy, DGOP) et de la Société européenne pour la pharmacie oncologique (European Society of Oncology Pharmacy, ESOP) « Des traitements pour la pratique »).

En outre, l'expérience personnelle des rédacteurs a

constitué un atout important dans l'élaboration de ce travail. Lorsque des références spécifiques ont été utilisées, elles ont été citées dans la bibliographie figurant à la fin de la section appropriée.

Les versions provisoires de chaque section ont été examinées et discutées avec les équipes de rédaction et le groupe de révision, composé de membres du Mexique, du Japon, de Singapour, du Canada, de Belgique, d'Allemagne et d'Afrique du Sud. Chaque relecteur avait la possibilité de livrer ses commentaires. Avec l'accord de la majorité du comité, l'ensemble des commentaires a ensuite été discuté et intégré. Chacun des membres pouvait ne pas être d'accord avec la totalité des détails donnés dans le document final, mais le Comité considère que ces standards sont dans certains cas « fondés sur des preuves » et dans d'autres « basés sur les meilleures pratiques ».

Au cours de l'assemblée générale de l'ISOPP qui s'est tenue à Turin, le comité souhaitait que ces standards fassent preuve de la qualité la plus exigeante. Cela signifie que de nombreux praticiens peuvent ne pas respecter en totalité ces standards tels qu'ils sont rédigés, mais qu'ils doivent être considérés comme un objectif vers lequel nous devons tous tendre. Il s'agit de la volonté explicite de tous les membres de l'ISOPP à travers le monde. Tandis que certains d'entre nous réussiront à respecter ces standards relativement rapidement, d'autres s'efforceront de les appliquer en totalité. Cependant, nous tenons à leur disposition un document indiquant ce qui est considéré comme les meilleures pratiques, afin qu'ils puissent savoir exactement ce qui est attendu du pharmacien responsable et des administrations hospitalières.

Nous souhaitons bonne chance à tous nos collègues de l'ISOPP dans le développement d'un service de pharmacie oncologique de la plus haute qualité respectant les normes de sécurité les plus exigeantes.

Avec nos sincères salutations

Thomas Connor

Robert McLauchlan

Johan Vandenbroucke

Coprésidents du Comité des normes de l'ISOPP

Avril 2006

Section 1 - Introduction

Le cancer se définit par une prolifération et une croissance incontrôlées de cellules pouvant affecter presque tous les tissus de l'organisme. A l'échelle mondiale, les cancers du poumon et de l'estomac sont les plus répandus chez l'homme, tandis que les cancers du sein et du col de l'utérus restent les plus fréquents chez la femme. Plus de 11 millions de nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués chaque année, et ce nombre devrait atteindre 16 millions d'ici 2020. Le cancer est responsable de 7,6 millions de décès, soit 13 % de la mortalité mondiale¹.

1.1 Médicaments cytotoxiques

Les médicaments cytotoxiques (chimiothérapies, anti-neoplasiques) sont utilisés en pratique clinique depuis plusieurs décennies, et occupent une place centrale dans le traitement du cancer et de certaines autres pathologies². La chimiothérapie, dont l'arsenal thérapeutique compte environ 100 médicaments cytotoxiques commercialisés et bien davantage en phase de développement, a ouvert de nouveaux horizons, de l'amélioration de la qualité de vie des patients jusqu'à la guérison.

Les médicaments cytotoxiques sont des substances chimiques qui affectent la croissance et la prolifération des cellules, dont la plupart, soit se lient directement au matériel génétique du noyau cellulaire, soit affectent la synthèse des protéines cellulaires. Généralement, les cytotoxiques ne font pas la différence entre les cellules normales et les cellules cancéreuses.

Les cytotoxiques sont souvent administrés à des personnes immunodéprimées, et comme la plupart de ces médicaments ont une action myélosuppressive, ils exposent ces patients à un risque élevé d'infections sévères. C'est la raison pour laquelle il est nécessaire, lors de la préparation des cytotoxiques injectables, de respecter des procédures aseptiques strictes afin d'empêcher toute contamination microbienne. En outre, l'indice thérapeutique étroit de ces médicaments contraint à respecter une grande précision dans leur préparation. Les services de pharmacie doivent respecter des procédures de contrôle particulièrement strictes (voir la Section 11 - Procédures de contrôle).

1.2 Médicaments dangereux

Du point de vue de l'exposition professionnelle, un médicament dangereux est défini comme une substance qui présente un danger pour le personnel soignant en raison de sa toxicité propre.

Ces médicaments sont identifiés sur la base d'une ou plusieurs des quatre caractéristiques suivantes : ils sont cancérigènes ; génotoxiques ; tératogènes ; ou toxiques à faible dose dans des modèles animaux ou chez les patients traités³⁻⁵.

Les médicaments dangereux comprennent les médicaments antinéoplasiques et cytotoxiques, certains agents hormonaux, les immunosuppresseurs, les antiviraux et certains anticorps monoclonaux.

Une liste des médicaments dangereux nécessitant des précautions spéciales de manipulation doit être affichée dans tous les services responsables de la préparation et de l'administration de ces médicaments.

1.3 Impact de l'exposition à des médicaments dangereux

Au cours des années 1970, des affections malignes secondaires ont été rapportées chez des patients ayant été traités par des cytotoxiques pour d'autres affections malignes primitives, généralement des tumeurs solides. Les affections malignes secondaires les plus fréquemment rencontrées ont été les leucémies et les cancers de la vessie, observés après une période de latence de 1 à 10 ans.

Des études menées par Flack et coll. dans les années 1970 ont mis en évidence que des infirmières non protégées, travaillant dans des environnements où des médicaments dangereux étaient préparés et administrés, présentaient des concentrations plus élevées de substances mutagènes dans leur urine que des membres du personnel non exposés⁶. Cette étude suggérait que le personnel infirmier subissait une exposition professionnelle à des cytotoxiques, dont la plupart présentaient un pouvoir mutagène. Cette étude a été confirmée par de nombreux autres travaux portant sur la mutagénicité urinaire, les aberrations chromosomiques, les échanges de chromatides sœurs et d'autres critères, qui ont été menés chez les pharmaciens et les infirmières manipulant des cytotoxiques⁷⁻⁹.

En outre, ce personnel présentait d'autres effets indésirables pour la santé. Une analyse de 14 études a montré l'existence d'un lien entre l'exposition à des antinéoplasiques et des effets indésirables sur la reproduction, et 9 études ont montré un lien positif¹⁰.

Au cours de ces études, les effets les plus souvent observés sur la reproduction sont une augmentation de la mortalité fœtale^{11,12}, des malformations congénitales¹³, un faible poids de naissance avec anomalies congénitales¹⁴, et une infertilité¹⁵. Dans la mesure où ces effets étaient indirects et qu'aucune relation de cause à effet n'avait pu être établie, des méthodes plus directes ont été développées pour démontrer cette exposition, à savoir des analyses urinaires du personnel soignant, des techniques d'échantillonnage d'air et de surface dans l'environnement. Les analyses urinaires visent à déterminer la présence des molécules ou des métabolites de médicaments dangereux manipulés.

1.4 Exposition professionnelle

L'exposition professionnelle aux médicaments dangereux et les risques potentiels pour la santé du personnel soignant ont été considérés pour la première fois comme un problème de sécurité reconnu dans les années 1970.

La publication de données relatives aux risques d'exposition professionnelle a conduit l'Administration Américaine pour la Sécurité et la Santé Professionnelle (Occupational Safety and Health Administration, OSHA) à publier en 1986 des directives concernant la manipulation des antinéoplasiques et d'autres produits dangereux par le personnel soignant. Ces directives ont été mises à jour en 1995⁴.

D'autres organisations américaines ont également publié des rapports concernant la sécurité de manipulation des médicaments dangereux, en particulier :

- Les Instituts Nationaux de la Santé (National Institutes of Health, NIH)¹⁶,
- La Commission Nationale d'Etude sur l'Exposition aux Cytotoxiques (National Study Commission on Cytotoxic Exposure, NSCCE)¹⁷,
- Le Conseil des Affaires Scientifiques de l'Association de Médecine Américaine (American Medical Association's (AMA) Council on Scientific Affairs)¹⁸ et, plus récemment,
- L'Institut National de la Sécurité et de la Santé Professionnelle (National Institute for Occupational Sa-

fety and Health, NIOSH)⁵.

Si ces directives sont l'œuvre d'institutions gouvernementales, un certain nombre d'organisations professionnelles de pharmaciens hospitaliers et d'associations d'infirmières (Australie¹⁹, Nouvelle-Zélande²⁰, États-Unis d'Amérique³, Canada²¹,) ont également publié des directives sur la sécurité de manipulation des produits dangereux. Plusieurs d'entre elles ont fait l'objet de mises à jour récentes :

- Société des Pharmaciens Hospitaliers d'Australie (Society of Hospital Pharmacists of Australia)²²,
- Standard de Qualité pour la Pratique de la Pharmacie Oncologique (Quality Standard for the Oncology Pharmacy Practice)²³,
- 2^{ème} Conférence annuelle germano-polonaise pour la Pharmacie Oncologique de la DGOP/ ESOP (2005) « Des traitements pour la pratique »²⁴,
- Kwaliteitshandboek Cytostatica²⁵,
- Société Infirmière d'Oncologie (Oncology Nursing Society)²⁶ aux États-Unis,
- Société Américaine des Pharmaciens du Système de Santé (American Society of Health-System Pharmacists).³

En Europe, la plupart des pays ont publié des directives concernant la sécurité de manipulation des cytotoxiques et la protection contre les agents cancérigènes en général.

Certaines de ces publications ont obtenu le statut de lois nationales et sont désormais applicables, d'autres ont été promues en directives européennes, destinées à être transposées dans les différentes législations nationales. Certaines publications restent à l'échelon de recommandations (non opposables), mais recommandées comme la « meilleure pratique », d'autres enfin émanent de compagnies d'assurances, qui refusent d'assurer un hôpital si leurs normes ne sont pas respectées.

Les sources d'exposition des professionnels de santé aux cytotoxiques sont variées, et les voies d'exposition restent généralement l'inhalation, la voie dermique ou la voie orale.

L'une des voies d'exposition est l'inhalation de gouttelettes, de particules et de vapeurs. De nombreuses actions peuvent entraîner la formation d'aérosols. Par exemple :

- l'injection d'un médicament dans une tubulure de perfusion intraveineuse,

- la purge de l'air d'une seringue ou d'une tubulure de perfusion,
- la présence d'une fuite au niveau de la tubulure, de la seringue ou de la connexion du robinet d'arrêt,
- l'élimination d'aiguilles et de seringues usagées.

Les particules de médicaments peuvent être transportées par l'air après séchage des zones contaminées. La vaporisation d'agents antinéoplasiques a été observée avec différents médicaments, notamment la carmustine, l'ifosfamide, le thiotépa et le cyclophosphamide²⁷⁻²⁸.

La contamination dermique peut survenir en cas de contact avec le cytotoxique situé à l'extérieur des flacons²⁹⁻³⁵. Par conséquent, l'environnement des opérateurs peut être contaminé avant même le début de la reconstitution du cytotoxique. A partir d'un échantillonnage par frottement effectué à la surface des postes de travail et à des endroits éloignés des lieux de préparation et d'administration, les chercheurs ont détecté des concentrations mesurables de médicaments cytotoxiques dans l'air à l'intérieur et à l'extérieur des postes de sécurité microbiologiques (PSM).

Des études ont démontré la contamination de la plupart des surfaces de travail sur lesquelles sont manipulés les cytotoxiques^{9,28,29,36-48}. En effet, des études menées dans plusieurs pays à travers le monde montrent la contamination des PSM, des plans de travail, des sols, des équipements et de la plupart des autres surfaces.

L'ingestion accidentelle pose également des problèmes. Lorsque des aliments ou des boissons sont préparés, conservés ou consommés dans les zones de travail, ils peuvent facilement être contaminés par des particules de médicaments cytotoxiques transportées par l'air.

De même, les mains, les cigarettes, les produits cosmétiques et les chewing-gums peuvent être contaminés.

Le risque maximum est représenté par un contact cutané direct avec le médicament en cas d'éclaboussures ou de fuites survenant dans des zones où la contamination du personnel et de l'environnement est possible.

1.5 Conclusions

Travailler avec ou à proximité de médicaments dangereux dans des établissements de santé peut entraîner des éruptions cutanées, a été associé à une infertilité,

des fausses couches, des anomalies congénitales, et enfin soulève des problèmes concernant le développement éventuel de leucémies ou d'autres cancers. Afin de garantir le maximum de protection aux personnes travaillant dans ces environnements, **les employeurs** doivent :

(a) mettre en œuvre les contrôles administratifs et les techniques nécessaires et

(b) s'assurer que les employés appliquent des procédures sûres de manipulation des médicaments dangereux.

En outre, **les employés**, par leur pratique professionnelle, influent sur leur propre exposition professionnelle et sur leur entourage. Les employés peuvent réduire l'exposition éventuelle à ces substances :

(a) en étant informés des risques professionnels causés par ces substances et

(b) en s'assurant que leurs pratiques professionnelles suivent les meilleures recommandations actuelles.

Ces normes sont le fruit d'un consensus international sur les mesures à mettre en œuvre pour prévenir l'exposition professionnelle aux médicaments dangereux dans les établissements de santé.

REFERENCES

- 1 WHO (World Health Organization) Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
- 2 Chabner BA, Allegra C J, Curt GA, Calabresi P., Antineoplastic agents. Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman, & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics. Ninth edn. New York, NY: McGraw-Hill, 1996: 1233-87.
- 3 ASHP (American Society of Health System Pharmacists). Guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health Syst Pharm 2006; 63: 1172-93.
- 4 OSHA (Occupational Safety and Health Administration) Technical Manual, TED 1-0.15 A, Section VI, Chapter 2, Jan 20, 1999. Disponible sur: <http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otmvi/otmvi2.html#2>
- 5 NIOSH Alert: preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No 2004-165.
- 6 Falck K, Gröhn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E,

- Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* 1979; 1: 1250–51.
- 7 Baker ES, Connor TH. Monitoring occupational exposure to cancer chemotherapy drugs. *Am J Health System Pharm* 1996; 53: 2713–23.
- 8 Sorsa M, Anderson D. Monitoring of occupational exposure to cytostatic anticancer agents. *Mutat Res* 1996; 355: 253–61.
- 9 Sessink PJM, Bos RP. Drugs hazardous to health-care workers: evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs. *Drug Saf* 1999; 20: 347–59.
- 10 Harrison BR. Risks of handling cytotoxic drugs. In: Perry MC., eds. *The chemotherapy source book*. Third edn, Philadelphia, PA; Lippincott, Williams, & Wilkins, 2001.
- 11 Selevan SG, Lindbohm M-L, Hornung RW, Hemminki K. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. *N Engl J Med* 1985; 313: 1173–78.
- 12 Stücker I, Caliard J-F, Collin R, Gout M, Poyen D, Hemon, D. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. *Scand J Work Environ Health* 1990; 16: 102–107.
- 13 Hemminki K, Kyyroönen P, Lindbohm M-L. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Community Health* 1985; 39: 141–47.
- 14 Peelen S, Roeleveld N, Heederik D, Kromhout H, de Kort W. Toxic effects on reproduction in hospital personnel (en néerlandais). *Reproductie-toxische effecten bij ziekenhuispersoneel*. Netherlands; Elsevier, 1999.
- 15 Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: Self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med* 1999; 41: 632–38.
- 16 NIH (National Institutes of Health). Recommendations for the safe use of handling of cytotoxic drugs. Disponible sur: http://www.nih.gov/od/ors/ds/pubs/cytohttp://dohs.ors.od.nih.gov/pdf/Recommendations_for_the_Safe_Use_of_Handling_of_Cytotoxic_Drugs.pdf
- 17 NSCCE (National Study Commission on Cytotoxic Exposure). Recommendations for handling cytotoxic agents. Sept, 1987.
- 18 AMA (American Medical Association) Council on Scientific Affairs. Guidelines for handling parenteral antineoplastic agents. *JAMA* 1985;253: 1590–92.
- 19 COSA (Clinical Oncology Society of Australia). Guidelines for safe handling of antineoplastic agents. *Med J Aust* 1983;1:426–28.
- 20 Colls BM. Cytotoxic chemotherapy: A potential hazard to patients and hospital personnel? *N Z Med J* 1987; 100: 149–50.
- 21 CSHP (Canadian Society of Hospital Pharmacists). Guidelines for the handling and disposal of hazardous pharmaceuticals (Including cytotoxic drugs), Ottawa, Canada, 1993.
- 22 SHPA (Society of Hospital Pharmacists in Australia) Committee of Speciality Practice in Oncology (Davis J, Harsley S, Kirsa S, McLauchlan R, Ng L-L, Ooi S-C, Stefanou A.) SHPA Standards of practice for the safe handling of cytotoxic drugs in pharmacy *J Pharm Pract Res* 2005; 35:44–52.
- 23 DGOP (Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie). Quality Standard for the Oncology Pharmacy Practice Service (QuapoS). 2003. Disponible en anglais sur: <http://www.esop.li/countries/uk/quapos-2003-en.pdf>
- 24 DGOP (Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie)/ESOP (European Society of Oncology Practice). 2nd Polish–German annual conference for oncology pharmacy “Therapy for practice.” June 3–4 Franfort/Oder-S-ubice. 2005.
- 25 NKI-AVL (Netherlands Cancer Institute – Antoni van Leeuwenhoek Hospital). *Kwaliteitshandboek Cytostatica*. 2004.
- 26 Polovich M. Safe handling of hazardous drugs. Pittsburgh, PA; Oncology Nursing Society, 2003.

Section 2 - Transport des cytotoxiques

Tous les médicaments cytotoxiques doivent être conditionnés, conservés et transportés de façon à prévenir tout dommage et toute contamination consécutive de l’environnement, du médicament lui-même et de l’ensemble du personnel participant à la manipulation et au transport de routine de ces médicaments.

Le transport doit être effectué conformément à l’ensemble de la législation locale, nationale, provinciale ou fédérale relative au transport des substances dangereuses. Le transport des cytotoxiques peut être envisagé en plusieurs étapes : le transport externe en provenance du fournisseur, le transport interne du produit commercial à l’intérieur de l’établissement et enfin le transport de la préparation à l’intérieur de l’établissement.

En ce qui concerne le transport des déchets cytotoxiques, veuillez vous reporter à la Section 15.

2.1 Transport externe en provenance du fournisseur

2.1.1 Conditionnement primaire

Les conditionnements primaires doivent être conçus pour minimiser les risques de bris et par conséquent être constitués de matériaux résistants. Peuvent être cités, notamment, les flacons en plastique incassables, des flacons de verre délivrés dans des contenants plastiques externes spécialement conçus à cet effet ou des flacons de verre recouverts d’un film plastique afin de prévenir la contamination en cas de bris. Les pharmacies hospitalières doivent de préférence acheter des produits fabriqués selon ces critères.

2.1.2 Conditionnement secondaire

Afin de prévenir la casse des conditionnements primaires, tous les produits destinés à être expédiés par le fabricant ou le grossiste doivent de préférence être protégés par une mousse moulée hautement résistante aux chocs, ou tout autre matériau de conditionnement adéquat. Le conditionnement doit également assurer le confinement du cytotoxique dans l’éventualité où les substances seraient répandues. Le produit doit ensuite être placé dans des emballages d’expédition de carton ondulé par exemple, ayant de fortes propriétés isolantes, afin de protéger le contenu de manipulations accidentelles au court du transport.

Pour les produits réfrigérés, l’utilisation de packs ou de vessies de glace est recommandée afin de maintenir la température dans l’intervalle recommandé.

Idéalement, toutes les expéditions réfrigérées doivent s’accompagner d’un contrôle interne de température, généralement à l’aide d’un thermomètre numérique, qui mesure en permanence la température interne de l’emballage au cours du transport. Le conditionnement doit également contenir suffisamment de mousse pour assurer l’immobilité des produits pendant le transport. En outre, le chargement doit être disposé de telle manière à éviter des mouvements excessifs des cartons lors du transport.

2.1.3 Étiquetage

Les médicaments cytotoxiques doivent être facilement identifiables par tout le personnel participant à leur manipulation. Le conditionnement extérieur doit afficher clairement des étiquettes de mise en garde indiquant la nature cytotoxique des produits. La plupart des pays disposent d’un symbole connu indiquant la présence d’agents cytotoxiques. Celui-ci peut varier, mais dans la plupart des cas, il est de couleur violette, et représente généralement une cellule en télophase. Dans certains pays, il peut s’agir d’une étiquette jaune portant un symbole en forme de crabe. La mention « Danger / Attention Cytotoxiques » ou un point d’exclamation peut figurer sur l’étiquette. Quel que soit le signe de mise en garde figurant sur l’étiquette, il doit être clair et reconnaissable instantanément.

La température et les conditions de luminosité appropriées doivent être clairement indiquées sur le conditionnement extérieur. L’emballage d’expédition doit porter toutes les instructions concernant la nature du contenu et les mesures à suivre en cas d’urgence, en particulier si des substances sont répandues ou si le conditionnement est rompu. Il doit être clairement mentionné que le chauffeur doit éviter tout contact avec une fuite apparente de substance. Les coordonnées des personnes à contacter doivent être clairement indiquées.

2.1.4 Procédure à suivre en cas de fuite de cytotoxiques

Tout le personnel intervenant dans la conservation et le transport des médicaments cytotoxiques doit recevoir les instructions appropriées concernant les risques éventuels, la manipulation correcte et les procédures à suivre en cas de bris de flacon et de fuite de cytotoxique. Dans ce cadre, un coffret doit être mis à disposition à l’intérieur du véhicule de livraison. Le livreur doit disposer d’un téléphone mobile et d’un numéro à contacter afin d’obtenir immédiatement des conseils en cas de fuite de substances.

2.1.5 Réception et contrôle des stocks

Les résultats de plusieurs études européennes et américaines montrent l'existence d'une contamination de surface sur les flacons commercialisés ainsi que sur les boîtes des médicaments cytotoxiques fournis par les fabricants aux pharmacies. Les personnes en charge de la réception et du contrôle des stocks doivent être informées de la possibilité d'une contamination par la surface extérieure des flacons de cytotoxiques. Le personnel doit porter des gants de chimiothérapie à usage unique lors de leur manipulation.

Les conditionnements présentant des dommages visibles doivent être immédiatement mis en quarantaine et le fournisseur doit être contacté. Il est déconseillé de retourner les flacons de cytotoxiques endommagés aux fournisseurs, ils doivent au contraire être éliminés de manière appropriée. Le personnel doit se laver les mains après la manipulation des flacons de médicaments cytotoxiques. Les gants ne constituent pas un substitut au lavage des mains.

Les articles potentiellement contaminés, par exemple les gants, doivent être éliminés comme des déchets dangereux. Les employeurs sont encouragés à s'assurer que la zone de stockage est dotée d'une ventilation générale aspirante suffisante pour diluer et éliminer tout contaminant aéroporté. En fonction de la nature physique et de la quantité de médicaments stockés, il peut être envisagé d'installer un ventilateur d'aspiration spécifique aux situations d'urgence. En cas de bris de flacons, le ventilateur doit être suffisamment large pour purger rapidement les contaminants aéroportés de la pièce et éviter la contamination des zones adjacentes. (Voir Sections 1 et 6).

Lorsque cela est possible, les médicaments fournis dans des conditionnements incassables doivent être préférés à ceux conditionnés dans des récipients de verre.

2.1.6 Responsabilités des fournisseurs de médicaments

Il relève de la responsabilité des industriels de fournir des cytotoxiques dans des récipients qui sont garantis **exempts de contamination**. Il est extrêmement souhaitable que les fabricants fournissent une **certification** (sous quelque forme que ce soit) garantissant la décontamination des flacons et des conditionnements secondaires. Cette analyse doit être de préférence effectuée par un laboratoire indépendant. Les hôpitaux et les centrales d'achats doivent privilégier l'achat de produits qui ont été vérifiés et certifiés comme exempts de contamination externe.

Les fabricants doivent fournir les fiches de données de sécurité (FDS) relatives à tous leurs produits cytotoxiques avec des détails explicites sur la décontamination et les mesures de protection à mettre en œuvre en cas de fuite ou d'autres accidents. Chaque établissement doit conserver un jeu de ces FDS, s'assurer qu'elles correspondent bien aux produits réellement utilisés et de leur mise à jour régulière. Ces FDS doivent être facilement accessibles dans toutes les zones où des produits dangereux sont conservés ou utilisés (voir Section 2.1.9). Le fabricant doit également fournir des données sur la stabilité physico-chimique et les conditions de conservation recommandées en ce qui concerne la température et la luminosité.

2.2 Transport interne du produit commercial

Le transport interne des produits cytotoxiques et les mesures de sécurité nécessaires dépendent de la quantité de médicaments transportés.

2.2.1 Conditionnement

Si des quantités importantes de flacons de cytotoxiques doivent être transportées, il est recommandé d'utiliser un support roulant et de conserver les produits dans leur emballage original. Afin de prévenir tout choc accidentel, les boîtes de médicament doivent être enveloppées dans un film plastique protecteur, puis fixés avec des courroies sur le support roulant.

S'il s'avère nécessaire d'ouvrir le conditionnement et de fragmenter les quantités pour leur transport, des boîtes incassables et étanches doivent être utilisées. Par précaution supplémentaire, la partie interne de ces boîtes doit être constituée de mousse moulée ou de matériaux spongieux, afin de maintenir la stabilité des médicaments. Cette mousse doit être bien adaptée à la taille des médicaments transportés. Les fournisseurs peuvent réduire le risque de dommages en les livrant dans des conteneurs plastiques qui absorbent les chocs et qui sont spécialement conçus à cet effet.

2.2.2 Étiquetage

En cas de transport de grandes quantités, l'étiquetage doit indiquer très clairement le caractère cytotoxique du contenu. Si des quantités plus réduites de médicaments doivent être transportées après ouverture du conditionnement primaire, cette étiquette doit alors être fixée sur la boîte de transport.

Une autre étiquette doit indiquer que les matériaux contenus sont scellés et que leur transport est considéré comme sûr. Cette étiquette doit également men-

tionner les coordonnées de la personne à informer en cas de fuites ou d'autres accidents.

2.2.3 Fuites

Les personnes transportant le produit commercial dans l'établissement doivent disposer d'un coffret à utiliser en cas de fuite. Le contenu et l'utilisation de ce coffret sont décrits en détail dans la Section 14. En cas d'accident, le responsable de l'équipe doit être contacté. Jusqu'à l'arrivée de la personne compétente, les personnes transportant les médicaments doivent enfiler leurs vêtements protecteurs (se trouvant dans le coffret) et clairement délimiter la zone de danger en utilisant un signe de mise en garde ou une craie colorée spéciale ; ceci afin d'empêcher les personnes de marcher dans la zone contaminée.

2.3 Transport interne de la préparation

Cette section décrit les directives à suivre pour le transport des médicaments cytotoxiques du service de pharmacie jusqu'aux services de soins au sein de l'hôpital.

Toutes les préparations cytotoxiques doivent être conditionnées, conservées et transportées de façon à éviter tout accident et toute contamination consécutive de l'environnement, du médicament lui-même et de tout le personnel participant à leur manipulation et à leur transport de routine. Les conditions de transport doivent garantir une protection physique et chimique adéquate aux médicaments et à la personne qui les manipule. Pendant le transport, si des médicaments sont déversés ou séparés du reste du contenu transporté, la protection de l'opérateur reste la préoccupation principale et doit être anticipée et gérée de manière appropriée.

2.3.1 Conditionnement

Les préparations cytotoxiques doivent être conditionnées dans un contenant étiqueté, scellé et étanche, puis, si possible, enveloppées dans des sacs scellés à la chaleur. Ces précautions ont pour objet d'assurer une protection contre la lumière lorsque cela est nécessaire, une protection contre les bris pendant le transport et enfin le confinement de toute fuite éventuelle.

2.3.2 Transports des médicaments

Les préparations cytotoxiques doivent être délivrées directement dans les services de soins par le personnel en charge du transport de ces médicaments. Aucun détour ne doit être autorisé pendant le transport. Le personnel participant au transport des cyto-

toxiques doivent recevoir les instructions appropriées relatives aux risques potentiels, aux bonnes pratiques de manipulation et aux procédures à suivre en cas de bris ou de fuite.

Les conteneurs utilisés pour le transport des préparations cytotoxiques doivent être solides avec des parois résistantes. En outre, ils doivent être constitués de mousse moulée ou d'autres matériaux d'emballage adaptés, permettant ainsi de protéger le produit contre un choc équivalant à une chute d'un mètre de hauteur sur une surface en béton.

Lorsque cela est possible, des conteneurs jetables doivent être utilisés (par exemple, des sacs plastiques scellés). Pour des raisons de sécurité, les conteneurs de transport doivent être doublés de matériaux absorbants en cas de fuite.

Les conteneurs doivent être exclusivement réservés au transport de médicaments cytotoxiques.

L'utilisation de systèmes pneumatiques pour le transport des médicaments cytotoxiques N'EST PAS RECOMMANDÉE. Les normes de pratique dans certains pays, par exemple en Australie, au Canada et aux États-Unis d'Amérique, interdisent explicitement leur utilisation. Si ce système de transport doit être utilisé, il doit tout d'abord être vérifié et validé après avoir utilisé des conteneurs remplis d'un produit NON cytotoxique de la même taille, du même poids et du même volume. Toutes les préparations transportées de cette manière doivent être enveloppées dans des sacs plastiques scellés à la chaleur puis placées dans des conditionnements résistant aux fuites et à la rupture sous contrainte. Les conteneurs utilisés dans les tubes pneumatiques transportant des cytotoxiques doivent être clairement étiquetés comme cytotoxiques, et exclusivement réservés au transport d'agents cytotoxiques. Des procédures écrites doivent également indiquer la procédure à suivre en cas de fuite ou d'autres incidents susceptibles de survenir en cas d'utilisation de produits cytotoxiques dans des tubes pneumatiques.

2.3.3 Étiquetage

Comme cela a été décrit précédemment, les préparations cytotoxiques doivent être facilement identifiables par toute personne susceptible de les manipuler. Tout emballage extérieur opaque ne laissant pas paraître les conteneurs doit porter de façon visible des étiquettes de mise en garde indiquant la nature « cytotoxique » du contenu. Ces étiquettes doivent porter un symbole d'identification des médicaments cytotoxiques. Les conditions de température et de luminosité ap-

propriées, ainsi que les dates de péremption doivent être clairement indiquées sur l'étiquette apposée sur le conditionnement extérieur.

2.3.4 Procédure à suivre en cas de fuite d'un produit cytotoxique

Des coffrets destinés à être utilisés en cas de déversement de produits cytotoxiques doivent être facilement accessibles au personnel responsable du transport des médicaments cytotoxiques.

Toutes les personnes intervenant dans la conservation et le transport des médicaments cytotoxiques doivent recevoir la formation appropriée concernant les risques potentiels, les mesures de manipulation

et les procédures à suivre en cas de rupture et de déversement. Toutes les formations doivent être documentées et les dossiers conservés. Des mises à jour de formation doivent être effectuées tous les ans puis, consignées dans des dossiers. (Voir également Sections 4 et 21).

2.3.5 Documentation du transport des médicaments cytotoxiques

Des dossiers contenant la documentation relative au transport des préparations cytotoxiques de la pharmacie vers les différents services concernés doivent être tenus à jour. (Voir également Section 21).

Section 3 - Personnel

3.1 Formation

Cette section concerne plus spécifiquement les établissements dans lesquels les agents cytotoxiques sont préparés en interne. Si les produits cytotoxiques proviennent de sources extérieures (c'est-à-dire qu'ils sont achetés auprès d'un fournisseur commercial), certaines des recommandations suivantes peuvent ne pas s'appliquer. Par exemple, l'établissement peut ne pas compter de personnel de pharmacie chargé de la préparation des agents cytotoxiques.

Toutes les personnes participant à la préparation et à l'administration des médicaments cytotoxiques doivent posséder une qualification reconnue ou avoir reçu une formation certifiée conformément aux réglementations locales.

Une évaluation des compétences pratiques doit être mise en œuvre régulièrement pour tout le personnel de préparation et d'administration des chimiothérapies.

Le personnel intervenant dans la manipulation des médicaments cytotoxiques, notamment au niveau du transport, de la conservation et du nettoyage des locaux, doit être formé à l'utilisation d'équipements de protection individuelle (EPI) et aux procédures de sécurité de manipulation. Ces membres du personnel doivent être évalués régulièrement afin de vérifier que les procédures sont respectées.

Les médicaments cytotoxiques peuvent être manipulés et conservés dans la pharmacie par des personnes formées.

La préparation des médicaments cytotoxiques injectables doit être effectuée uniquement par le personnel de la pharmacie.

Le transport des médicaments cytotoxiques est une tâche qui peut être confiée à un personnel auxiliaire.

L'administration des chimiothérapies ne doit être effectuée que par du personnel de santé diplômés / qualifiés. (Voir également Sections 4 et 12).

3.2 Considérations sanitaires

Toutes les personnes participant à un aspect quelconque de la manipulation des médicaments cytotoxiques doivent être informées des risques d'exposition professionnelle.

3.2.1 Situations incompatibles avec la préparation des cytotoxiques

Maladie

Lorsque cela est possible, le personnel atteint d'infections respiratoires supérieures ou d'infections cutanées ne doit pas intervenir dans la préparation des cytotoxiques. Le personnel recevant des traitements immunosuppresseurs doit également en être exclu.

Planification familiale

Les femmes enceintes ou allaitant et les membres du personnel ayant prévu d'être parents de manière imminente peuvent être autorisés à éviter de travailler en contact avec des médicaments cytotoxiques. Pour ces personnes, d'autres activités leurs seront confiées ou seront assignées à une zone différente de la pharmacie en cas de demande. Les établissements doivent développer une politique par écrit sur la manière de traiter ce problème.

Résultats histopathologiques anormaux

Les membres du personnel présentant des résultats histopathologiques anormaux ne doivent pas préparer des médicaments cytotoxiques tant que l'anomalie n'a pas été évaluée.

3.2.2 Examens médicaux

Il n'existe aucune mesure directe permettant d'établir l'exposition aux médicaments cytotoxiques. Des mesures non spécifiques ont été utilisées comme indicateurs initiaux et de routine. Les personnes chargées de la manipulation des cytotoxiques injectables doivent faire l'objet d'un examen initial comprenant l'évaluation d'un certain nombre de paramètres dont : numération formule sanguine, tests de la fonction hépatique, urée, créatinine et électrolytes.

Ces mesures peuvent ensuite être utilisées pour les comparer avec les analyses effectuées ultérieurement soit dans le cadre d'un contrôle de routine soit à la suite d'expositions accidentelles. Une surveillance régulière, comprenant une numération formule sanguine, doit être proposée au minimum à intervalles de six mois. Les établissements doivent disposer d'une politique consignée par écrit relative au contrôle initial et périodique du personnel participant à la préparation des cytotoxiques. (Voir également Section 19).

3.3 Locaux

Les locaux doivent être conçus de manière à permettre un accès facile et adéquat du personnel, de l'équipement, du matériel et des équipes de nettoyage. La

zone d'atmosphère contrôlée (ZAC) doit être conçue de façon ergonomique visant au confort des personnes travaillant pendant de longues durées. Pour la sécurité des personnes isolées, travaillant en salle blanche, la zone doit permettre une visibilité adéquate de celles-ci.

L'accès aux unités de préparation des cytotoxiques (UPC) doit être limité aux personnes travaillant dans cette zone. Un panneau indiquant une zone d'accès limité, interdite au personnel non autorisé, doit être placé en évidence.

L'accès à une douche d'urgence située à proximité des unités de préparation des cytotoxiques doit être prévu. Enfin, des dispositifs de lavage oculaire doivent également être disponibles. (Voir également Section 6).

3.4 Hygiène

Des procédures d'hygiène strictes doivent être développées et suivies dans les unités de préparation des cytotoxiques. Il doit être formellement interdit de manger, boire, mâcher du chewing-gum et appliquer des produits cosmétiques dans cette zone. En outre, le personnel travaillant dans l'UPC ne doit pas porter de bagues, de boucles d'oreilles, de bracelets ni d'autres bijoux.

3.5 Gestion du personnel

Des politiques et des procédures doivent être développées et appliquées au regard des points suivants :

3.5.1 Dotation en personnel

Le nombre de personne devant accomplir la charge de travail attendue doit être suffisant. La gestion du personnel doit prévoir un nombre suffisant d'employés pour effectuer la charge de travail au cours de la période d'activité maximale, et doit également prendre en compte la complexité des produits fabriqués.

3.5.2 Pauses

Les personnes travaillant en zone d'atmosphère contrôlée doivent être suffisamment nombreuses pour leur permettre de faire des pauses. Il est recommandé de ne pas passer plus de deux heures d'affilées dans une pièce confinée ou un isolateur sans faire de pause. Exerçant souvent en isolement, le personnel doit bénéficier de périodes de repos suffisamment longues pour permettre de maintenir une concentration adéquate.

3.5.3 Documentation

Les journaux consignants les changements de postes du personnel travaillant à la reconstitution des cytotoxiques doivent être établis et mis à jour. Les informations enregistrées doivent comprendre la durée d'occupation des postes, la localisation (dans le cas où plusieurs isolateurs ou PSM existeraient), le nombre de manipulations, et la quantité totale de médicaments manipulés. D'autres paramètres ou risques peuvent être intégrés ; par exemple si le médicament est sous forme de poudre ou de solution, et si le médicament est fourni en flacons ou en ampoules. (Voir également Section 21).

Section 4 - Formation

4.1 Formation sur les risques des produits cytotoxiques et leur utilisation

Afin de comprendre les risques encourus et d'assurer la bonne manipulation des médicaments cytotoxiques, le personnel concerné doit suivre une formation adéquate. Cette mesure s'applique au personnel de la pharmacie, à l'équipe des infirmières et des médecins, et à toute autre personne intervenant dans la chaîne de préparation, dont les porteurs et l'équipe de nettoyage. Lorsque cela est possible, le personnel doit suivre une formation spécifique.

En outre, les patients et le personnel soignant participant à l'administration de chimiothérapies à domicile doivent être formés sur les principes de sécurité de manipulation, les procédures à suivre en cas de déversement et l'élimination des déchets et des excréta des patients. Des instructions écrites doivent être fournies au patient ou à la personne soignante, et en particulier sur l'utilisation des chimiothérapies orales.

4.1.1 Contenu de la formation

Un programme de formation sur les risques d'exposition aux agents cytotoxiques et sur les mesures applicables pour une bonne manipulation de ces produits doit être développé et mis en place. Ce programme doit contenir les éléments suivants :

- (a) risques potentiels d'exposition aux agents cytotoxiques ;
- (b) pharmacologie de base des agents cytotoxiques ;
- (c) théorie de la technique aseptique ;
- (d) utilisation des équipements de protection individuelle (EPI) ;
- (e) théorie des dispositifs et des barrières de confinement ;
- (f) théorie de la hiérarchie des mesures de protection ;
- (g) manipulation des déchets cytotoxiques ;
- (h) déversements de produits cytotoxiques et exposition accidentelle aux cytotoxiques ;
- (i) prescription d'agents cytotoxiques ;
- (j) validation des prescriptions de médicaments cytotoxiques ;
- (k) politiques et procédures hospitalières sur la gestion des médicaments cytotoxiques ;
- (l) processus d'utilisation des médicaments cytotoxiques (sélection du médicament, validation de la

prescription, préparation, délivrance, administration du médicament et évaluation de l'utilisation du médicament).

La formation ainsi fournie doit être personnalisée en fonction des besoins individuels après avoir tenu compte de la description du poste, du niveau de formation antérieure et des responsabilités spécifiques relatives aux médicaments cytotoxiques. Parallèlement à cette formation, la fréquentation des cours internes ou externes, de séminaires et de symposiums doit être fortement encouragée. Enfin, le personnel n'ayant pas travaillé depuis longtemps dans ce domaine doit suivre une formation pour la mise à jour de leur connaissance.

4.1.2 Prestataires de formation

La formation doit être délivrée par des spécialistes universitaires, cliniques ou techniques compétents. Cette exigence peut varier en fonction du type de formation. Lorsque cela est possible, une formation agréée est préférable. Le nombre d'heures de formation à effectuer doit être déterminé par le prestataire de formation.

4.1.3 Documentation

Les cours de formation doivent être documentés et enregistrés régulièrement dans les dossiers du personnel concerné au sein du département des ressources humaines.

4.1.4 Certification

Les cours de formation proposés par des organismes professionnels doivent de préférence être validés par une certaine forme d'accréditation et une allocation d'heures de formation continue.

4.1.5 Évaluation

Le contrôle des connaissances acquises au cours de la formation doit faire partie intégrante de tous les programmes. L'efficacité du processus de formation doit être évaluée et contrôlée régulièrement. Pour cela, il est possible d'organiser un contrôle des connaissances ou un examen à la fin du programme de formation.

4.1.6 Contrôles périodiques des connaissances

Il est recommandé de répéter le programme de formation tous les deux à trois ans afin d'intégrer les nouveaux médicaments utilisés en pratique ou toute autre innovation technique introduite dans les procédures. La formation doit être renouvelée à chaque fois qu'un changement de pratique important se produit.

4.2 Formation sur la sécurité de manipulation et la préparation des médicaments cytotoxiques

Avant d'être autorisé à travailler dans les unités de préparation des cytotoxiques, le personnel concerné doit être formé à la sécurité de manipulation des cytotoxiques et de leurs déchets. Cette formation doit être fournie par des pharmaciens, des internes en pharmacie, des techniciens et des préparateurs en pharmacie. Par ailleurs, il peut être nécessaire que les autres membres de la pharmacie et le personnel auxiliaire reçoivent une formation sur la procédure à suivre en cas de déversement, transport et stockage des cytotoxiques.

Quant aux infirmières, leur formation doit être plus approfondie sur la sécurité de manipulation, qui comprend l'administration des cytotoxiques, l'élimination des déchets, et la prise en charge d'une extravasation et des fuites.

Cette formation peut être proposée en interne ou délivrée par un prestataire extérieur. En cas de formation interne, les ressources adéquates doivent être disponibles.

Le personnel manipulant les médicaments cytotoxiques doit recevoir des informations complémentaires mises à jour sur tous les aspects de la sécurité de manipulation des médicaments cytotoxiques, ainsi que sur les dangers liés à de faibles niveaux d'exposition à ces substances.

4.2.1 Contenu de la formation

Un programme de formation sur la reconstitution des médicaments cytotoxiques doit être développé et mis en place. Ce programme doit aborder les points suivants :

- (a) risques potentiels d'une exposition à des agents cytotoxiques ;
- (b) utilisation d'un PSM / d'un isolateur ;
- (c) travail dans une zone d'atmosphère contrôlée ;
- (d) technique aseptique ;
- (e) utilisation des équipements de protection individuelle ;
- (f) utilisation des dispositifs de confinement ;
- (g) utilisation d'un équipement spécialisé ;
- (h) élimination des déchets cytotoxiques ;
- (i) gestion des déversements de produits cytotoxiques ;
- (j) procédures d'urgence ;

- (k) documentation ;
- (l) étiquetage et conditionnement ;
- (m) transport des cytotoxiques ;
- (n) surveillance environnementale ;
- (o) procédure de nettoyage ;
- (p) contrôle sanitaire ;
- (q) processus de validation.

Compte tenu de la nature du poste et des risques associés, la formation doit être adaptée aux besoins spécifiques de chaque individu. La formation doit être continue et régulièrement mise à jour incluant les nouvelles procédures, les nouveaux produits, et les contrôles de compétences périodiques. Lorsqu'un nouveau médicament dangereux est utilisé dans le lieu de travail, l'équipe doit être informée des risques d'exposition potentielle à cette substance.

Chaque établissement doit développer et mettre à jour un manuel de procédures relatives à la fabrication et à l'administration appropriées des médicaments cytotoxiques. Celui-ci doit comprendre une description de la technique aseptique, des opérations standards de reconstitution et d'administration des cytotoxiques, des procédures de nettoyage, des précautions à prendre en cas de déversements, du transport et des contrôles sanitaires. Il doit également présenter une description complète de tous les équipements de protection individuelle et des dispositifs de confinement spécifiques à utiliser au cours de la préparation des cytotoxiques. Ce manuel doit être mis à jour régulièrement et accessible au personnel à tout moment.

4.2.2 Formateurs

La formation du personnel sur la manipulation des médicaments cytotoxiques injectables doit être effectuée par des formateurs expérimentés. Lorsque cela est possible, la formation agréée est préférable. Des procédures relatives à la formation doivent être développées et mises à jour. Tout nouveau processus implique la création d'une procédure spécifique détaillée. Avant que le personnel ne commence à préparer ou à administrer un produit à un patient, il doit avoir subi une formation sur cette procédure standard.

4.2.3 Documentation

Les cours de formation délivrés à l'équipe doivent être structurés, documentés et conservés dans des dossiers sans limitation de durée au sein du département des ressources humaines.

4.2.4 Validation

Validation des processus

L'objectif vise à démontrer que les processus utilisés au cours de la préparation aseptique ainsi que le personnel responsable de la préparation garantissent le maintien de la stérilité du produit. Le test de remplissage de culture (ou « Media Fill Test ») est destiné à simuler les opérations aseptiques de routine, susceptibles d'être testées au regard de la contamination microbiologique.

Le test doit refléter les activités de routine en ce qui concerne le nombre de préparations produites et doit être effectué en utilisant les mêmes dispositifs et les mêmes méthodes de transfert que dans les procédures de routine. Le milieu de culture tryptone soja est généralement utilisé pour ce test. La stérilité des milieux de culture doit être vérifiée avant d'effectuer le test de remplissage afin de s'assurer que les équipements n'entraînent aucune interférence avec la stérilité. Par exemple, lorsque des isolateurs stérilisés sont utilisés, la méthode de stérilisation peut inhiber la croissance microbiologique et donner un résultat faussement négatif lors de la réalisation du test de remplissage. Le test doit être effectué au moins trois fois, et les unités remplies doivent être mises en incubation à la température requise pendant 14 jours. Le résultat attendu est une absence complète d'unités positives. En cas de résultat positif, la cause de l'échec doit être recherchée afin de déterminer si sa cause relève des locaux, du processus ou de l'opérateur. La revalidation du processus doit être effectuée lorsque la cause de cet échec a été identifiée. En outre, la revalidation du processus doit être mise en œuvre lors de tout changement apporté soit au processus soit aux équipements.

Validation de l'opérateur

L'un des objectifs consiste à démontrer que la technique aseptique utilisée par l'opérateur maintient la stérilité du produit. Toute manipulation aseptique doit être fragmentée en un certain nombre d'étapes essentielles (c'est-à-dire prélèvement de la solution dans un

flacon, injection d'une solution dans la poche de perfusion). Chacune de ces étapes doit faire l'objet d'un test de remplissage. L'opérateur doit également être en mesure de démontrer sa compréhension des techniques de sécurité de manipulation permettant la prévention à l'exposition aux médicaments dangereux.

L'autre objectif consiste à s'assurer que l'opérateur peut effectuer ces manipulations aseptiques sans se contaminer lui-même et sans contaminer l'environnement. Le plus fréquemment, un colorant à la fluorescéine détecté par lumière ultraviolette est utilisé.

Validation de la formation

L'objectif est de confirmer que tout le personnel possède un niveau satisfaisant de connaissances et de compétences pour les tâches qui lui sont assignées. Le programme de formation doit être validé et doit porter sur les étapes essentielles du processus aseptique et les risques de contamination chimique. L'efficacité de la formation doit être validée par des contrôles de compétences.

Une revalidation doit être effectuée régulièrement. La fréquence de cette revalidation dépend d'un certain nombre de facteurs, notamment le renouvellement du personnel et la fréquence des changements de postes dans un service. Au minimum, le personnel effectuant régulièrement des reconstitutions d'agents cytotoxiques doit subir un test de validation annuel.

4.2.5 Évaluation

Le contrôle continu des connaissances acquises au cours de la formation suivie doit faire partie intégrante du programme. L'efficacité du processus de formation doit être évaluée et contrôlée régulièrement.

4.2.6 Nouvelle formation

Afin de prendre en compte l'introduction de nouveaux médicaments dans la pratique ou de toute autre innovation technique, il est recommandé d'effectuer le programme de formation tous les deux à trois ans.

La formation doit être renouvelée à chaque fois qu'un changement important de pratique se produit.

Section 5 - Hiérarchisation des mesures de protection

L'élaboration de normes d'hygiène industrielle inclut fréquemment l'obligation de suivre un ordre hiérarchique de niveaux de protection des employés sur leur lieu de travail.

A ce sujet, citons par exemple la directive 2004/37/CE du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 2004 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition professionnelle à des agents cancérigènes ou mutagènes 1, ou la plupart des réglementations et législations nationales sur la santé et la sécurité industrielle.

Conformément aux dispositions de ces lois et de ces réglementations, l'employeur doit effectuer une analyse des risques comprenant les étapes suivantes :

- définition des zones de travail à évaluer (par exemple, unités de préparation des cytotoxiques, réception des marchandises, transport, administration, etc.) ;
- identification des risques et des charges (par exemple, classification des substances) ;
- évaluation des risques et des charges en question ;
- spécification des mesures nécessaires ;
- tests et évaluation de l'efficacité des mesures (efficaces ou au contraire à l'origine de nouveaux risques) ;
- documentation.

Il n'est pas logique d'appliquer un niveau de protection largement supérieur ou d'accepter un niveau très inférieur pour les médicaments cytotoxiques par rapport aux mesures appliquées pour d'autres produits toxiques ou cancérigènes.

Cependant, il est impératif que la séquence des niveaux de protection commence au niveau 1 et se termine au niveau 4 = SOMMET → BASE.

En d'autres termes, le choix des mesures de protection contre l'exposition aux médicaments cytotoxiques ne se fait pas librement.

Les niveaux des mesures de protection apparaissent ci-dessous par ordre d'importance décroissant :

5.1 Niveau 1 : *Élimination, Substitution, Remplacement*

Remplacement du produit par un autre produit non toxique ou moins toxique

Actuellement, cette procédure est rarement possible dans le traitement des patients atteints de cancer,

mais ce niveau pourrait prendre de l'importance grâce à l'apparition de thérapies plus ciblées.

Si le niveau 1 est impossible ou insuffisant, c'est le niveau suivant qui doit s'appliquer

5.2 Niveau 2 : *Isolement du risque / Confinement de la source*

Confiner le produit toxique dans son conteneur ou à sa source

En confinant le produit à sa source, on prévient la contamination des personnes ou des matériels.

Dans la mesure du possible, le confinement de la source doit se poursuivre pendant tout le processus de production et d'administration du produit.

Si les niveaux 1 et 2 sont impossibles ou insuffisants, c'est le niveau suivant qui doit s'appliquer.

5.3 Niveau 3 : *Contrôles d'ingénierie / Ventilation*

Actionner la ventilation d'air ou l'extraction locale ou générale afin de diluer le produit toxique

Toute forme de dilution permettra de réduire la concentration de la contamination. Toute forme d'extraction permettra de réduire la quantité de la contamination (par exemple, ouvrir une fenêtre et/ou une porte de la chambre d'un patient pour permettre la ventilation).

L'utilisation de Postes de Sécurité Microbiologique (PSM) et d'isolateurs appartiennent aux mesures de niveau 3. Ces appareils de ventilation offrent des caractéristiques de protection supplémentaires. Les PSM comprennent notamment le contrôle de l'écoulement de l'air, des écrans de protection et des filtres à haute efficacité (HEPA : High Efficiency Particulate Air filter unit).

Pour les isolateurs, ce sont des sas, le port de gants, des filtres HEPA et une barrière physique entre le produit et l'opérateur qui garantissent la protection.

Aucune de ces caractéristiques ne permet d'empêcher la survenue d'une contamination dans le PSM ou l'isolateur. En cas de contamination, celle-ci pénétrera inévitablement dans l'environnement.

Certaines législations et réglementations utilisent un 5e niveau de hiérarchisation. Il existe alors un niveau supplémentaire entre les niveaux 3 et 4 - le niveau 3 B.

5.3 Niveau 3 B : *Contrôles administratifs / Mesures organisationnelles*

Le travail doit être organisé de façon à réduire la durée d'exposition et le nombre d'employés exposés. Si les niveaux 1, 2 et 3 sont impossibles ou insuffisants, c'est le niveau suivant qui s'applique.

5.4 Niveau 4 : *Équipements de protection individuelle*

Protection individuelle grâce à des équipements personnels

Les gants, les masques, les blouses, les lunettes de protection, les écrans faciaux et autres équipements créent une barrière temporaire entre la contamination et l'opérateur.

Il est important d'utiliser des matériaux dont la résistance est « avérée » ; c'est-à-dire testée pour ces produits et ces conditions spécifiques.

L'appellation « gants pour produits cytotoxiques » n'est pas suffisante pour assurer une protection adéquate, sauf si elle est accompagnée de résultats d'analyses.

Ces analyses doivent prendre en compte les conditions spécifiques d'utilisation, notamment :

- (a) procédure HYPEC (contact direct avec un médicament cytotoxique pendant 30 minutes à une température de 42 °C) ;
- (b) la température des gants après seulement 3 minutes de contact avec la main dont la température atteint 34 °C ;
- (c) étirement continu du gant au cours des activités de préparation ou d'administration par rapport à des conditions statiques du test.

Les bonnes pratiques professionnelles doivent être incorporées dans les opérations standards et ces pratiques doivent être vérifiées et mises à jour régulièrement. Tous les membres du personnel doivent être formés conformément à ces procédures et les performances doivent être vérifiées périodiquement.

REFERENCES

- 1 Directive 2004/37/CE du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 2004 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail (sixième directive particulière au sens de l'article 16, paragraphe 1 de la directive 89/391/CEE du Conseil 2004). Disponible sur: <http://europa.eu/scadplus/leg/en/cha/c11137.htm>

Section 6 - Locaux destinés à la préparation des médicaments cytotoxiques stériles et équipements de protection individuelle

Les locaux destinés à la préparation stérile des médicaments cytotoxiques doivent assurer à la fois la protection du produit et celle des manipulateurs.

La manipulation aseptique des médicaments doit se faire dans un environnement contrôlé afin d'assurer la stérilité du produit final. Des mesures de protection supplémentaires sont nécessaires pour garantir la sécurité des opérateurs.

6.1 Préparation centralisée

La préparation centralisée des médicaments cytotoxiques injectables doit se dérouler dans des conditions protégeant le produit final d'une contamination microbologique et particulaire, mais préservant également les opérateurs d'une exposition aux médicaments dangereux. En prenant en compte l'analyse pharmaceutique et les contrôles qualité mis en œuvre, la préparation centralisée améliore la qualité globale de la préparation, ce qui renforce la sécurité des patients. La centralisation des services engendre également des bénéfices économiques.

L'unité de préparation centralisée est fréquemment située au niveau du service de pharmacie. De nombreux établissements placent les installations destinées à la préparation à l'intérieur du service de consultation d'oncologie ou à proximité des salles d'hospitalisation où les chimiothérapies sont le plus fréquemment administrées (c'est-à-dire dans une pharmacie satellite). Cette disposition offre un certain nombre d'avantages en ce qui concerne la facilité de transport des cytotoxiques, tout en améliorant les communications entre le personnel de la pharmacie, le personnel médical et les infirmières.

La pharmacie satellite doit être placée sous le contrôle d'un pharmacien.

En aucun cas le personnel infirmier ne doit être autorisé à préparer ou reconstituer les agents cytotoxiques dans le service de soins.

6.2 Locaux

Compte tenu du risque de contamination, la reconstitution des cytotoxiques doit être effectuée dans une salle exclusivement destinée à cette tâche, où l'équi-

pement est également destiné à cette activité.

L'accès à l'unité de préparation des cytotoxiques doit être limité au personnel formé et agréé de la pharmacie. Un panneau d'avertissement doit clairement indiquer que l'accès est contrôlé et réservé au personnel autorisé. Le recours aux symboles et aux couleurs standards désignant les agents cytotoxiques est recommandé. Voici un exemple de message pouvant être inscrit sur le panneau d'avertissement :

« Zone de préparation de médicaments cytotoxiques. Accès réservé au personnel autorisé »

Les unités de préparation des médicaments cytotoxiques doivent être conçues de façon à permettre un accès facile et adéquat au personnel, aux équipements et aux équipes de nettoyage. Les surfaces des pièces doivent être conçues de façon à réduire la dissémination des particules et à empêcher l'accumulation de matières particulaires. Leur conception doit permettre un nettoyage efficace. Les murs doivent être recouverts d'une surface lisse et résistante, l'éclairage intégré au plafond, et la pièce doit contenir le minimum d'étagères possible. Les sols doivent être si possible coulés et sans rainure. Il est apparu que les revêtements vinyliques pouvaient retenir certains médicaments.

En cas de contamination oculaire avec un produit dangereux, un système permettant un lavage oculaire d'urgence doit être à la disposition du personnel. En cas de contamination, les yeux doivent être soumis à un lavage prolongé à l'aide soit d'une solution de lavage oculaire disponible dans le commerce soit d'une solution de chlorure de sodium (0,9 %). Compte tenu du risque de lésions oculaires dues à la pression de l'eau, il n'est pas recommandé de laver l'œil directement à l'eau du robinet. L'installation d'une douche d'urgence doit également être envisagée.

6.2.1 Classification des zones d'atmosphère contrôlée (ZAC)

La classification générale de la **zone d'atmosphère contrôlée** (« classe ») provient de la norme internationale ISO 14644-1¹. Cette classification est basée sur le niveau maximum de contamination particulaire. Pour les médicaments stériles, la classification de la

zone doit faire référence à la classification (« classe ») donnée par les bonnes pratiques de fabrication EudraLex, Annexe 1, Volume 4, Fabrication des médicaments stériles², et par les Directives PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme)³. Les normes EudraLex s'appliquent à l'industrie pharmaceutique, tandis que les Directives PIC/S s'adressent aux services d'inspection pharmaceutique qui contrôlent les pharmacies hospitalières.

Cette classification prend en compte la contamination à la fois particulaire et microbologique. La zone doit être conçue pour faciliter l'asepsie pendant la manipulation et la préparation des médicaments cytotoxiques, et pour permettre le confinement des médicaments cytotoxiques, en particulier en cas de défaillance du PSM / de l'isolateur ou de déversement à l'extérieur du PSM / de l'isolateur. Les exigences concernant les environnements des différentes « classes » dépendront à la fois des types de préparations et d'équipements utilisés.

(a) Type de préparation

La préparation des médicaments cytotoxiques stériles peut être définie comme une préparation aseptique.

(b) Cadre environnemental

La préparation des cytotoxiques stériles réalisée à l'aide de la technique aseptique doit être effectuée dans un environnement de Classe A. Les caractéristiques d'un environnement de Classe A apparaissent dans le Tableau 1 (contamination particulaire) et le Tableau 2 (contamination microbienne). Le Tableau 3 résume la relation entre la classification ISO¹, la classification EudraLex², et la norme fédérale 209E des États-Unis concernant la contamination particulaire.

Remarque : la norme fédérale 209E a été remplacée par la norme ISO 14644-1. Dans la mesure où certains fournisseurs ou certains utilisateurs peuvent ne pas avoir effectué la conversion, ces données ne sont fournies qu'à titre d'information.

Tableau 1
Classification des particules aéropartées²

Classe	Au repos		En intervention	
	Nombre maximum autorisé de particules par m ³ supérieures ou égales à			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3500	1	3500	1
B	3500	1	350 000	2000
C	350 000	2000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	Non défini	Non défini

Tableau 2
Limites recommandées pour la contamination microbienne²

Classe	Échantillon d'air UFC/m ³	Plaques posées (Ø 90 mm) UFC/4 heures	Plaques de contact (Ø 55 mm) UFC/plaque	Empreinte de à cinq doigts UFC/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Tableau 3
Relation entre la classification ISO¹, la classification EudraLex², et la norme fédérale américaine n° 209 E (US FS 209E)

classe	Nombre maximum autorisé de particules / m ³ supérieures ou égales à				
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	5 µm
Classe ISO 5 (US FS 100)	100 000	23 700	10 200	3520	29
Classes A et B (au repos)	/	/	/	3500	1
Classe ISO 7 (US FS 10 000)	/	/	/	352 000	2930
Classe C	/	/	/	350 000	2000
Classe ISO 8 (US FS 100 000)	/	/	/	3 520 000	2 300
Classe D	/	/	/	3 500 000	20 000

* Remarque : la norme US FS 209 E a été remplacée par la norme ISO 14644-1.

L'environnement de Classe A correspond environ à la classe ISO 5.

Les PSM et les isolateurs sont tous deux en mesure de garantir un environnement de Classe A. La principale différence entre ces deux approches réside dans les exigences relatives à l'environnement immédiat de l'équipement utilisé.

Selon les Directives PIC/S³, lorsqu'un PSM est utilisé pour les manipulations aseptiques, la classe recommandée pour le milieu environnant est la suivante :

Préparation aseptique de produits dont la durée de conservation est inférieure à 24 heures : au moins Classe **D** ;

Préparation aseptique de produits dont la durée de conservation est supérieure à 24 heures : au moins Classe **B***.

* Si les procédures aseptiques sont abondamment documentées, la Classe C peut être acceptée pour les locaux existants. Dans ce cas, il faut porter des

vêtements de Classe B.

Si un isolateur est utilisé (fermé en permanence - voir Section 8), la classe recommandée pour le milieu environnant est la suivante :

Préparation aseptique de produits dont la durée de conservation est inférieure à 24 heures : au moins Classe **D** ;

Préparation aseptique de produits dont la durée de conservation est supérieure à 24 heures : au moins Classe **D**.

Pour les produits élaborés par stérilisation terminale, le milieu environnant pour le remplissage des produits doit au moins être de Classe C.

Il faut souligner que le sas conduisant à la zone de pression positive doit être de Classe ISO 8 (voir Tableau 3), **mais un sas conduisant à une zone de pression négative doit répondre au moins aux critères d'une Classe ISO 7** (voir Tableau 3), de telle sorte que l'air aspiré dans l'environnement à pression négative soit de même qualité que celui de la salle de Classe ISO 7 (voir Tableau 3).

Un indicateur barométrique doit être installé de telle sorte que la pressurisation correcte de la pièce puisse être facilement contrôlée.

Les PSM et les isolateurs aseptiques de mélange doivent être ventilés totalement vers l'air extérieur par un système de filtration HEPA.

Remarques complémentaires concernant l'utilisation des isolateurs : Lorsque la technique utilisée fait appel à un isolateur, les exigences pour l'environnement immédiat dépendront du type de pressurisation de l'isolateur, et du type de sas. Les isolateurs à pression d'air positive, qui sont fermés entièrement et de manière permanente, peuvent être situés dans une pièce non contrôlée ou un environnement de Classe **D** (ISO 8). Les isolateurs à pression d'air négative doivent au moins être situés dans un environnement de Classe C (ISO 7).

En cas de préparation d'agents cytotoxiques, le confinement est l'aspect le plus important à prendre en considération, et une attention particulière doit être portée aux systèmes de transfert et de sas utilisés entre l'isolateur et l'environnement. Des dispositifs de passage de Type F⁴ sont fortement recommandés pour l'élimination des déchets et des produits finis. Ces dispositifs utilisent des sas de sécurité (doubles portes à verrouillage alterné) afin d'assurer à la fois le confinement de toute contamination chimique et la stérilité du produit final. Des dispositifs de transfert

de Type A⁴ doivent être évités, car, pendant le transfert, l'air se situant à l'intérieur de l'isolateur peut être directement expulsé dans l'environnement de l'isolateur, en particulier en cas d'isolateur à pression d'air positive. Voir Section 8.

Conformément au chapitre < 797 > de la Pharmacopée américaine⁵, dans laquelle on distingue trois niveaux de risque, les exigences d'une zone d'atmosphère contrôlée de Classe D pour les opérations à faible risque et d'une zone d'atmosphère contrôlée de Classe C pour les opérations à risques moyen et élevé doivent être satisfaites. Ces niveaux de risque sont assignés en fonction des conditions dans lesquelles les préparations stériles sont élaborées.

Selon le chapitre < 797 > de la Pharmacopée américaine⁵ sur les produits dangereux, sous forme de préparations stériles mélangées :

Conditions à risque faible

- (1) Les préparations stériles sont entièrement élaborées à l'aide de manipulations aseptiques dans un environnement de Classe ISO 5 (voir Tableau 1) ou une meilleure qualité d'air en utilisant uniquement des ingrédients, des produits, des composants et des dispositifs stériles.
- (2) La préparation ne comporte que des manipulations de transfert, de mesure et de mélange n'utilisant pas plus de trois produits stériles fabriqués dans le commerce et au maximum trois injections dans un contenant (par exemple, poche, flacon) de produit stérile.
- (3) Les manipulations sont limitées à l'ouverture aseptique d'ampoules, à la pénétration d'aiguilles stériles dans le septum de flacons stériles et le transfert de liquides stériles à l'aide de seringues stériles dans des dispositifs d'administration stériles, des contenants d'autres produits stériles et des contenants de stockage et de distribution.

Pour une préparation à faible risque, en l'absence de test de stérilité⁵, les périodes de conservation ne doivent pas excéder les durées suivantes : avant l'administration, les préparations stériles doivent être stockées dans les conditions adéquates et exposées pendant une durée maximale de 48 heures à température ambiante contrôlée, pendant une période maximale de 14 jours au réfrigérateur, et pendant 45 jours à l'état congelé solide à -20 °C ou à une température inférieure⁵.

Exemples de préparations à faible risque :

- (1) Le transfert de volumes uniques stériles en pro-

venance d'ampoules, de flacons, ou de poches à l'aide de seringues stériles munies d'aiguilles stériles, vers d'autres dispositifs d'administration ou autres contenants stériles. La solution contenue dans les ampoules doit être transférée par l'intermédiaire d'un filtre stérile afin d'éliminer toutes les particules.

- (2) Opérations de mesure et de transfert aseptiques simples d'un nombre maximum de trois (3) produits fabriqués, y compris une perfusion ou une solution de dilution pour préparer des mélanges médicamenteux et des solutions nutritives.

Conditions à risque moyen

Les conditions à risque moyen comprennent la préparation ou le regroupement de doses individuelles ou de multiples petites doses de produits stériles afin de préparer un produit stérile composé qui sera administré soit à plusieurs patients soit à un patient en de multiples occasions.

Exemples de conditions à risque moyen :

- (1) La préparation comprend des manipulations aseptiques complexes autres que le transfert d'un volume unique.
- (2) La préparation nécessite une durée inhabituellement prolongée, par exemple celle nécessaire pour effectuer une dissolution complète ou un mélange homogène.
- (3) Les produits stériles élaborés ne contiennent pas de substances bactériostatiques à large spectre, et ils sont administrés pendant plusieurs jours.

Pour les préparations de risque moyen, en l'absence de test de stérilité, les périodes de conservation ne doivent pas dépasser les durées suivantes : avant l'administration, les préparations stériles doivent être conservées dans des conditions adéquates et être exposées pendant une durée maximale de 30 heures à température ambiante contrôlée, une durée maximale de sept jours au réfrigérateur, et de 45 jours à l'état congelé solide à -20 °C ou à une température inférieure.

Exemples de préparation de risque moyen :

- (1) La préparation de solutions destinées à une alimentation parentérale à l'aide de dispositifs manuels ou automatisés nécessitant des injections multiples ainsi que des connexions et déconnexions au dispositif ou à la machine destinée à délivrer tous les composants nutritionnels dans le contenant stérile final.

- (2) Le remplissage de réservoirs pour perfusion avec plusieurs produits stériles et l'évacuation d'air de ces réservoirs avant que le dispositif rempli ne soit utilisé.
- (3) Le remplissage de réservoirs pour perfusion avec des solutions médicamenteuses stériles pour une administration sur plusieurs jours à des températures ambiantes comprises entre 25 °C et 40 °C.
- (4) Le transfert de plusieurs ampoules ou flacons dans un contenant stérile final unique.

Conditions à risque élevé

Les conditions à risque élevé comprennent :

- (1) La préparation d'agents non stériles qui sont incorporés dans un dispositif non stérile et utilisé avant la stérilisation terminale, notamment pour des voies d'administration autres que celles figurant dans le paragraphe c de l'introduction du Forum officiel de la Pharmacopée.
- (2) Les préparations d'ingrédients, de composés, de dispositifs ou de mélanges stériles exposés à une qualité d'air inférieure à la Classe ISO 5 ; cela inclut la conservation dans des environnements de qualité inférieure à la Classe ISO 5 ou des conditionnements ouverts ou partiellement usagés de préparations stériles ne contenant pas de conservateur antimicrobien.
- (3) La préparation de produits non stériles exposés à une qualité d'air inférieure à la Classe ISO 5 pendant au moins six heures avant la stérilisation.

Pour les préparations à risque élevé, en l'absence de test de stérilité, les périodes de conservation ne peuvent pas excéder les durées suivantes : avant l'administration, les préparations stériles sont conservées dans des conditions adéquates et exposées pendant une durée maximale de 24 heures à température ambiante contrôlée, pendant une durée maximale de trois jours au réfrigérateur et pendant 45 jours sous forme congelée solide à -20 °C ou à une température inférieure.

Exemples de préparation à risque élevé :

- (1) La dissolution d'un médicament en vrac non stérile et de poudres de nutriments pour préparer une solution qui subit une stérilisation terminale.
- (2) La situation dans laquelle des ingrédients, des composants, des dispositifs ou des mélanges stériles sont exposés à une qualité d'air inférieure à la Classe ISO 5.
- (3) Le processus de mesure et de mélange d'ingré-

dients stériles dans des dispositifs non stériles avant qu'une stérilisation soit effectuée.

6.2.2 Différentiels de pression

Selon le chapitre < 797 > de la pharmacopée américaine⁵, une pressurisation négative de la salle de préparation est la seule option acceptable.

Selon les directives du PIC/S³:

« Les opérations aseptiques (procédures ouvertes et fermées) doivent être effectuées dans un environnement de classe A dans un PSM ou un isolateur pharmaceutique à pression positive. La pièce doit présenter une pressurisation positive (dans l'idéal 10 à 15 Pascals) et un débit d'air de classe inférieure par rapport aux zones environnantes ; ceci afin de protéger le produit d'une contamination ».

« La préparation sous pression négative, qui protège l'opérateur et l'environnement d'une contamination, ne doit être utilisée que pour la préparation des produits pharmaceutiques dangereux (par exemple, médicaments cytotoxiques, produits radiopharmaceutiques et produits sanguins radiomarqués), parallèlement aux précautions appropriées contre la contamination du médicament (notamment, qualité appropriée de l'air environnant, système de verrouillage à pression positive) ».

« Les PSM qui ne sont pas adaptés à la préparation des médicaments dangereux doivent être remplacés par des PSM avec un flux d'air vertical descendant évacué verticalement du poste et non vers l'opérateur ».

Par conséquent, en combinant les deux recommandations, les PSM de Classe A (ISO 5) doivent être situés dans une salle à pression d'air négative de Grade C (ISO 7). Les isolateurs à pression positive de Classe A (ISO 5) doivent être situés dans une salle à pression d'air négative de Classe D (ISO 8) ou une salle de Classe non contrôlée. Les isolateurs à pression d'air négative de Classe A (ISO 5) doivent être situés dans une salle à pression d'air négative de Classe C (ISO 7).

Les différentiels de pression doivent être établis dans les unités de préparation des médicaments cytotoxiques avec le double objectif de protéger les opérateurs et de maintenir la stérilité du produit injectable. Il existe deux possibilités : des différentiels de pression avec le milieu environnant positifs et négatifs.

(a) Différentiel de pression positif

Pression d'air positive dans la zone de préparation et

pression d'air négative dans les sas et l'antichambre. Dans ce cas, la pression d'air négative des sas et de la zone du personnel agit comme un piège permettant d'isoler l'air potentiellement contaminé.

(b) Différentiel de pression négatif

Pression d'air négative de la salle de préparation et pression d'air positive des sas et de l'antichambre. Dans ce cas, la pression d'air positive du sas agit comme une barrière.

(c) Différentiel de pression entre des salles adjacentes

Les normes EudraLex² recommandent un différentiel de pression de 10 à 15 Pa entre des salles adjacentes de classes différentes. Remarque : cela ne s'applique pas dans le cas d'une salle à pression négative.

Par exemple, la configuration typique des différentiels de pression pour une zone d'atmosphère contrôlée utilisée pour la préparation aseptique est fournie ci-dessous :

- 10 à 15 Pa entre la Classe A et la Classe B ;
- 8 à 10 Pa entre la Classe B et la Classe C ;
- 2 à 6 Pa entre la Classe C et la Classe D ;
- 2 Pa entre la Classe D et la zone environnante.

Notons que cet exemple de progression doit être adapté afin d'atteindre le différentiel de pression proposé ci-dessus en (a) ou (b) pour la préparation aseptique de médicaments toxiques.

Dans tous les cas, il est recommandé que la salle dans laquelle les agents cytotoxiques sont conservés, soit sous pression négative afin d'empêcher la dissémination d'une contamination dans l'éventualité d'une fuite.

Selon le chapitre < 797 >⁵ Médicaments dangereux sous forme de préparations stériles mélangées, de la Pharmacopée américaine : le PSM de Classe ISO 5 (voir Tableau 3) ou l'isolateur aseptique de mélange (voir définition ci-dessous) doit être placé dans une salle de Classe ISO 7 (voir Tableau 3) qui est physiquement séparée, c'est-à-dire dans une salle différente des autres zones de préparation, et dans l'idéal, elle doit présenter une **pression négative inférieure d'au moins 0,01 pouce (0,0254 cm) de colonne d'eau [2,4905 Pa]** par rapport aux antichambres présentant une pression positive adjacente

de Classe ISO 7 (ou mieux), créant ainsi un flux d'air entrant permettant de contenir tout médicament aéroporté.

Si un isolateur de mélange répondant aux exigences d'asepsie et de confinement est utilisé à l'extérieur d'une zone d'atmosphère contrôlée, la pièce doit maintenir une pression négative minimale de 0,01 pouce (**0,0254 cm**) de colonne d'eau (**2,4905 Pa**) et avoir un minimum de **12 renouvellements d'air par heure**.

6.2.3 Renouvellements d'air

Le renouvellement de l'air doit être d'au moins 20 volumes de la pièce par heure. Les zones dans lesquelles sont produits des nombres importants de particules, par exemple les vestiaires, peuvent avoir un taux de renouvellement d'air atteignant jusqu'à 60 volumes par heure.

6.2.4 Évacuation externe de l'air de la zone de travail

L'air du lieu de travail doit être évacué de l'atmosphère ambiante afin d'éviter l'exposition du personnel. Un filtre d'évacuation HEPA doit être utilisé pour diminuer la contamination de l'air évacué. Cependant, certains médicaments anticancéreux sont vaporisés et traversent les filtres HEPA. Certains pays, par exemple l'Australie, rendent obligatoire l'utilisation de filtres à charbon actif pour piéger les cytotoxiques vaporisés. Cependant, il doit être noté que ces filtres ne garantissent pas toujours une rétention complète. Voir Section 8.

La localisation de la sortie du conduit d'évacuation est généralement placée 2 m au-dessus de l'immeuble le plus proche.

6.2.5 Température et humidité

Afin de prévenir une contamination microbiologique et d'assurer le confort du personnel travaillant dans la zone, la température des salles de préparation doit être contrôlée. Une température comprise entre 18 °C et 22 °C est acceptable.

L'humidité doit être contrôlée pour prévenir toute corrosion et condensation des surfaces de travail, mais également pour assurer le confort de l'opérateur. En outre, pour les isolateurs qui sont stérilisés par vapeur d'eau oxygénée, l'humidité du milieu environnant doit être strictement contrôlée. Les taux d'humidité relative assurant un confort chez l'homme sont généralement compris entre 30 % et 70 %. Pour les isolateurs stérilisés à l'eau oxygénée, un taux d'humidité relative de 50 % doit être atteint, et doit rester compris entre 40 % et 60 %.

6.2.6 Accès du personnel à la zone d'atmosphère contrôlée (ZAC)

L'accès à la ZAC doit se faire par l'intermédiaire d'un sas. Il doit exister entre l'unité de préparation des cytotoxiques et l'environnement extérieur. Des procédures appropriées doivent être en place pour empêcher l'ouverture simultanée des portes et des sas. Si des sas de sécurité (portes doubles à verrouillage alterné) sont utilisés, un interrupteur d'annulation d'urgence doit être installé pour les situations d'urgence. Les portes doivent de préférence être munies d'une alarme sonore ou visuelle afin d'empêcher leur ouverture simultanée.

Ce sas doit constituer le seul accès à la ZAC destinée à la préparation des cytotoxiques. Si possible, ce sas ne doit pas permettre l'accès à d'autres ZAC destinées à la préparation de produits non cytotoxiques, afin d'empêcher toute contamination croisée. Le sas doit permettre au personnel de se changer pour pénétrer dans la ZAC et doit être ventilé avec un filtre HEPA. Un miroir de taille suffisante doit être disponible dans le sas afin de permettre au personnel de vérifier qu'ils ont convenablement enfilé les vêtements réglementaires avant de pénétrer dans la ZAC. L'utilisation de ruban adhésif doit également être envisagée. Des barrières doivent être mises en place afin de séparer les différentes étapes du changement de vêtements. Il convient de veiller particulièrement à la sortie des personnes, et d'indiquer des zones de circulation séparée afin de permettre de jeter les blouses et les gants de protection avant de sortir de la zone d'accès limité.

La pression à l'intérieur du sas peut être positive ou négative en fonction du concept retenu (voir Section 6.2.2).

6.2.7 Sas produit

La présence d'un sas est essentielle entre la zone d'atmosphère contrôlée réservée à la préparation des médicaments cytotoxiques et l'environnement extérieur. Il existe deux possibilités d'emplacement de tels sas. Soit entre la ZAC et le sas, soit entre la ZAC et l'environnement extérieur. Si l'on retient cette dernière possibilité, alors un sas de sécurité doit être utilisé et le local doit être muni de filtres HEPA. Les portes des sas doivent de préférence être munies d'une alarme sonore ou visuelle afin d'empêcher leur ouverture simultanée.

Pour les sas spécifiques utilisés pour pénétrer dans un isolateur pharmaceutique, se reporter à la Section 8.

Afin de réduire les risques de contamination croisée, il est préférable de disposer de sas distincts pour l'entrée et la sortie des produits.

6.2.8 Pièce de stockage

Selon le chapitre < 797 > de la Pharmacopée américaine⁵, les médicaments dangereux doivent être conservés séparément du reste du stock afin d'empêcher la contamination et l'exposition du personnel. Ce stockage doit de préférence être effectué dans une zone de confinement, par exemple une pièce à pression d'air négative. La zone de stockage doit disposer d'une ventilation d'évacuation générale suffisante, c'est-à-dire au moins 12 renouvellements d'air par heure afin de diluer et d'éliminer tout contaminant aéroporté. Les médicaments dangereux doivent être manipulés avec précaution en utilisant des gants adaptés à la manipulation des chimiothérapies pendant la distribution, la réception, le stockage, la préparation en vue de l'administration et l'élimination.

6.2.9 Surveillance des locaux

Un programme de surveillance continue doit être mis en place. Dans les lieux de travail contrôlés, les paramètres à surveiller sont les suivants : contamination microbiologique, contamination particulaire, filtration HEPA, vitesse de l'air et différentiels de pressions. Une inspection visuelle des surfaces et des jonctions doit être effectuée régulièrement afin de surveiller la présence éventuelle de fissures ou d'autres dommages. Les spécifications à respecter dépendent de la classe de la pièce (voir Section 6.2.1).

Une check list doit être utilisée pour évaluer la conformité de la pièce et de l'équipement avant une utilisation quotidienne. Les différentiels de pression doivent être vérifiés avant l'entrée dans la zone d'atmosphère contrôlée. L'installation d'alarmes manométriques, de préférence visuelles, permettant d'alerter le personnel en cas de différentiels de pression inadéquats, doit être envisagée.

La contamination particulaire et la vitesse de l'air doivent être vérifiées régulièrement.

La contamination microbiologique doit être contrôlée quotidiennement par un échantillonnage des surfaces (boîtes de Pétri de contact). Un échantillonnage passif de l'air doit être effectué quotidiennement avec des boîtes de Pétri posées (boîtes de Pétri d'un diamètre de 90 mm) et un échantillonnage actif de l'air doit être assuré régulièrement. Les tests doivent être effectués plus fréquemment si une anomalie est détectée dans l'un de ces échantillons, ou si des travaux d'entretien

ou de réparation sont réalisés.

Fréquence des contrôles³

Tableau 4
Fréquences minimales des contrôles physiques

Hottes à flux laminaire / PSM :	Fréquence
Différentiels de pression entre les salles	Avant le début du travail, généralement une fois par jour
Différentiels de pression selon les filtres HEPA (poste de travail)	Avant le début du travail, généralement une fois par jour
Numérations des particules	Une fois par an au repos et en intervention
Renouvellements de l'air de la pièce par heure	Une fois par an
Vitesse de l'air au niveau des postes de travail	Une fois par an
Vérification de l'intégrité des filtres HEPA	Une fois par an

Isolateurs :	Fréquence
Intégrité des gants d'isolateur	Contrôle visuel à chaque séance
Différentiels de pression selon les filtres HEPA	Avant le début du travail, généralement une fois par jour
Test du maintien de la pression dans l'isolateur (avec les gants)	Une fois par semaine

Tableau 5.
Fréquences minimales pour le contrôle microbiologique

Boîtes de Petri posées	À chaque séance de travail en zone de classe A (ISO 5)
	Une fois par semaine en zone d'atmosphère contrôlée
Échantillons de surface	Une fois par semaine
Échantillonnage d'air actif	Une fois par semaine
Empreintes digitales des doigts de gants	À la fin de chaque séance de travail

6.2.10 Contrôles microbiologiques

Un échantillonnage d'air passif est effectué en utilisant des boîtes de Pétri posées. Celles-ci doivent être placées selon un plan d'échantillonnage préalablement défini. Ce plan peut être développé conjointement avec le département de microbiologie de l'établissement. Les plaques doivent être exposées dans les conditions de fonctionnement normal pendant une période de quatre heures. Les niveaux maximum acceptables de contamination microbiologique dépendent de la classe de l'environnement²:

Environnement de classe A : < 1 UFC/plaque

Environnement de classe B : = 5 UFC/plaque

Environnement de classe C : = 50 UFC/plaque

Environnement de classe D : = 100 UFC/plaque

Un échantillonnage d'air actif est effectué en utilisant des biocollecteurs. La méthode d'échantillonnage est basée sur le prélèvement d'un volume connu d'air pendant une période définie. L'air est aspiré sur la surface d'une gélose nutritive à une vitesse permettant la mise en contact des contaminants particuliers avec la surface. L'échantillonnage d'air actif est une méthode plus sensible que l'échantillonnage d'air passif. Les niveaux maximum acceptables de contamination microbiologique dépendent du grade de l'environnement²:

Environnement de classe A : < 1 UFC/plaque

Environnement de classe B : = 10 UFC/plaque

Environnement de classe C : = 100 UFC/plaque

Environnement de classe D : = 200 UFC/plaque

La surveillance microbiologique des surfaces peut être effectuée soit par des boîtes de contact (boîtes de Pétri de diamètre de 55 mm) soit à l'aide d'écouvillons. Les boîtes de contact permettent un degré plus élevé de reproductibilité que les écouvillons, et sont plus faciles à utiliser. Cependant, les écouvillons peuvent être utiles pour effectuer des prélèvements dans des endroits inaccessibles, comme les coins. En outre, aucune recommandation n'est disponible concernant les niveaux maximum acceptables pour les écouvillons. En ce qui concerne la méthode des boîtes de contact, il est nécessaire d'appliquer la boîte de Pétri sur la surface devant faire l'objet d'échantillonnage selon une pression et une durée définies. La procédure standard qui consiste à exercer une légère pression de la main pendant deux à cinq secondes semble satisfaisante.

Les niveaux maximum acceptables de contamination microbiologique pour les boîtes de contact dépendent de la classe de l'environnement²:

Environnement de classe A : < 1 UFC/plaque

Environnement de classe B : = 5 UFC/plaque

Environnement de classe C : = 25 UFC/plaque

Environnement de classe D : = 50 UFC/plaque

6.2.11 Échantillonnage des particules de l'air

L'échantillonnage des particules de l'air est effectué afin de vérifier que l'environnement répond aux spécifications. La numération des particules est basée sur l'utilisation d'un compteur de particules aéroportées qui permet de mesurer la concentration de particules de taille spécifique supérieure ou égale à un seuil éta-

bli. Les taux maximum acceptables de contamination particulaire dépendent de la classe de l'environnement² - voir Tableau 1. Les taux maximum autorisés sont fournis à la fois au repos et dans les conditions de fonctionnement normal. Les taux de particules fournis au repos doivent être obtenus après une courte période de nettoyage de 15 à 20 minutes (valeur d'orientation) après la fin des opérations. Il peut être acceptable pour un environnement de classe A que les spécifications « en intervention » ne soient pas atteintes dans les conditions de fonctionnement normal à cause de la nature des tâches effectuées (par exemple, recouvrement des dispositifs médicaux stériles). Dans ce cas, des numérations particulières supérieures aux spécifications peuvent être obtenues sans compromettre la qualité de la préparation. Par conséquent, le contrôle des particules doit s'attacher plus particulièrement aux conditions « au repos ».

6.2.12 Certification et assurance qualité

Autant que possible, tous les équipements et les procédés utilisés au cours de la préparation des médicaments cytotoxiques susceptibles d'affecter la stérilité ou les caractéristiques des produits doivent être qualifiés ou validés. Toutes les certifications émises doivent être vérifiées, approuvées et signées par le pharmacien agréé, et conservées sans limitation de durée. Ces dispositions peuvent varier en fonction de la pratique et des réglementations locales.

Une qualification est nécessaire pour la salle et pour l'équipement utilisé. Ceux-ci comprennent le PSM, l'isolateur pharmaceutique et la pompe de remplissage automatique, entre autres équipements. Ce processus de qualification comporte quatre étapes :

(1) Concept (Qualification du concept) : il s'agit de la vérification documentée attestant que le concept proposé pour les locaux, les systèmes et les équipements est adapté à l'objet de l'utilisation.

• **Autorisation du concept et du plan :** Cette autorisation doit être obtenue conformément aux réglementations locales par l'organisme responsable des pratiques mises en œuvre dans la pharmacie, par exemple un bureau national de la pharmacie, un laboratoire pharmaceutique ou un inspecteur des licences, et par le pharmacien responsable du service.

(2) Installation (qualification de l'installation) : il s'agit de la vérification documentée attestant que les locaux, les systèmes et les équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, correspondent au concept autorisé et suivent les recommandations du fabricant.

À ce stade, l'installation se trouve sur site, mais n'est pas opérationnelle. L'objectif à ce stade est de vérifier la conformité par rapport aux spécifications.

(3) Fonctionnement (qualification du fonctionnement) : il s'agit de la vérification documentée attestant que les locaux, les systèmes et les équipements, tels qu'ils ont été installés ou modifiés, fonctionnent conformément à l'ensemble des prévisions. L'objectif de cette étape est de vérifier que l'installation fonctionne de manière efficace dans des conditions de travail normal, mais sans activité. Des exemples de certification de fonctionnement des salles sont fournis ci-dessous :

- test d'intégrité des filtres HEPA ;
- vérification fonctionnelle de la régulation et des alarmes de pressurisation ;
- taux horaire de renouvellement de l'air ;
- numération particulaire ;
- différentiel de pression ;
- niveau de bruit ;
- niveau de luminosité.

(4) Performances (qualification des performances) : il s'agit de la vérification documentée attestant que les locaux, les systèmes et les équipements considérés globalement peuvent fonctionner de manière efficace et reproductible, sur la base des processus et des spécifications de produits autorisés. L'objectif est de vérifier que l'installation fonctionne de manière efficace sous les conditions de fonctionnement normal au cours d'une activité de routine. Des exemples de certification de performances sont fournis ci-dessous :

- procédures de vérification de l'utilisation et du contrôle de l'installation ;
- études de distribution de l'air.

6.2.13 Validation

La validation est la preuve documentée que le processus, dans le cadre d'un fonctionnement correspondant aux paramètres établis, se déroule de manière efficace et reproductible pour la production de médicaments cytotoxiques répondant aux spécifications et aux caractéristiques de qualité prédéterminées. En ce qui concerne les locaux stériles, la validation doit attester que les processus utilisés au cours de la préparation aseptique maintiennent la stérilité du produit fini.

Validation du processus (voir Section 4.10.1).

6.3 Vêtements et équipements de protection individuelle

La sélection et l'utilisation correctes des équipements de protection individuelle (EPI) sont nécessaires à la fois pour assurer la stérilité du produit fini et pour protéger l'opérateur. Les EPI doivent être portés afin de protéger le personnel au cours de la reconstitution des médicaments cytotoxiques et pendant les autres activités au cours desquelles le personnel pourrait entrer en contact avec des médicaments dangereux. Ces activités peuvent comprendre l'ouverture des conditionnements de médicaments, la manipulation de flacons ou du produit fini, l'étiquetage des conteneurs de médicaments, ou l'élimination des déchets. Les EPI comprennent les gants, les blouses ou les combinaisons, les bottes ou les couvre-chaussures, les masques, les bonnets et les lunettes de protection.

Des équipements de protection spécifique nécessaires dépendront de la classe de la salle dans laquelle l'opérateur travaille. Le niveau le plus élevé de protection applicable correspondra aux zones A / B où des manipulations aseptiques sont effectuées (PSM dans une salle de classe B). Des exemples d'équipements de protection individuelle nécessaires sont présentés dans le Tableau 6.

(a) Blouses

L'utilisation de combinaisons ou de blouses jetables constituées de matériaux en polypropylène revêtu de polyéthylène non pelucheux et non absorbant est recommandée. La combinaison utilisée doit avoir les caractéristiques suivantes :

- longue et fermée au niveau du cou ;
- manches longues avec manchettes serrées au niveau du poignet ;
- manchons de protection destinés à protéger le poignet et la partie inférieure du bras ;
- matériau imperméable pour la partie antérieure et les manches ;
- stérile ;
- non pelucheux.

Des combinaisons intégrées incluant la tête et les pieds sont particulièrement adaptées à la lutte contre la contamination microbiologique et chimique.

Tableau 6
Vêtements nécessaires pour les différentes classes d'environnement²

Classe de la salle	Caractéristiques nécessaires des EPI
Classe D	Vêtements de protection normaux recouvrant les cheveux et la barbe
Classe C	Recouvrement des cheveux et de la barbe Vêtements serrés au niveau du poignet avec col remontant Les vêtements ne doivent pas éliminer de fibres ou de particules
Classes A / B	Cagoule ou autres types de masque recouvrant la tête Gants stériles non poudrés Bottes ou couvre-chaussures stériles ou désinfectés Vêtements stériles ne devant pas éliminer de fibres ou de particules Vêtements stériles ayant la propriété de retenir les particules éliminées par l'opérateur

(b) Des couvre-chaussures doivent être portés :

- Si les chaussures sont portées dans la zone de production. Des chaussures spéciales doivent être utilisées à cet effet.
- Dans l'éventualité d'une contamination accidentelle.

(c) Masques

Des masques chirurgicaux doivent être utilisés au cours de la production dans la zone d'atmosphère contrôlée. Un masque (de type P2 ou P3 pour les solides et liquides) est nécessaire lors du changement du préfiltre, en cas de contamination accidentelle et pour les préparations orales. Les masques chirurgicaux communs n'offrent aucune protection contre les aérosols.

(d) Lunettes de protection

Des lunettes de protection sont recommandées en cas de risques de projection. Dans la plupart des cas, l'écran de verre du PSM doit offrir une protection adéquate contre toute pulvérisation éventuelle de solution au cours de la reconstitution de médicaments cytotoxiques. Les lunettes doivent être portées pendant le nettoyage d'une fuite. Voir Section 14.

(e) Gants

Les gants utilisés doivent être résistants aux chimiothérapies et porter la mention « gants de chimiothérapie ». Les gants utilisés doivent avoir les caractéristi-

ques suivantes :

- stériles, non poudrés ;
- en latex (prendre en compte les personnes sensibles au latex), les gants en nitrile ou néoprènes peuvent être utilisés s'ils ont été validés pour l'usage spécifique de reconstitution des médicaments cytotoxiques.

Une double paire de gants peut être utilisée. La paire de gants extérieure doit recouvrir les manchettes de la blouse ou de la combinaison. Les gants doivent être remplacés au moins toutes les 30 minutes ou en cas de dommage ou de contamination évidente. Les gants ne doivent pas être décontaminés à l'alcool.

(f) Coiffe

Les cheveux doivent être recouverts à l'aide d'une coiffe séparée ou d'une cagoule intégrée à une combinaison. Les hommes barbus pourront nécessiter d'une protection spécifique.

(g) Équipements de protection individuelle pour les utilisateurs d'un isolateur ou du PSM de type III

Les vêtements utilisés dépendront de la classe de la salle dans laquelle l'isolateur ou le PSM de type III est situé (voir Tableau 2 ci-dessus). En outre, l'utilisation d'équipements de protection individuelle doit être envisagée pour les tâches effectuées à l'extérieur de l'enceinte protégée en cas de risque de contamination chimique (manipulation de flacons par exemple).

RÉFÉRENCES

- 1 ISO (International Organization for Standardization) 14644-1: cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: classification of air cleanliness. 1999.
- 2 EudraLex. Volume 4 Medicinal Products for Human and Veterinary Use: good Manufacturing Practice. Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products. 2003. Disponible sur: <http://ec.europa.eu/enterprise/-/pharmaceuticals/eudralex/homev4.htm>.
- 3 PIC/S Guide to Good Practices for Preparation of Medicinal Products in Pharmacies. PE 010-2 2008. Disponible sur: <http://www.picscheme.org/index.php>.
- 4 ISO (International Organization for Standardization) 14644-7: Cleanrooms and associated controlled environments- Part 7: Separative devices (clean air hoods, glove boxes, isolators, mini-environments). 2004.
- 5 USP (U.S. Pharmacopeia) Pharmaceutical com-

pounding – sterile preparations (general test chapter 797). In: The United States Pharmacopeia 28 rev., and The National Formulary, 23rd ed Rockville, MD: United States Pharmacopoeial Convention; 2005: 2471–77.

6 NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No 2004–165.

BIBLIOGRAPHIE

ASPEC (Prevention et Etude de la Contamination) Isolators Qualifications, Paris, France: ASPEC; 2004.8#Beaney AM. ed. Quality Assurance of Aseptic Preparation Services, Third edition. London, England: Pharmaceutical Press; 2001.

Section 7 - Dispositifs spéciaux

À la fin des années 1990, de nombreuses informations sont devenues disponibles sur l'éventuelle exposition professionnelle aux médicaments cytotoxiques et sur la contamination de l'environnement par ces agents. Ces problèmes peuvent survenir au cours d'une manipulation de routine de flacons ou d'ampoules de médicaments, au cours du processus de préparation aseptique, ou pendant l'administration du médicament cytotoxique.

Ces observations ont été confirmées de manière objective par des examens effectués par coloration à la fluorescéine et une analyse directe du produit par un échantillonnage après frottement.

À cette époque, les laboratoires pharmaceutiques ont commencé à faire la promotion de dispositifs spécialement destinés à la reconstitution et à l'administration des médicaments cytotoxiques. L'objectif de ces dispositifs était d'empêcher ou de réduire toute contamination éventuelle.

Ces dispositifs spéciaux peuvent être classés en trois catégories :

- (a) Les dispositifs destinés à protéger le manipulateur du flacon ou de l'ampoule ;
- (b) Les dispositifs destinés à protéger l'opérateur pendant la préparation ;
- (c) Les dispositifs destinés à protéger le personnel soignant pratiquant l'administration du médicament cytotoxique au patient.

7.1 Dispositifs destinés à protéger le manipulateur du flacon ou de l'ampoule

À la fin des années 1990, plusieurs études ont indiqué que les flacons et les ampoules distribués par les laboratoires pharmaceutiques pouvaient être contaminés à l'extérieur par le médicament cytotoxique. Dans certains cas, la contamination était détectable sur près de 30 % à 50 % des flacons examinés.

Cette situation résultait de la contamination survenue au cours du processus de fabrication (par exemple, formation de mousse ou de poussière à partir du médicament en poudre) et/ou d'un lavage incorrect des flacons avant le conditionnement. De nombreux laboratoires pharmaceutiques ont depuis porté leur attention sur ce problème mais avec plus ou moins de succès.

Il est fortement recommandé d'inclure les flacons

de médicaments cytotoxiques dans un revêtement en plastique afin de confiner toute contamination éventuelle à l'extérieur du flacon. Ce revêtement en plastique doit également recouvrir le fond du flacon. C'est la raison pour laquelle de nombreux industriels fournissent désormais les médicaments cytotoxiques sous emballage plastique moulant.

Certains industriels fournissent leurs médicaments cytotoxiques enchâssés dans des contenants plastiques moulés, spécialement conçus à cet effet afin de confiner toute contamination éventuelle, mais également pour protéger les produits contre d'éventuels chocs au cours du transport.

De nombreux industriels fournissent désormais les médicaments cytotoxiques conformément à ces recommandations.

Le conditionnement individuel dans un emballage anti-choc est exigé.

Les rapports de tests doivent documenter la capacité de confinement du conditionnement en cas de bris d'une ampoule ou d'un flacon.

Il appartient aux industriels de garantir que les surfaces externes des flacons de médicaments sont exemptes de contamination. Une manière objective d'assurer le respect de cet engagement est de mandater un laboratoire indépendant pour qu'il effectue une analyse détaillant les quantités de produits se trouvant à la surface externe de trois ampoules et/ou flacons prélevés au début, au milieu et à la fin du lot préparé. Voir également la Section 2.1.6. Les pharmaciens doivent privilégier les industriels qui prennent ce problème au sérieux, et qui sont prêts à accomplir les efforts nécessaires pour garantir des flacons exempts de contamination.

7.2 Les dispositifs destinés à protéger l'opérateur pendant la préparation

De nombreuses études ont montré que la manipulation aseptique effectuée à l'aide de la technique classique de la seringue et de l'aiguille entraînait presque toujours une contamination. Il a également été observé la formation de gouttelettes, de fuites à partir des septums de flacons après de multiples ponctions, et d'aérosols provenant de l'augmentation de la pression à l'intérieur des flacons de médicaments.

Certaines mesures ont été prises pour protéger les opérateurs utilisant cette technique classique. Celles-ci comprennent l'utilisation de connexions Luer entre les aiguilles et les seringues afin de réduire le risque de séparation. Lors de la reconstitution des médicaments cytotoxiques, l'utilisation d'aiguilles de calibre important (18 G / 1,2 mm) est préférable pour réduire le risque de désolidarisation avec la seringue sous haute pression. Le calibre maximal recommandé pour la ponction est de 21 G / 0,8 mm. Il est recommandé d'éviter l'utilisation d'aiguilles à filtre sauf si le médicament a été prélevé dans une ampoule de verre ou si des particules sont clairement visibles.

Les techniques permettant d'éviter un différentiel de pressions entre l'intérieur et l'extérieur des flacons de médicaments cytotoxiques sont recommandées. Des dispositifs de prise d'air munis de filtres hydrophobes de 0,2 micron peuvent être utilisés à cet effet.

Afin de satisfaire au deuxième niveau de hiérarchie des mesures de protection, différents industriels ont encouragé l'usage de « systèmes clos » pour la préparation des médicaments dangereux.

Il est très important de clairement définir le terme « système clos ». Une distinction très nette doit être faite entre un système clos dans le cadre d'une contamination microbiologique et un système clos dans le cadre d'une contamination chimique et d'une exposition professionnelle.

7.2.1 Définitions du terme « clos » dans le cadre d'une contamination microbiologique

Exemples de définition :

- Produit qui n'est pas en communication ouverte avec l'environnement extérieur.
- Caractéristiques d'un produit se trouvant dans un contenant fermé et sur lequel l'activité se limite à l'addition d'un liquide (Pays-Bas).
- Système permettant le prélèvement et le transfert d'un produit stérile dans un autre contenant stérile dans lequel le scellement et le matériel de transfert (aiguille, tubulure ou perfuseur stérile), restent en place pendant toute la durée du processus (France).
- En ce qui concerne les produits toxiques, le prélèvement de liquide dans une ampoule dans un environnement de classe A est considéré comme un système clos (France).
- Transfert aseptique d'un produit pharmaceutique fini stérile, apyrogène (par exemple à partir de

flacons ou d'ampoules) obtenu auprès d'un industriel licencié, dans un contenant final stérile (États-Unis).

- Prélèvement dans une ampoule ou ponction à travers le septum en caoutchouc d'un flacon dans un environnement de classe A (Royaume-Uni).
- Système pouvant empêcher une contamination (Bonnes pratiques de fabrication de l'OMS).

Il apparaît clairement que ces définitions ne portent que sur la qualité microbiologique du produit fini et sur le risque d'introduction de germes dans un produit stérile. Le risque de fuite du produit stérile à l'extérieur du flacon ou de l'ampoule, entraînant une contamination de l'environnement, n'est pas abordé dans ce contexte.

7.2.2 Définitions du terme « clos » dans le cadre d'une contamination chimique

Exemples de définition :

- Système semi-clos (liquide ou poudre) : lorsqu'une surpression se produit dans le flacon, l'air peut s'échapper dans l'air environnant à travers un filtre de ventilation (Pays-Bas).
- Système clos (poudre) : lorsqu'une surpression survient dans le flacon, l'air **NE PEUT PAS** s'échapper dans l'air environnant (Pays-Bas).
- Un système qui peut fonctionner sans connexion ouverte entre l'espace interne contaminé et l'environnement au cours du mélange et de la préparation (Normes de qualité - DGOP & ESOP).
- Dispositif de transfert d'un médicament qui bloque mécaniquement le transfert des contaminants environnementaux dans le système et la fuite du médicament dangereux ou de vapeurs à l'extérieur du système (États-Unis d'Amérique).

Le terme semi-clos peut induire en erreur et ne doit pas être utilisé, car soit un système est clos soit il ne l'est pas (de même qu'un dispositif est stérile ou ne l'est pas).

La définition américaine (National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH) est la seule définition qui inclut les vapeurs de médicaments. Les filtres d'un diamètre de 0,22 µm et les filtres HEPA NE retiennent PAS les vapeurs de produits cytotoxiques. Les filtres à charbon actif peuvent absorber les vapeurs uniquement de manière temporaire, et doivent par conséquent s'accompagner d'études indiquant la charge maximale, les conditions de travail et le temps de rétention minimum et maximum de la capacité du filtre.

La reconstitution des médicaments cytotoxiques soulève des problèmes au niveau de la contamination microbiologique et du confinement des médicaments dangereux. La définition de l'Institut National pour la Sécurité et la Santé Professionnelles (NIOSH) est par conséquent la plus précise et la plus complète.

Dispositif de transfert de médicament en système clos.

Dispositif de transfert de médicament qui empêche mécaniquement le transfert de contaminants environnementaux dans le système et la fuite de médicaments dangereux ou de vapeurs à l'extérieur du système.

Les fabricants de dispositifs de préparation spéciaux doivent clairement indiquer :

- Si le dispositif englobe toutes les étapes du processus de préparation ou s'il n'englobe que certaines d'entre elles. Dans ce dernier cas, le fabricant doit indiquer clairement dans quelles conditions les caractéristiques clos du dispositif **NE SONT PAS** maintenues.
- Si le dispositif conserve ses caractéristiques clos lorsque plusieurs flacons sont utilisés dans une préparation spécifique.
- Si des études ont montré que le dispositif répondait à l'objectif d'élimination ou de réduction de la contamination environnementale en pratique quotidienne et dans quelles proportions.

Afin d'éviter toute confusion, il est fortement recommandé d'utiliser le terme Dispositif de confinement (c'est-à-dire un dispositif étanche aux fuites et à l'air) si un dispositif indique qu'il empêche la contamination chimique.

7.3 Les dispositifs destinés à protéger le personnel soignant au cours de l'administration du médicament cytotoxique

La préparation n'est que l'une des étapes du processus, et le nombre du personnel soignant participant à l'administration des médicaments est très supérieur à celui du personnel travaillant à la préparation des médicaments.

Les systèmes d'administration comprennent les poches de perfusion, les tubulures de perfusion, les systèmes de pompe ambulatoires, et d'autres matériels faisant appel à d'autres voies d'administration. L'administration intraveineuse directe (intraveineuse à la seringue), intrapéritonéale, intramusculaire, intrader-

mique, les instillations intravésicales et les injections locorégionales.

La définition du NIOSH d'un dispositif de transfert de médicament en système clos peut également être appliquée à l'administration des médicaments dangereux :

Un système d'administration clos est un dispositif d'administration de médicaments qui empêche mécaniquement le transfert de contaminants environnementaux dans le système et la fuite de médicaments dangereux ou de vapeurs concentrées hors du système.

En outre, le fabricant de dispositifs d'administration spéciaux doit clairement indiquer :

- Pour quelles voies d'administration le confinement est garanti.
- Si le dispositif englobe toutes les étapes du processus d'administration ou s'il n'en englobe que quelques-unes. Dans ce dernier cas, le fabricant doit alors clairement indiquer à quelles étapes les caractéristiques de manipulation en système clos du dispositif **NE SONT PAS** conservées.
- Si le dispositif conserve ses caractéristiques de système clos lorsque plusieurs administrations de médicaments dangereux doivent être effectuées à l'aide du même dispositif.
- Si des études ont montré que le dispositif permettait d'éliminer ou de réduire la contamination environnementale en pratique quotidienne et dans quelles proportions.

Il est fortement recommandé d'utiliser le terme Dispositif de confinement (c'est-à-dire un dispositif étanche aux fuites et à l'air) si un dispositif indique qu'il empêche la contamination chimique pendant l'administration du médicament.

7.4 Techniques de protection du patient

La filtration des solutions de médicaments cytotoxiques destinées à une administration intrathécale doit être envisagée. Compte tenu des risques importants associés à cette voie d'administration, certaines sources recommandent de passer la solution finale à travers un filtre de 0,22 µm pendant le processus de reconstitution. Cependant, la filtration de ces solutions comporte des inconvénients. En premier lieu, un certain volume de médicament sera perdu dans le filtre, ce qui peut constituer un problème important lorsque des volumes très réduits sont injectés. En second lieu, l'utilisation d'un filtre de 0,22 µm augmentera la

pression dans le système et exposera l'opérateur à un risque au cours de la manipulation.

RÉFÉRENCES

- Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Spivey SM. Effectiveness of a closed-system device in containing surface contamination with cyclophosphamide and ifosfamide in an i.v. admixture area. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 68–72.
- Gustavsson B. Evaluation of technetium assay for monitoring of occupational exposure to cytotoxic drugs. *J Oncol Pharm Pract* 1997; 3: 46.
- Harrison BR, Peters BG, Bing MR. Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 1736–44.
- NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No 2004–165.
- Nygren O, Gustavsson B, Strom L, Eriksson R, Jarneborn L, Friberg A. Exposure to anti-cancer drugs during preparation and administration. Investigations of an open and closed system. *J Environ Monit* 2002; 4: 739–42.
- Nygren O, Gustavsson B, Ström L, Friberg A. Cisplatin contamination observed on the outside of drug vials. *Ann Occup Hyg* 2002; 46(6): 555–57.
- Poirier S, Jones C, Calvert MJ. Practical implementation of a closed system (PhaSeal) for the preparation, administration and disposal of cytotoxic drugs in a busy ambulatory cancer centre. *J Oncol Pharm Pract* 2004; 10(2): 81.
- Sessink PJM, Rolf M-AE, Ryden NS. Evaluation of the PhaSeal hazardous drug containment system. *Hosp Pharm* 1999; 34: 1311–17.
- Spivey S, Connor TH. Determining sources of workplace contamination with antineoplastic drugs and comparing conventional IV drug preparation with a closed system. *Hosp Pharm* 2003; 38(2): 135–39.
- Tans B, Willems L. Comparative contamination study with cyclophosphamide, fluorouracil and ifosfamide: standard technique versus a proprietary closed-handling system. *J Oncol Pharm Pract* 2004; 10: 217–23.
- Vandenbroucke J, Robays H. How to protect environment and employees against cytotoxic agents, the UZ Ghent experience. *J Oncol Pharm Pract* 2001; 6(4): 146–52.
- Wick C, Slawson MH, Jorgenson JA, Tyler LS. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60: 2314–20.

Section 8 - Matériels de ventilation

Un équipement spécifique est nécessaire pour la préparation des produits cytotoxiques injectables. Cet équipement comprend les postes de sécurité microbiologiques (PSM) et les isolateurs.

Compte tenu du risque élevé d'exposition des préparateurs, des hottes à flux laminaire horizontal ne doivent JAMAIS être utilisées lors de la préparation des médicaments cytotoxiques.

8.1 Postes de sécurité microbiologiques (PSM)

Il existe plusieurs types de (PSM). Ils ont été classés (norme EN 12469 2000) en trois classes principales (I, II, III). Un PSM de classe I conçu pour protéger uniquement l'opérateur et l'environnement ne doit pas être utilisé pour la préparation de produits stériles. Par conséquent, il ne sera pas décrit dans ce document.

8.1.1 Poste de sécurité microbiologique de type II

Il s'agit d'un PSM ventilé qui protège l'opérateur, le produit et l'environnement de travail. Un PSM de type II est doté d'un flux entrant frontal ouvert pour la protection du personnel, un flux laminaire descendant filtré par un dispositif HEPA pour la protection des produits et d'un échappement d'air filtré par un dispositif HEPA pour la protection de l'environnement. Il existe quatre sous-classifications des PSM de type II (A1, A2, B1, B2).

Seuls les PSM de type II conçus et construits pour la préparation des cytotoxiques doivent être utilisés. Dans la mesure où certains médicaments cytotoxiques peuvent se vaporiser et traverser les filtres HEPA (par exemple le cyclophosphamide), il faut éviter d'utiliser un PSM dans lequel l'air est évacué à l'intérieur du local de travail. Les PSM de classe II A ne sont pas recommandés car ils ne sont pas adaptés à la manipulation des produits chimiques toxiques volatils (A1) sauf pour des quantités infimes de produits chimiques volatils (A2), ou si des dispositifs clos particuliers (dispositifs étanches aux fuites et à l'air) sont utilisés au cours de la préparation (voir Section 7). Dans les PSM de classe II A, 30 % à 70 % de l'air sont recyclés dans le PSM. Un PSM de classe II A1 présente un espace de répartition d'air sous pression positive, et un PSM de classe II A2 un espace de répartition d'air sous pression positive entouré d'un espace de répartition d'air sous pression négative.

Les PSM de classe II B1 (air entrant partiellement recyclé) ou de préférence les PSM de classe II B2 (ex-

pulsion totale) peuvent être utilisés pour la préparation des cytotoxiques. Les PSM de classe II B2 maintiennent une vitesse minimale du débit d'air de 0,35 m/s, le flux d'air descendant filtré par un dispositif HEPA étant aspiré à partir du poste de travail ou de l'extérieur. Ces PSM expulsent tout l'air entrant et sortant dans l'atmosphère après filtration à travers un filtre HEPA sans recyclage à l'intérieur du PSM ni retour vers le local de travail. Ils sont également dotés de conduits de confinement et d'espaces de répartition d'air placés soit sous pression négative soit entourés de conduits et d'espaces de répartition d'air sous pression négative à évacuation direct.

Certains pays, par exemple l'Australie, exigent la présence d'un filtre à charbon actif en aval du filtre d'évacuation HEPA afin de résoudre le problème posé par les médicaments cytotoxiques volatils traversant le filtre d'évacuation HEPA. Cependant, des doutes persistent sur l'efficacité du charbon actif à éliminer ces substances volatiles. Ces filtres absorbent les vapeurs selon un équilibre dynamique avec l'environnement. Par conséquent, il est possible que le médicament soit libéré à partir du filtre si la concentration du médicament dans l'environnement diminue. La norme australienne AS2567¹ fixe la masse minimale de charbon actif à 28 g/l/s de débit d'air. Le choix et la fréquence des changements des filtres à charbon doivent être validés au cours des étapes de qualification.

8.1.2 Poste de sécurité microbiologiques de type III

Un PSM de type III est un poste ventilé totalement fermé construit pour être étanche aux gaz. Les opérations sont effectuées avec gants fixes et observées à travers une fenêtre de visualisation sans ouverture. Ce type de PSM est maintenu sous pression négative et l'air est aspiré dans le PSM à travers des filtres HEPA. L'air évacué est traité par double filtration HEPA. Le passage des matériaux vers l'intérieur et l'extérieur du PSM se fait généralement à travers un sas à deux portes. Les PSM de type III ont pour avantage la présence d'une barrière physique entre le produit et le manipulateur. Les PSM de type III ont une configuration intermédiaire entre un PSM de type II et un isolateur. Voir la Section 8.2.1 sur la comparaison des définitions d'un isolateur et d'un PSM de type III.

Définition d'un isolateur aseptique de mélange (IAM) (Pharmacopée américaine < 797 >)² - Un IAM est formé d'un isolateur de type barrière spécifiquement conçu pour le mélange d'ingrédients ou

de préparations pharmaceutiques. Il est conçu pour maintenir un environnement aseptique durant les phases de préparation et de transfert de matériel. Aucun échange d'air entre l'isolateur et le milieu environnant ne doit se produire, sauf si l'air est d'abord passé à travers un filtre de rétention microbiologique (au minimum un filtre HEPA).

Il existe quatre systèmes de transfert utilisés avec un PSM de type III.

Système de transfert A : (« trou de souris ») : il s'agit d'un trou pratiqué dans la paroi du PSM de type III, à travers lequel se produit un contact direct entre l'air intérieur et l'environnement.

Système de transfert B : il s'agit d'un sas sans filtration HEPA. C'est-à-dire qu'il existe un risque de contamination du milieu environnant et/ou de l'air intérieur du PSM de type III.

Système de transfert C : il s'agit d'un sas muni d'un filtre HEPA, avec lequel il existe néanmoins un risque de contamination microbiologique lorsque le PSM de type III fonctionne sous pression négative, et un risque de contamination chimique de l'environnement lorsque le PSM de type III fonctionne sous pression positive.

Système de transfert D : il s'agit d'un sas de sécurité à doubles portes avec filtration HEPA. Il peut être utilisé, mais il faut savoir qu'il ne peut pas assurer le confinement du produit fini et des déchets.

Selon le chapitre < 797 >², Médicaments dangereux sous forme de préparations stériles mélangées de la Pharmacopée américaine :

« Les médicaments dangereux doivent être préparés dans un environnement de Classe ISO 5 (voir Tableau 3, Section 6) dans lequel les contrôles de l'ingénierie de protection sont en place, et en suivant des pratiques aseptiques spécifiquement adaptées aux niveaux de risque de contamination définis dans ce chapitre. Son accès doit être limité aux zones dans lesquelles les médicaments sont stockés et préparés afin de protéger les personnes ne participant pas à la préparation des médicaments. **Tous les médicaments dangereux doivent être préparés dans un poste de sécurité microbiologique (PSM) de type II ou III ou dans un isolateur aseptique de mélange (IAM) répondant ou dépassant les normes définies dans ce chapitre pour les IAM.** Lorsque des contrôles d'ingénierie primaires, c'est-à-dire les dispositifs de transfert de flacons en système clos, sont utilisés, ces opérations doivent se dérouler dans un PSM ou

un IAM afin de garantir un confinement de sécurité et un environnement ISO de classe 5 (voir Tableau 1 dans la Section 6) ».

8.1.3 Débit d'air

(a) Dans le PSM

Dans un PSM de classe II B1, environ 60 % de l'air descendant sont récupérés directement à travers la grille arrière du poste de travail dans un espace de répartition d'air sous pression négative. Afin de favoriser le confinement des matériaux dangereux dans le PSM, toutes les zones potentiellement contaminées doivent être sous pression négative par rapport à leur environnement immédiat. Toutes les zones sous pression positive doivent être entourées de zones sous pression négative par rapport à l'atmosphère du local de travail. Cet air traverse un filtre d'évacuation HEPA, puis se dirige vers un système de traitement approprié ou vers l'extérieur à travers un système d'évacuation de l'établissement. Environ 40 % de l'air descendant sont pulsés en aval où il se mélange avec l'air de la pièce entrant par la grille avant. L'air traverse un filtre HEPA placé directement sous la surface de travail, circule ensuite sous pression positive à travers un conduit jusqu'au sommet du PSM puis traverse un autre filtre HEPA, étape à partir de laquelle le processus se renouvelle.

(b) Recyclage de l'air

Dans un PSM de classe II B1, une partie de l'air produit par le PSM est recyclée. Environ 60 % de l'air sont recyclés à travers un filtre HEPA, les 40 % restants étant évacués à travers un filtre HEPA et remplacés par de l'air frais. Compte tenu du risque de contamination chimique du PSM au cours de la préparation des cytotoxiques, il est préférable de choisir un PSM qui n'utilise pas d'air recyclé. Dans les PSM de classe II B2 et de type III, l'air n'est pas recyclé.

Conformément au chapitre < 797 >² Médicaments dangereux sous forme de préparations stériles mélangées de la Pharmacopée américaine :

Dans les conditions optimales, le PSM et l'IAM doivent être ventilés à 100 % vers l'extérieur à travers une filtration HEPA.

(C) Évacuation externe de l'air

L'évacuation externe de l'air directement dans l'atmosphère est fortement recommandée pour la protection à la fois des opérateurs et de l'environnement. Un filtre HEPA doit être utilisé, et la totalité de l'air filtré doit être évacué directement à l'extérieur. Il est fortement recommandé d'utiliser un système d'extraction

incorporant un ventilateur auxiliaire à l'extrémité distale qui assure le maintien d'une pression négative dans le conduit ; ceci afin de garantir une évacuation permanente et efficace de l'air. Le ventilateur auxiliaire doit être couplé au flux d'air du PSM afin d'empêcher une rétrocontamination de l'air dans l'éventualité d'une défaillance du flux laminaire. Cela signifie que si le flux d'air du PSM n'est plus assuré et que le ventilateur auxiliaire continue à fonctionner, l'air contaminé sera pulsé de la pièce vers l'intérieur du PSM, provoquant une contamination particulaire et microbiologique du PSM. Le ventilateur auxiliaire doit également être doté d'une alarme en cas de défaillance.

(d) Filtration HEPA

Un PSM de type II spécialement destiné à la préparation des médicaments cytotoxiques doit disposer de trois filtres HEPA situés conformément à la figure 1 :

En Australie, l'utilisation d'un filtre à charbon actif en aval du filtre d'évacuation HEPA est obligatoire. La figure 2 montre la disposition qui peut être adoptée pour un PSM destiné à la préparation des médicaments cytotoxiques conformément à la norme australienne AS2567 - 20021.

Des filtres supplémentaires non HEPA (préfiltres) sont fréquemment utilisés pour augmenter la durée de vie des filtres HEPA. Lorsqu'ils sont utilisés, ces préfiltres sont installés en amont du filtre d'évacuation HEPA.

(e) Alarmes

Des alarmes détectant un débit interne insuffisant ou une entrée d'air insuffisante et indiquant un dysfonctionnement dans le schéma normal de la circulation de l'air dans le PSM doivent être installées. Lorsque l'alarme de débit d'air se déclenche, ceci constitue un danger immédiat pour l'opérateur et le produit. Le travail doit cesser immédiatement, et la cause du dysfonctionnement doit être recherchée. L'installation d'alarmes visuelles plutôt que sonores, qui peuvent surprendre les opérateurs, peut également être envisagée.

8.1.4 Contrôles

Le contrôle physique doit être effectué régulièrement. L'objectif est de contrôler si le PSM présente des performances conformes aux spécifications. Une série de tests physiques doit être effectuée lors de l'installation, à chaque changement apporté (par exemple le remplacement d'un filtre HEPA), et régulièrement à titre de prévention. Des tests physiques comprenant la vérification de l'intégrité des filtres HEPA (test au DOP dioctyl phtalate), du débit d'air, de la circulation de l'air

(test de la fumée), de la rétention du flux d'air (test du disque à l'iodure de potassium [KI]), de la pression, de la contamination particulaire, de la température et de l'humidité, ainsi qu'un test sonore. Les fréquences auxquelles ces tests doivent être effectués varient selon leur nature. Le test de fuites (uniquement pour les PSM de type III et les isolateurs) et le test de la fumée doivent être effectués une fois par mois. Les tests du débit d'air et de numération particulaire doivent être effectués tous les trois mois, et enfin le test au DOP dioctyl phtalate tous les 6 à 12 mois. Ces tests sont présentés plus en détail ci-dessous :

(a) Test de l'intégrité des filtres HEPA (test au DOP dioctyl phtalate)³

L'objectif de ce test est de vérifier l'intégrité de tous les filtres HEPA (entrée, sortie, évacuation et recyclage le cas échéant). Chaque filtre HEPA est délivré avec un certificat du fabricant. Le transport et l'assemblage peuvent affecter leurs performances. Il est nécessaire de tester l'intégrité des milieux, du flux, des dispositifs d'étanchéité et de l'assemblage des filtres dans le PSM. Ce test peut être effectué en utilisant l'aérosol EMERY 3004® au lieu du DOP qui est toxique. Ce test est généralement réalisé en appliquant l'aérosol en amont du filtre et en mesurant la qualité de l'air sortant à l'aide d'un photomètre à aérosol. Critères de conformité : la perméabilité doit être inférieure à 0,01 % pour un filtre HEPA de type H14 avec une efficacité de 99,995 % pour la taille de particules les plus pénétrantes. En outre, aucune émission particulaire à l'extérieur du PSM ne doit être détectée.

(b) Test de fuite

Le test de fuite s'applique uniquement aux PSM totalement fermés (PSM de type III). L'objectif de ce test est de s'assurer que l'isolement est conforme aux spécifications. Deux paramètres sont testés : la présence et la localisation des fuites éventuelles, et le taux de fuite. Le test de fuite est présenté dans la section 8.2.8 (b).

(c) Test de la fumée³

L'objectif de ce test est de visualiser le débit d'air afin de vérifier que sa circulation est correcte. Une caméra permet d'établir la cartographie de la circulation de l'air dans le PSM. Pour un débit d'air unidirectionnel, l'objectif est de vérifier son caractère laminaire et l'absence de zones mortes ou de turbulences qui pourraient entraîner une contamination particulaire et/ou microbiologique. Pour les PSM de type III, dans lesquels le débit d'air peut être turbulent, ce test permet de détecter les zones mortes. Le matériel fréquem-

ment utilisé est un bâtonnet produisant des vapeurs d'acide sulfurique (Dräger®).

(d) Test de la vitesse de l'air³

La vitesse de l'air est mesurée en utilisant un anémomètre. La vitesse du flux d'air descendant est mesurée (entre 0,36 et 0,54 m/s) et la vitesse moyenne de l'air entrant est calculée (au minimum 0,4 m/s). Au moins huit mesures doivent être effectuées à 20 cm du flux d'air. Aucune valeur ne doit montrer une différence de ± 20 % par rapport à la valeur de référence.

(e) Test de rétention du flux d'air (test au KI [iodure de potassium])

L'objectif du test au KI est de déterminer l'efficacité de la rétention d'un PSM au niveau de l'ouverture avant. Elle est mesurée en créant dans un PSM, à l'aide d'un disque rotatif, un aérosol d'une solution de KI et en comptabilisant le nombre de particules détectées à l'extérieur du PSM. La mesure est effectuée par échantillonnage d'air à l'aide d'une membrane de filtration contenant du chlorure de palladium. Les particules de KI apparaissent en brun sur le filtre.

REMARQUE : un cylindre placé au niveau de l'ouverture antérieure permet de simuler l'effet du bras de l'opérateur perturbant le flux d'air entrant.

(f) Test sonore^{4, 5}

L'objectif de ce test est de vérifier que le bruit généré par le PSM au cours d'un fonctionnement normal n'est pas trop élevé pour les opérateurs. L'appareil de mesure du niveau sonore est installé à 1 m de l'ESB. Le niveau sonore ne doit pas excéder 85 dB (A), quel que soit le bruit de fond de la pièce.

(g) Niveau de luminosité⁴

L'objectif de ce test est d'assurer des conditions de luminosité optimales pour l'opérateur. L'éclairage du PSM et de la pièce est mis sous tension et une cartographie de l'intensité lumineuse est effectuée en utilisant un photomètre sur toutes les surfaces de travail à différents endroits. L'intensité lumineuse mesurée au cours des opérations normales doit être au moins égale à 400 Lux.

(h) Mesure de la température et de l'humidité

La température et l'humidité constituent deux paramètres qui doivent être contrôlés à la fois pour le confort des opérateurs et pour réduire le risque de contamination microbologique dans le PSM. L'équipement nécessaire comporte un capteur de température et un hygromètre.

(i) Test microbiologique

La surveillance microbiologique doit être effectuée en routine tel qu'indiqué précédemment (voir Section 6). Le niveau maximum de contamination microbologique doit être déterminé à l'aide d'un échantillonnage d'air (échantillonnage actif et/ou passif) et par un échantillonnage de surface. Les résultats obtenus doivent correspondre à un environnement de classe A⁶. L'échantillonnage de surface doit être effectué à la fin de la manipulation et avant que les surfaces ne soient nettoyées et décontaminées. Immédiatement après l'échantillonnage, la zone doit être nettoyée avec soin afin d'éviter la formation d'un milieu de culture qui favoriserait la contamination microbologique de la zone.

Les gants de l'opérateur doivent être vérifiés en les appliquant sur la surface de la gélose d'une boîte de Petri (les cinq doigts doivent être appliqués simultanément sur le milieu de culture).

Les limites recommandées pour la contamination microbologique des gants sont les suivantes :

1 UFC par gant dans un environnement de classe A (PSM)

5 UFC par gant dans un environnement de classe B (abords immédiats d'un environnement de classe A)

Il est recommandé de maintenir en fonctionnement le PSM 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 afin d'empêcher une contamination microbologique et chimique.

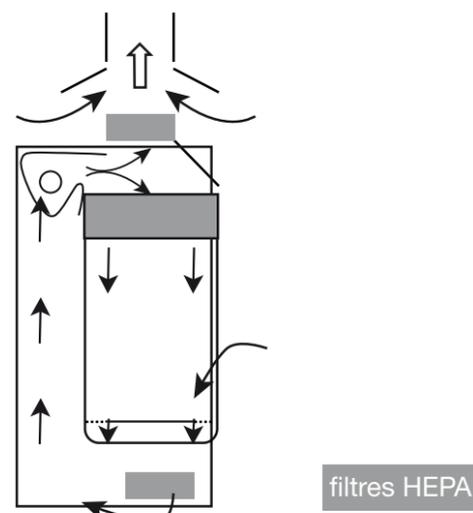
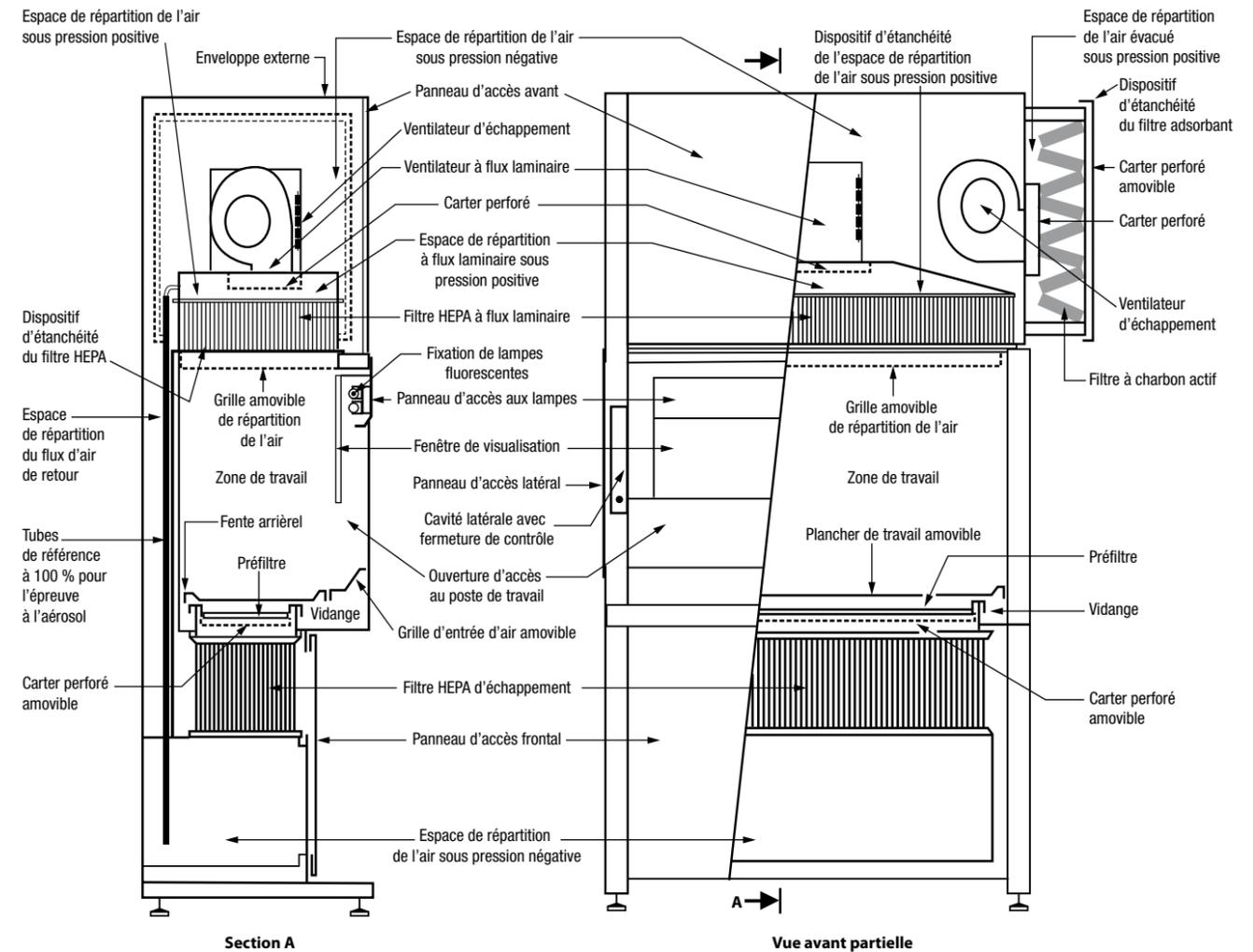


Figure 1. PSM pour la reconstitution de médicaments cytotoxiques. Le filtre HEPA, situé sous le poste de travail, contribue à la sécurité de l'opérateur et il est conçu (cassette) pour être facilement retiré au cours des opérations d'entretien.

Figure 2. PSM pour la préparation des médicaments cytotoxiques



Fréquence des contrôles⁷

Tableau 1 Fréquences minimales des contrôles physiques	
Différentiel de pression entre les pièces	Quotidiennement
Différentiel de pression entre les filtres	Une fois par jour dans le PSM ; tous les six mois pour les filtres HEPA de plafond
Numérations de particules	Au minimum deux fois par an, au repos et en fonctionnement
Renouvellements d'air des pièces par heure	Une fois par an
Vitesse de l'air sur les postes de travail	Deux fois par an
Vérification de l'intégrité des filtres HEPA	Une fois par an

**Tableau 2
Fréquences minimales des contrôles microbiologiques**

Boîte de Petri posées	À chaque séance de travail dans un environnement de classe A (ISO 5). Une fois par semaine dans une zone d'atmosphère contrôlée
Échantillonnage de surface	Une fois par semaine
Échantillonnage d'air actif	Une fois par semaine
Empreintes des doigts de gants	À la fin de chaque séance de travail

8.2 Isolateurs pharmaceutiques

8.2.1 Définition

Une définition complète d'un isolateur a été publiée par l'Association pour les médicaments injectables (Parenteral Drug Association, PDA), et se trouve dans le rapport technique de la PDA n° 34⁸ « Conception

et validation à des systèmes d'isolateur pour la fabrication et les tests des produits de santé ».

« Un isolateur est hermétique ou approvisionné en air par l'intermédiaire d'un système de filtration à rétention microbiologique (au minimum HEPA) et peut être stérilisé de façon reproductible. Lorsqu'il est fermé, il utilise uniquement des interfaces décontaminées ou des ports de transfert rapide pour le matériel. Les isolateurs offrent des avantages significatifs par rapport aux systèmes de type barrière : ils peuvent être stérilisés en utilisant des méthodes reproductibles et validées, empêchent la pénétration d'une contamination aéroportée provenant de l'environnement extérieur, et préviennent l'introduction d'une contamination portée par le personnel. Au contraire, un système barrière est un système ouvert dans lequel des échanges d'air non filtré avec le milieu environnant sont possibles, la désinfection est uniquement manuelle et l'accès par le personnel est direct. »

(Voir Section 8.1.2 ci-dessus).

Comparaison des définitions d'un PSM de type III et d'un isolateur

Le PSM de type III est un PSM à flux laminaire unidirectionnel dont la partie avant est « fermée » par une fenêtre munie de manchons et de gants permettant la manipulation à l'intérieur du PSM. À cause du flux laminaire, le fonctionnement se déroule généralement sous une pression d'air négative. Des sas distincts sont utilisés pour introduire les produits et pour sortir la préparation finie. Un processus de décontamination manuelle (différent de la stérilisation) est généralement effectué dans le sas avant que les matériaux ne soient introduits dans le PSM. Le PSM N'EST PAS stérile et N'EST PAS stérilisé. Pour le nettoyage et la décontamination du PSM, celui-ci dispose d'une fenêtre qui peut être ouverte périodiquement.

Par ailleurs, un isolateur est un système entièrement fermé ne fonctionnant généralement que sous pression positive avec un flux d'air turbulent, stérilisé au gaz. Les produits et les dispositifs de préparation sont introduits dans l'isolateur en utilisant des sas qui sont toujours stérilisés.

Les deux définitions peuvent avoir des points communs si le PSM de type III est stérilisé et procure un isolement absolu et continu par l'utilisation de systèmes de transfert spéciaux. L'examen de la norme ISO 14644-7⁹ peut induire en erreur. Elle contient en effet les synonymes suivants : isolateur = boîte de gants =

enceinte de confinement.

Dans le domaine de la reconstitution des médicaments cytotoxiques, des isolateurs clos, destinés à garantir une asepsie et un confinement sont recommandés, car ils sont parfaitement adaptés à la préparation des matériaux stériles et toxiques. L'utilisation d'équipements de protection individuelle supplémentaires par les opérateurs est fortement recommandée, en particulier lors de la manipulation des flacons ou des produits finaux à l'extérieur de l'isolateur.

Les spécifications de l'isolateur pour la préparation de médicaments cytotoxiques injectables peuvent être résumées de la manière suivante :

La pression de l'air peut être positive ou négative. Une pression positive est le plus souvent utilisée pour la préparation aseptique. Les isolateurs à pression négative sont également utilisés dans cette application, mais dans ce cas des mesures supplémentaires sont nécessaires pour atteindre le niveau requis de protection des produits (par exemple, en ce qui concerne la localisation et l'environnement de l'isolateur). Les isolateurs à pression négative sont préférables lorsqu'une asepsie n'est pas nécessaire, et lorsque le risque d'exposition est élevé ; par exemple, au cours de la manipulation de préparations solides sous forme de poudre.

Différentiel de pression de l'isolateur par rapport au milieu environnant immédiat

Les isolateurs à pression positive fonctionnent généralement à des pressions comprises entre +35 Pa à +60 Pa.

Les isolateurs à pression négative fonctionnent généralement à des pressions comprises entre -50 Pa à -200 Pa.

Pour les différentiels de pression entre des pièces adjacentes, les conditions décrites dans la Section 6.2.2 conviennent pour les isolateurs. De préférence, un différentiel positif (entre les pièces) [Section 6.2.2 (a)] doit être utilisé pour les isolateurs à pression négative, et un différentiel négatif (entre les pièces) [Section 6.2.2 (b)] doit être utilisé pour des isolateurs à pression d'air positive.

La position de la PDA⁸ concernant un « isolateur fermé destiné à garantir l'asepsie et le confinement » a été adoptée dans la rédaction de ces normes.

Pour l'asepsie

Ils ne doivent produire aucun échange d'air avec l'environnement extérieur, sauf si celui-ci traverse un filtre

de rétention microbiologique (HEPA).

Ils doivent être décontaminés de façon reproductible et quantifiable (en évitant l'utilisation d'une décontamination manuelle). La décontamination à utiliser est spécifiée de manière précise comme devant être une décontamination au gaz ou à la vapeur (c'est-à-dire, à l'acide peracétique ou à l'eau oxygénée). (La décontamination est également appelée stérilisation de surface ou stérilisation de contact, mais le terme stérilisation a été utilisé dans ces normes afin d'éviter une confusion avec une décontamination manuelle par spray).

Toutes les tâches ou les manipulations de matériaux à l'intérieur de l'enceinte fermée de l'isolateur doivent être effectuées à distance. Aucun opérateur humain et aucune partie du corps de celui-ci ne doit pénétrer directement dans l'isolateur lors des opérations. Le matériel introduit dans l'isolateur doit être décontaminé ou stérilisé, ou doit y pénétrer soit directement soit par l'intermédiaire d'un système de décontamination ou de stérilisation ou par un sas de transfert rapide.

Pour le confinement

Il ne doit se produire aucun échange d'air avec l'environnement extérieur, c'est pourquoi un échappement externe doit être mis en place.

Toutes les tâches ou les manipulations de matériaux à l'intérieur de l'enceinte fermée de l'isolateur doivent être effectuées à distance. Aucun opérateur humain et aucune partie du corps ne doivent pénétrer directement dans l'isolateur lors des opérations. Le matériel sortant de l'isolateur doit être confiné de telle manière que les produits dangereux ne soient pas libérés dans le milieu environnant. Cet objectif peut être atteint en utilisant des sas de sécurité (doubles portes à verrouillage alterné) connectés à des conteneurs fermés (par exemple avec les systèmes de transfert E et F). Ils doivent être nettoyables de façon reproductible et quantifiable.

Dans la mesure où une décontamination chimique n'est pas possible lorsqu'un grand nombre de médicaments sont manipulés simultanément et qu'aucune méthode de décontamination universelle n'est disponible, il est fortement recommandé d'utiliser un confinement obtenu par l'utilisation de systèmes de transfert fermés jetables pour le retrait des produits finis. Les produits disponibles à cet effet comprennent les conteneurs Biosafe[®] (IDC), Tubing[®] et DPTE - BetaBag[®] (La Calhène). (Voir Section 8.2.7 Systèmes de transfert). L'utilisation de ces dispositifs assure le confinement de toute contamination éventuelle

jusqu'au moment de l'ouverture du conditionnement. Les équipes infirmières doivent toujours porter des équipements de protection individuelle lors de l'ouverture des poches scellées, et au cours de l'administration du médicament.

8.2.2 Conception de l'isolateur

Les isolateurs peuvent être soit conçus avec des parois rigides, constituées de polycarbonate, de verre acrylique ou de verre trempé, soit élaborés avec des parois flexibles constituées de chlorure de polyvinyle (PVC). Le matériau du plancher peut être de l'acier inoxydable (316 L) à la fois pour un isolateur à parois rigides ou flexibles, ou du PVC dans le cas d'un assemblage monobloc dont le plancher et les parois flexibles sont composés d'une seule pièce continue.

8.2.3 Débit d'air

Le débit d'air dans l'isolateur peut être soit turbulent soit unidirectionnel (précédemment désigné par le terme de flux laminaire). Le taux de renouvellement de l'air doit être déterminé au cas par cas. Les données habituellement utilisées pour les ZAC conventionnelles sont souvent appliquées aux isolateurs, même si cela se fait de manière directe.

Les valeurs suivantes peuvent être utiles :

- Sous un flux d'air turbulent (non unidirectionnel), le taux de renouvellement de l'air ne doit pas être inférieur à 20 changements d'air par heure. Le volume total de l'isolateur doit être purgé par le débit d'air sans zone stagnante ni zone morte (zones mal ventilées).
- Sous un flux d'air unidirectionnel, la vitesse moyenne du débit d'air est normalement comprise entre 0,25 ms⁻¹ et 0,5 ms⁻¹. Au minimum, le système d'approvisionnement en air de l'isolateur doit être équipé de filtres HEPA.

L'air est continuellement renouvelé et expulsé par l'intermédiaire d'un filtre d'extraction HEPA. L'air provenant de l'intérieur de l'isolateur est ventilé vers l'extérieur du bâtiment par l'intermédiaire d'un système de conduits, qui permet la dilution d'éventuels contaminants dans l'atmosphère. La longueur du système d'extraction doit être aussi courte que possible afin d'éviter un effet Venturi. Des alarmes de flux détectant un débit interne insuffisant ou un apport d'air insuffisant doivent être installées.

8.2.4 Interface avec l'opérateur

L'isolateur doit être accessible par l'intermédiaire d'un port muni de gants et/ou des demi-scaphandres. Le

système doit être conçu pour permettre l'accès de l'opérateur à l'intérieur de l'isolateur tout en maintenant un environnement aseptique et un confinement à l'intérieur de l'isolateur.

(a) Gants

L'ensemble gant / manchon est le dispositif utilisé pour les manipulations aseptiques dans l'isolateur. Les gants sont le plus fréquemment composés de Neoprene® ou d'Hypalon®, et ils ne doivent pas présenter une épaisseur supérieure aux gants de chirurgie classiques, c'est-à-dire de l'ordre de 0,4 à 0,6 mm. Les gants peuvent constituer le maillon le plus fragile dans le système de l'isolateur. Ils doivent être vérifiés visuellement avant chaque utilisation et changés régulièrement. Lors des changements de gants, une procédure de changement aseptique doit être utilisée. Cette procédure doit assurer un confinement des médicaments cytotoxiques et le maintien de la stérilité. Lorsqu'ils sont retirés, les gants potentiellement contaminés doivent être immédiatement éliminés avec les déchets cytotoxiques.

(b) Demi-scaphandres

Les demi-scaphandres offrent une plus grande flexibilité physique que les ensembles gant/manchon, et sont utilisés pour des isolateurs de grand volume (3 à 5 m³). Pour le confort et la sécurité de l'opérateur, une ventilation complète doit être utilisée, et l'air entrant doit être filtré.

8.2.5 Stérilisation

Les isolateurs destinés à la préparation aseptique doivent être stérilisés en surface (ou biodécontaminés) aux gaz ou aux vapeurs d'acide peracétique ou d'eau oxygénée. Dans la pharmacie de l'hôpital, le système le plus largement utilisé est la méthode d'évaporation « en ligne », sans recyclage de l'agent dans le circuit. Les stérilisateurs se composent d'une cuve dans laquelle l'agent stérilisant est chauffé à environ 45 °C. Les vapeurs produites sont ensuite distribuées dans toute la chambre en utilisant un flux d'air comprimé. Dans la mesure où l'agent stérilisant est un composant non pénétrant, un contact est nécessaire avec toutes les surfaces à stériliser au cours du cycle. La libre circulation du gaz doit être assurée en soulevant les composants, en les repositionnant au cours du traitement et en accrochant les gants et les manchons.

Les flacons de médicaments et le matériel de préparation doivent également être stérilisés en surface avant d'être introduits dans un isolateur stérilisé. Le

principe de stérilisation en surface (de contact) repose sur le fait que le gaz stérilisant traite uniquement la surface, sans pénétrer au cœur de la charge. Cela suppose que l'intérieur de tous les éléments pénétrant dans l'isolateur soit stérile.

Les conteneurs ou les dispositifs de transfert sont utilisés à cet effet. Les systèmes de connexion entre l'isolateur et le sas doivent utiliser des doubles portes à verrouillage alterné afin d'assurer le confinement et la stérilité de l'enceinte. La stérilisation doit être confirmée en utilisant des indicateurs biologiques.

Les deux agents stérilisants les plus fréquemment utilisés sont l'acide peracétique et l'eau oxygénée. L'acide peracétique est facile à utiliser, et son efficacité a été démontrée depuis longtemps dans les pharmacies des hôpitaux. L'acide peracétique est corrosif et irritant, et des précautions doivent être prises lors de la manipulation de cette substance. Il doit être envisagé de le collecter dans un système fermé. L'absence de pénétration des matériaux plastiques doit être validée.

L'eau oxygénée est moins corrosive que l'acide peracétique, mais nécessite un contrôle strict de la température et de l'humidité. La reproductibilité de la charge est également un aspect important de l'utilisation de l'eau oxygénée, et cet aspect peut être difficile à atteindre dans un cadre hospitalier en pratique quotidienne.

8.2.6 Localisation de l'isolateur (environnement immédiat)

Les exigences relatives à la classification de la pièce dans laquelle l'isolateur est situé ont fait l'objet de nombreux débats. Le rapport technique n° 34 de la PDA⁸ indique :

Classification de la salle de l'isolateur : il n'existe aucune exigence spécifique concernant la classification relative au taux de contamination particulaire de l'air de la pièce dans laquelle sont situés les isolateurs. Quelle que soit leur utilisation spécifique, des isolateurs conçus convenablement ne doivent permettre aucun échange de contaminants avec l'environnement extérieur. Par conséquent, la qualité de la pièce environnante n'a que peu d'importance par rapport à la qualité de l'environnement interne de l'isolateur. L'accès à la pièce environnante doit être limité, la pièce doit être facile à laver et bien organisée. Par ailleurs, les bonnes pratiques de fabrication de la CE recommandent un environnement au moins de grade D sans spécifier la valeur du différentiel

de pression et sans fournir de détails précis sur la pression dans l'isolateur.

En prenant en considération le risque de contamination chimique, il est nécessaire de mettre en place un différentiel de pression négatif (voir Section 6.2.2) pour un isolateur à pressurisation positive et un différentiel de pression positif (voir Section 6.2.2) pour un isolateur à pressurisation négative. En ce qui concerne le risque de contamination microbienne, un isolateur à pression négative utilisé pour la préparation aseptique des médicaments cytotoxiques doit être de préférence situé dans une zone contrôlée de classe C (voir Section 6 - Locaux destinés à la reconstitution des médicaments cytotoxiques).

8.2.7 Systèmes de transfert

Le système de transfert utilisé doit garantir la stérilité du produit fini et le confinement des médicaments cytotoxiques. Des sas de sécurité (doubles portes à verrouillage alterné) et des systèmes de transfert fermés doivent être utilisés. Pour l'évacuation des produits finis, l'utilisation de sas de sécurité connectés à un conteneur stérile jetable assure le confinement du produit toxique.

Le conteneur stérile étanche associé à une porte femelle est positionné et connecté de manière étanche à la porte mâle. Lorsqu'il est en position, la communication est possible entre l'isolateur et le conteneur stérile étanche (il est alors possible d'ouvrir la porte), ce qui permet le retrait des préparations réalisées dans une poche plastique scellée. (Voir Section 8.2.1).

Seule l'utilisation des systèmes de transfert E et F garantit l'isolement permanent du contenu et la protection de l'opérateur. Tous les autres systèmes de transfert conviennent pour une préparation aseptique si l'isolateur fonctionne en pression d'air positive, mais il ne semble pas adapté au confinement chimique.

Système de transfert A : (« trou de souris ») : NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ. Il s'agit d'un trou pratiqué dans la paroi de l'appareil, dans lequel se produit un contact direct entre l'air intérieur et l'environnement.

Système de transfert B : NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ. Il s'agit d'un sas sans filtration HEPA. C'est-à-dire qu'il existe un risque de contamination du milieu environnant et/ou de l'air intérieur de l'appareil.

Système de transfert C : NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ. Il s'agit d'un sas muni d'un filtre HEPA, avec lequel il existe néanmoins un risque de contamination microbiologique lorsque l'appareil fonctionne sous pressurisation négative, et un risque de contamina-

tion chimique de l'environnement lorsque l'appareil fonctionne sous pressurisation d'air positive.

Système de transfert D : NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉ. Il s'agit d'un sas de sécurité à doubles portes avec filtration HEPA. Il peut être utilisé, mais il faut noter qu'il n'est pas en mesure d'assurer le confinement du produit fini et des déchets.

Système de transfert E : Il s'agit d'un sas de sécurité à doubles portes et double filtration HEPA qui est toujours stérilisé au gaz (avec ou sans charge) avant d'être connecté à un isolateur déjà stérilisé. Le dispositif est généralement utilisé pour introduire des produits dans la zone stérile de l'isolateur.

Système de transfert F : Ce système (système de transfert rapide) est muni de doubles portes à verrouillage alterné, ce qui permet la connexion entre deux enceintes stériles séparées (par exemple, les isolateurs et les conteneurs stériles plastiques jetables). Le système de transfert F est généralement utilisé pour sortir le produit fini dans un conteneur plastique étanche sans contact avec l'environnement extérieur. Il préserve la stérilité du produit et permet le confinement de toute contamination chimique. Les doubles portes à verrouillage alterné permettent également de connecter deux isolateurs stériles sans affecter l'intégrité (étanchéité) des enceintes.

D'autres dispositifs de retrait étanches sont également disponibles, notamment le retrait par tube et par boîte. Le retrait par boîte permet le retrait des déchets dans une poche étanche sans aucun contact avec l'environnement extérieur. Il s'agit d'un système relativement différent du système de retrait utilisé pour les préparations finies.

8.2.8 Contrôles

Des contrôles doivent être effectués régulièrement. L'objectif des contrôles est de déterminer si l'isolateur fonctionne conformément aux spécifications. Les tests physiques doivent avoir été menés au cours de l'installation de l'isolateur, et doivent être réalisés en routine par la suite à titre de prévention. En outre, les tests doivent être répétés à chaque changement apporté à l'installation (par exemple, changement des filtres HEPA). Les tests physiques consistent à vérifier l'intégrité des filtres HEPA (test au DOP dioctyl phthalate), la vitesse du débit d'air pour les isolateurs à flux unidirectionnel, le recyclage de l'air (test de la fumée), à réaliser un test de fuites, des vérifications de la pression, de la contamination particulière, à mesurer la température et l'humidité, et à effectuer un test du niveau sonore.

Le test de fuites doit être effectué mensuellement, la numération particulière tous les trois mois et le test au DOP tous les 6 à 12 mois.

(a) Test d'intégrité des filtres HEPA (TEST AU DOP)

Les filtres HEPA doivent être contrôlés conformément aux indications de la Section 8.1.4 (a).

(b) Test de fuite

L'étanchéité d'un isolateur est un facteur essentiel qui doit être vérifié régulièrement. L'objectif de ce test est de contrôler que l'isolement est assuré conformément aux spécifications. Deux paramètres sont testés : la présence et la localisation des fuites éventuelles et le taux de fuite.

Localisation des fuites

Le principe de ce test est basé sur l'évaporation de l'ammoniac à l'intérieur de la chambre et sur le traçage manuel des fuites à l'aide d'un révélateur imprégné de bromophénol. Le bromophénol change de couleur en présence d'ammoniac. Pour réaliser ce test, un conteneur présentant une large surface d'évaporation contenant une solution d'ammoniac est laissé ouvert à l'intérieur de la chambre qui est soumise à une surpression maximale de 100 Pa. Après environ 15 minutes, lorsque la chambre a été saturée d'ammoniac, le révélateur est placé sur toute la surface de l'enveloppe et sur les jonctions. Tout changement de couleur du jaune au bleu révèle une fuite. D'autres méthodes peuvent être utilisées, mais nécessitent un équipement plus complexe, par exemple la méthode au Freon®, dans laquelle l'ammoniac est remplacé par le Freon®.

De même pour les gants de l'isolateur, un test simple permet de mesurer leur intégrité : les gants sont remplis d'air comprimé puis immergés dans l'eau. Toute microperforation provoquera la formation de bulles. Cependant, cette méthode simple et sensible destinée à tester l'intégrité des gants n'est pas recommandée en cas de manipulation de produits toxiques. Le risque de contamination chimique de l'environnement est alors trop élevé. Dans ce cas, il est préférable de changer systématiquement les gants, en fonction de leur épaisseur et de leur résistance physique. Il est possible de tester l'intégrité des gants en utilisant la technique de pression négative. Cette méthode permet de tester les gants in situ sans manipulation externe. Cependant, il s'agit d'une procédure coûteuse et difficile à mettre en œuvre lorsque les gants sont intégrés à un demi-scapandre.

Taux de fuite¹⁰

L'objectif de ce test est de déterminer le taux de fuite (Tf) de l'isolateur par une diminution de la pression. La pression du test doit être supérieure de 20 ou de 50 Pa par rapport à la pression de travail. Par exemple, la pression doit augmenter jusqu'à 100 Pa pour un isolateur à parois flexibles et 150 Pa pour un isolateur à parois rigides. Lorsque la pression du test est atteinte, la diminution de pression est enregistrée à l'aide d'un manomètre pendant une minute. La température doit être contrôlée au cours du test, et les variations de température ne doivent pas être supérieures à $\pm 0,05$ °C. Les valeurs du Tf sont fréquemment de l'ordre de 0,1 % pour un isolateur à parois flexibles (pression du test de 100 Pa) et de 0,5 % pour un isolateur à parois rigides (pression du test de 150 Pa).

(c) Test de la fumée

Le test de la fumée doit être effectué selon les indications de la Section 8.1.4 (c).

Avec un isolateur dans lequel le débit d'air peut être turbulent, ce test permet la détection des zones mortes.

(d) Test de la vitesse de l'air

Pour les isolateurs à flux unidirectionnel, ce test doit être effectué selon les indications de la Section 8.1.4 (d).

(e) Test sonore

Le test sonore doit être effectué selon les indications de la Section 8.1.4 (f).

(f) Test du différentiel de pression

La pression dans l'isolateur doit être constamment contrôlée, et des alarmes doivent être utilisées pour détecter toute anomalie. La régulation de la pression doit être vérifiée en utilisant un manomètre de référence. Ce test permet d'évaluer le temps de réaction de l'isolateur lorsque la pression est modifiée à la suite d'opérations comme l'introduction ou le retrait des gants, la pénétration ou l'extraction du demi-scapandre, et la connexion à un volume supplémentaire. L'objectif de ce test est de s'assurer que la régulation de la pression au repos est stable. Ce test peut également être utilisé pour déterminer la compatibilité des réglages des alarmes de pression avec le fonctionnement normal de l'isolateur.

(g) Taux de renouvellement de l'air³

Le taux de renouvellement de l'air par heure dans l'isolateur (exprimé en V/h) est déterminé par le rapport du débit d'entrée d'air au volume de l'isolateur.

Les mesures de vitesse instantanée sont enregistrées par un anémomètre. Le débit est obtenu en utilisant une valeur moyenne. Le résultat doit être conforme aux spécifications de l'isolateur. Pour des isolateurs à la pression d'air positive de 1 m³, une valeur de 20 volumes/heure est acceptable.

(h) Contrôles microbiologiques

Les contrôles microbiologiques doivent être effectués en routine tel que précédemment décrit (voir Section 6). Le niveau maximum de contamination microbiologique doit être analysé par échantillonnage d'air (échantillonnage actif et/ou passif), et par échantillonnage de surface. Les résultats obtenus doivent correspondre à un environnement de classe A⁶. L'échantillonnage de surface doit être effectué à la fin de la manipulation, et avant que les surfaces ne soient nettoyées et décontaminées. Après l'échantillonnage, la zone doit être immédiatement nettoyée avec soin afin d'éviter de laisser un milieu de culture quelconque susceptible de favoriser la contamination microbiologique de la zone.

Les gants de l'opérateur doivent également être vérifiés en les appliquant sur la surface de gélose d'une boîte de Petri (les cinq doigts doivent être appliqués simultanément sur le milieu de culture).

Les limites recommandées pour la contamination microbiologique des gants sont :

< 1 UFC par gant dans un environnement de classe **A** (PSM)

5 UFC par gant dans un environnement de classe **B** (abords immédiats d'un environnement de classe **A**)

(i) Numération des particules¹¹

L'objectif de ce test est de vérifier que la concentration des particules se trouvant dans l'isolateur est conforme aux spécifications d'un environnement de classe **A** (voir Section 6).

La sonde d'un compteur optique de particules est le seul dispositif qui doit être placé à l'intérieur de l'isolateur. Les localisations testées doivent être celles où les fonctions essentielles sont effectuées : par exemple, les postes de travail, les connexions et les jonctions avec les gants, les manchons et les portes.

(j) Efficacité de la stérilisation

L'objectif de ce test est de vérifier l'efficacité de la stérilisation de surface en utilisant des indicateurs biologiques. Les différents indicateurs biologiques sont inoculés avec une quantité de 6 log de spores de *Bacillus subtilis* ou de *Bacillus stearothermophilus*,

puis distribués dans des localisations distinctes à l'intérieur de l'isolateur, en insistant plus particulièrement sur les zones critiques (par exemple : la proximité des portes). Après l'exposition à l'agent stérilisant, les indicateurs biologiques sont inoculés dans un milieu de culture (tryptocaséine soja), puis mis en incubation pendant 14 jours à température adéquate en fonction de l'indicateur biologique (55 à 60 °C pour *Bacillus stearothermophilus* ou 30 à 35 °C pour *Bacillus subtilis*). Aucune croissance ne doit être observée après 14 jours, et une réduction de 6 log doit être obtenue avec trois tests consécutifs.

En outre, un test d'aération doit être effectué après un cycle complet de stérilisation. L'objectif de ce test est de déterminer le temps d'aération nécessaire pour obtenir une concentration résiduelle de l'agent de stérilisation compatible avec la sécurité des opérateurs, de l'environnement et du produit fini. Un tube réactif Dräger® (sensible à l'eau oxygénée ou à l'acide peracétique) peut être utilisé pour effectuer ce test. Un délai d'aération est défini après le test d'aération en fonction du cycle de stérilisation, de la procédure de ventilation et du volume de l'isolateur.

Il est recommandé de maintenir en fonctionnement l'isolateur 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 afin d'empêcher une contamination microbiologique et chimique.

Fréquence des contrôles⁷

Tableau 3
Fréquences minimales des contrôles physiques

Hottes à flux laminaire / PSM :	Fréquence
Différentiels de pression entre les salles	Avant le début du travail, généralement une fois par jour
Différentiels de pression entre les filtres HEPA (poste de travail)	Avant le début du travail, généralement une fois par jour
Numérations des particules	Une fois par an au repos et en intervention
Renouvellements d'air de la pièce par heure	Une fois par an
Vitesse de l'air sur les postes de travail	Une fois par an
Vérification de l'intégrité des filtres HEPA	Une fois par an
Isolateurs :	
Intégrité des gants d'isolateur	Contrôle visuel à chaque séance
Différentiels de pression entre les filtres HEPA	Avant le début du travail, généralement une fois par jour
Test du maintien de la pression dans l'isolateur (avec les gants)	Une fois par semaine

Tableau 4
Fréquences minimales pour le contrôle microbiologique

Boîtes de Petri posées	À chaque séance de travail en zone de classe A (ISO 5) Une fois par semaine en zone d'atmosphère contrôlée
Échantillons de surface	Une fois par semaine
Échantillonnage par aspiration d'air	Une fois par semaine
Empreintes digitales des doigts de gants	À la fin de chaque séance de travail

8.3 Validation et certification

Tous les équipements et les processus utilisés au cours de la préparation des médicaments cytotoxiques injectables susceptibles d'affecter la stérilité ou les caractéristiques des produits doivent être validés et/ou certifiés. La documentation correspondante doit être approuvée, mise à jour, contrôlée et signée par le pharmacien responsable.

Pour la Certification, voir la Section 6.2.12.

Pour la Validation des processus, voir la Section 6.2.13.

La plupart des tests de contrôle décrits ci-dessus peuvent être utilisés pour la Certification des opérations et/ou la Certification des performances. La liste des tests les plus fréquemment effectués est présentée dans le Tableau 5.

Tableau 5
Tests fréquemment effectués au cours de la certification des opérations et les performances

Test	PSM - zone d'atmosphère contrôlée	Isolateur	Certification des opérations	Certification des performances
Test d'intégrité des filtres HEPA (DOP)	✓	✓	✓	N/A
Débit d'air : vérification du débit unidirectionnel et de la vitesse de l'air	✓	✓(1)	✓(2)	✓(3)
Test de fuite de l'enceinte	✓(4)	✓	✓	✓
Étude de la distribution de l'air	✓	✓	✓	✓
Taux de renouvellement de l'air par heure	✓	✓	✓	✓
Numération des particules	✓	✓	✓	✓
Régulation et alarmes de pression	✓	✓	✓	✓
Stérilisation	N/A	✓	✓(5)	✓(6)
Aération / ventilation après stérilisation	N/A	✓	✓(5)	✓(6)
Niveau sonore	✓	✓	✓	N/A
Niveau de luminosité	✓	✓	✓	N/A
Procédure de contrôle	✓	✓	N/A	✓

Remarque : cette liste n'est pas exhaustive. (N/A = sans objet)

(1) concerne uniquement les isolateurs à flux unidirectionnel

(2) sans l'équipement final (par exemple, rayonnages, pompe de remplissage)

(3) avec l'équipement final

(4) concerne uniquement les PSM de type III

(5) sans la charge

(6) avec la charge.

REFERENCES

- 1 Australian Standard AS2567 Standards Association of Australia, Committee on Controlled Environments Australian Standard AS2567: Laminar flow cytotoxic drug safety cabinets. Sydney, Australia; 2002.
- 2 USP (U.S. Pharmacopeia) Pharmaceutical compounding – sterile preparations (general test chapter 797). In: The United States pharmacopeia 28 rev., and The national formulary, 23rd edn Rockville, MD: United States Pharmacopoeial Convention; 2004:2461–77.
- 3 ISO (International Organization for Standardization) 14644–3: cleanrooms and associated controlled environments – Part 3: test methods. 2005.
- 4 EN (European Standard) 12469. Biotechnology. Performance criteria for microbiological safety cabinets. 2000.
- 5 ISO (International Organization for Standardization) 3744: Acoustics – determination of sound power levels of noise sources using sound pressure – engineering method in an essentially free field over reflecting plane. 1994.
- 6 EudraLex. Volume 4 Medicinal Products for Human and Veterinary Use: good Manufacturing Practice. Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products. 2003. Disponible sur: <http://ec.europa.eu/enterprise/-/pharmaceuticals/eudralex/homev4.htm>.
- 7 PIC/S Guide to Good Practices for Preparation of Medicinal Products in Pharmacies. PE 010-1 (Draft 2) 2006. Disponible sur: <http://www.picscheme.org/index.php>. Accessed February, 2007.
- 8 PDA Technical Report No 34. Design and validation of isolator systems for the manufacturing and testing of healthcare products. PDA J Pharm Sci Technol 2001; 55(5) (Suppl TR34).
- 9 ISO (International Organization for Standardization) 14644-7: Cleanrooms and associated controlled environments – Part 7: separative devices (clean air hood, gloves boxes, isolators, mini-environments). 2004.
- 10 ISO (International Organization for Standardization) 10648-2: Containment enclosures - Part 2: classification according to leak tightness and associated checking methods. 1994.
- 11 ISO (International Organization for Standardization) 14644-1: Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: classification of air cleanliness. 1999.

BIBLIOGRAPHIE

Midcalf B, Mitchell PW, Neiger JS, Coles TJ. eds. Pharmaceutical Isolators. London, England: Pharmaceutical Press; 2004. 13.

Section 9 - Préparations non stériles

Le médecin a parfois recours aux médicaments cytotoxiques administrés par voie orale (comprimés, gélules ou sirop) ou par voie topique. La voie orale prend une importance grandissante et les substances pouvant être administrées par cette voie d'administration sont de plus en plus nombreuses. Il s'agit également d'un aspect important en oncologie pédiatrique.

Le mélange des poudres et le broyage des comprimés engendrent la création de particules aéroporées. Cette pratique doit être évitée autant que possible. Il convient également de s'abstenir de broyer des comprimés de médicaments cytotoxiques et d'ouvrir des gélules dans un mortier ouvert. Pour créer des mélanges, il est possible de disperser de nombreux comprimés dans des flacons pré-étalonnés. Il est recommandé d'effectuer des mélanges correspondant à des doses uniques. Avec ces produits potentiellement toxiques, le personnel s'expose à une contamination soit par contact direct soit par inhalation. La hiérarchisation des mesures de prévention, telle qu'elle a été présentée dans la Section 5, est également valable pour ce type d'activité. Dans la mesure où le remplacement ou l'utilisation d'un système clos est peu probable, la protection doit être fondée sur la ventilation et l'utilisation d'équipements de protection individuelle.

En règle générale, l'ouverture des gélules, le broyage des comprimés ou la dissolution des poudres ne doivent pas être effectués en dehors de la pharmacie.

La préparation extemporanée des médicaments cytotoxiques doit être effectuée dans les mêmes conditions que celles des médicaments cytotoxiques injectables. Cette opération doit être réalisée dans une pièce séparée, spécialement réservée à cet effet.

Les comprimés et les gélules doivent être manipulés en évitant le contact avec la peau, la libération du médicament dans l'air et la contamination chimique croisée avec d'autres médicaments. Tout l'équipement destiné à dispenser des formes galéniques solides de médicaments cytotoxiques doit être réservé à ces opérations et porter un étiquetage qui l'indique clairement. Les comprimés ou les gélules de médicaments cytotoxiques ne doivent pas être comptabilisés à l'aide d'une machine de comptage. Les conteneurs dont le contenu est endommagé doivent être jetés.

Comme dans le cas de la préparation de médicaments cytotoxiques stériles, la préparation de médicaments non stériles doit être effectuée dans **une pièce sépa-**

rée, spécialement réservée à cet effet. Un panneau d'avertissement, placé à l'extérieur de la pièce, doit indiquer que l'accès est strictement réservé au personnel formé.

La pièce doit fonctionner sous pression négative, afin de réduire le risque de dissémination de «poussières» de produits dans toute la pharmacie.

Toutes les activités susceptibles d'entraîner la formation de particules, par exemple le pesage, le broyage, le mélange ou le remplissage des capsules, doivent être effectuées dans un PSM de type I. Dans un PSM de type I, l'air qui est extrait provient de derrière l'opérateur, le flux d'air passe sur les bras, les mains et le produit lui-même avant d'être évacué par le sommet du PSM.

Un PSM de type II B2 peut également être utilisé, mais ce type de PSM ne doit pas servir aux activités combinant des préparations stériles et non stériles. Il existe en effet un risque de libération de poudres et d'autres contaminations particulières dans la zone d'atmosphère contrôlée. Le risque de contamination de ce type est élevé. Un système jetable serait sans doute préférable (par exemple, des poches munies de gants pour le confinement dans le laboratoire). En outre, on peut envisager un PSM de type III sous pression négative (la pression d'air DOIT ÊTRE négative) à la place d'un PSM de type II B2 dédié. Normalement, le filtre HEPA se situe dans le système d'évacuation du PSM. Un filtre supplémentaire, tel qu'un filtre à charbon actif, peut également être installé.

Afin de créer une pression négative dans le système de conduits, l'air évacué doit être ventilé vers l'environnement extérieur, avec un système d'appoint constitué par un ventilateur auxiliaire au niveau du toit.

Comme pour les PSM destinés aux préparations stériles, ces PSM doivent également être validés, de préférence tous les six mois.

Des conditions d'hygiène similaires à celles décrites pour la préparation des produits stériles doivent également être respectées pour la préparation de produits non stériles ; il est interdit de manger, de boire ou de fumer.

En outre, le personnel doit utiliser un équipement de protection individuelle. Cet équipement comprend une combinaison, des gants non stériles et un masque (P2-3 en Europe et en Australie, N95 en Amérique du Nord) pour les activités de nettoyage à l'intérieur d'un

PSM de classe I ou dans l'éventualité d'une fuite ou d'autres incidents.

Tous les équipements utilisés lors de la préparation extemporanée de médicaments cytotoxiques doivent être réservés à cet effet et clairement étiquetés. Cet équipement doit être nettoyé immédiatement après utilisation avec une solution fortement alcaline.

Section 10 - Surveillance de la contamination chimique

10.1 Généralités

L'exposition aux médicaments cytotoxiques sur le lieu de travail s'effectue par une ou plusieurs voies. Si la voie dermique et l'inhalation constituent sans doute les principaux modes d'exposition aux médicaments cytotoxiques dans les établissements de santé, la transmission de la main à la bouche et les piqûres d'aiguilles accidentelles sont à prendre en compte.

Par conséquent, un échantillonnage de surface par frottement et un échantillonnage des médicaments aéroportés sont les deux principales procédures utilisées pour déterminer la contamination du lieu de travail par des médicaments cytotoxiques. Afin de déterminer le niveau et l'ampleur de la contamination du lieu de travail et d'établir des niveaux de sécurité satisfaisants lors de la manipulation de substances dangereuses, ces méthodes ont été utilisées en routine dans de nombreux autres cadres professionnels.

10.2 Stratégies d'échantillonnage

La principale méthode utilisée pour la surveillance de la contamination chimique (par les médicaments cytotoxiques) dans les établissements de santé est la récupération d'un certain nombre de médicaments cytotoxiques marqueurs à partir d'un échantillonnage par frottement¹. Des méthodes d'échantillonnage relativement sensibles et des procédures analytiques relativement sensibles ont été développées pour un certain nombre de médicaments cytotoxiques fréquemment utilisés, qui ont été définis comme marqueurs de la contamination globale de surface. Les médicaments les plus fréquemment échantillonnés comprennent : le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le 5-fluoro-uracile, le méthotrexate, le paclitaxel, la doxorubicine et les médicaments à base de platine (notamment le cisplatine et le carboplatine)¹.

10.2.1 Échantillonnage pour la contamination de surface

Les études destinées à déterminer la contamination de surface par des médicaments cytotoxiques utilisent généralement une matrice de prélèvement (par exemple des serviettes de tissu ou du papier filtre) et un système de solvant qui favorise la récupération des médicaments examinés¹. Des stratégies spécifiques ont été développées pour le prélèvement d'échantillons par frottement d'autres produits chimiques dans différentes industries, et elles ont été appliquées à l'échantillonnage des médicaments cytotoxiques^{2,3}. Sur la base des études publiées, un schéma

d'échantillonnage doit être développé pour l'établissement de santé afin d'incorporer toutes les zones d'intérêt. Tous programmes conçus pour déterminer la contamination de surface par les médicaments cytotoxiques dans l'établissement de santé doivent être dotés de ressources suffisantes pour mettre en œuvre les techniques analytiques nécessaires à l'identification et à la quantification des médicaments à mesurer. Plusieurs méthodes analytiques ont été utilisées par les chercheurs, et sont disponibles dans la littérature publiée¹.

Ce sont la chromatographie liquide à haute performance avec détection aux ultraviolets (CLHP-UV), la chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse ou la spectrométrie de masse en tandem (CPG-SM ou CPG-SM-SM) ou encore la chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CL-SM-SM). Avec l'utilisation de la CPG-SM (ou de la GC-MS-MS) pour les médicaments comme le cyclophosphamide ou l'ifosfamide, une dérivatisation est nécessaire avant l'analyse⁴. Les composés contenant du platine peuvent être analysés soit par voltamétrie^{5, 6} soit par spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif (ICP-SM)^{7, 8}.

Si des laboratoires sous contrat ont l'habitude d'analyser les échantillons de surface prélevés par frottement, les méthodes utilisées pour le recueil, la conservation et l'expédition doivent être soigneusement documentées et contrôlées. Des contrôles négatifs (blancs) et positifs (échantillons chargés) doivent être inclus dans l'analyse, et les échantillons doivent être codés afin d'être analysés en aveugle.

Depuis le début des années 1990, des études menées par un certain nombre de chercheurs examinent la contamination environnementale des zones dans lesquelles les médicaments cytotoxiques sont préparés et administrés dans les établissements de santé^{4, 6, 7, 9-21}. En utilisant un échantillonnage par frottement, tous les investigateurs ont mesuré des concentrations détectables d'un ou plusieurs médicaments dangereux dans différents endroits, notamment les surfaces des PSM, les isolateurs pharmaceutiques, les sols, sur le dessus des compteurs, les zones de stockage, les tables et les chaises dans les zones de traitement des patients, et les endroits adjacents à ceux dans lesquels les médicaments étaient manipulés. Toutes les études ont fait état d'une contamination d'au moins

un médicament, et plusieurs ont rapporté une contamination de l'ensemble des médicaments analysés.

Plusieurs études ont indiqué que les surfaces externes des flacons de médicaments cytotoxiques étaient souvent contaminées par le médicament contenu à l'intérieur^{9, 22-27}. Différentes méthodes ont été utilisées pour mesurer la quantité de médicaments sur la surface externe des flacons. Celles-ci comprennent l'échantillonnage par frottement, le rinçage et l'immersion des flacons dans un solvant adapté. Cependant, compte tenu de la nature des surfaces sur lesquelles est effectué l'échantillonnage, il est difficile de déterminer l'efficacité de la récupération sur des flacons de médicaments. Une fois les échantillons recueillis, des méthodes analytiques similaires à celles utilisées pour l'échantillonnage de surface par frottement peuvent servir à déterminer les niveaux de contamination externe.

10.2.2 Échantillonnage de l'air

C'est dans une moindre mesure que l'échantillonnage d'air a été utilisé pour mettre en évidence la contamination environnementale des lieux de travail où sont manipulés des médicaments cytotoxiques. Les médicaments les plus fréquemment utilisés dans les études d'échantillonnage d'air sont le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le 5-fluoro-uracile, et le méthotrexate¹.

Plusieurs études ont mesuré les concentrations de médicaments antinéoplasiques aéroportés dans des établissements de santé^{4, 5, 10, 18, 28-33}. Dans la plupart des cas, le pourcentage d'échantillons d'air contenant des concentrations mesurables de cytotoxiques aéroportés était faible, et les concentrations réelles des médicaments, lorsqu'il y en avait, étaient relativement faibles. La plupart des études ont employé des filtres de fibres de verre ou de papier pour capturer les particules aéroportées. Ces résultats de faibles niveaux peuvent être attribués à l'inefficacité de l'échantillonnage et aux limites propres des techniques analytiques utilisées dans le passé.³³ Il serait peut-être plus efficace d'utiliser un matériau absorbant solide pour recueillir des formes particulières de médicaments cytotoxiques. Deux études portant sur un médicament antinéoplasique, le cyclophosphamide, ont mis en évidence à la fois une phase particulaire et une phase gazeuse^{18, 33}. Un grand nombre d'études professionnelles ont fixé des niveaux d'exposition pour les produits chimiques toxiques. Cependant, aucun niveau d'exposition n'a été établi pour les concentrations des médicaments cytotoxiques aéroportés. Il existe

néanmoins certaines limites d'exposition fixées pour les sels de platine solubles et l'arsenic inorganique qui pourraient s'appliquer à certains des médicaments cytotoxiques, notamment le cisplatine, le carboplatine, et le trioxyde d'arsenic^{34, 35}. Certains industriels ont mis en place des limites d'exposition professionnelle (LEP) qui ont été utilisées dans les sites de production³⁵. Cependant, il faut souligner que dans l'industrie pharmaceutique, les LEP ont été établies lorsqu'un seul médicament était manipulé dans une ligne de production presque entièrement automatisée.

La situation au sein d'une pharmacie d'hôpital est totalement différente, et cela rend l'utilisation des LEP inutile. Pour les produits génotoxiques, il n'existe aucune limite d'exposition sûre ou maximale, et il faut viser la contamination zéro.

10.2.3 Surveillance biologique

Un certain nombre de méthodes ont été utilisées pour surveiller l'exposition du personnel aux médicaments cytotoxiques. Ces méthodes comprennent la détermination de la mutagénicité de l'urine du personnel ou la mesure de critères comme les aberrations chromosomiques, les échanges de chromatides sœurs et l'induction de micronoyaux dans les globules blancs du personnel. D'autres études ont mesuré les mutations du locus HPRT ou les altérations de l'ADN. Cependant, ces critères ne sont pas spécifiques et peuvent être affectés par le tabagisme et d'autres facteurs. Plus récemment, l'exposition du personnel aux médicaments cytotoxiques a été contrôlée grâce au dosage des médicaments cytotoxiques et/ou de leurs métabolites dans l'urine¹. Cette méthode est très spécifique pour les médicaments analysés, et peut être très sensible, en fonction du médicament et de la procédure analytique utilisée. Les médicaments qui sont recherchés dans les études d'échantillonnage environnemental sont généralement ceux qui sont également dosés pour rechercher l'exposition du personnel. Jusqu'à présent, ils ont principalement été recherchés dans des études expérimentales et non en contrôle de routine.

Les procédures analytiques employées pour la surveillance de l'exposition du personnel aux médicaments cytotoxiques dans l'urine sont similaires à celles utilisées pour l'échantillonnage environnemental. Des échantillons d'urine sont recueillis chez les personnels potentiellement exposés, et ils peuvent être concentrés ou extraits par différentes procédures^{4, 5, 7, 9, 19, 37-51}.

L'analyse des médicaments cytotoxiques dans l'urine a été utilisée pour déterminer si le personnel était exposé à ces médicaments. Cependant, dans la mesure où aucune limite n'a été établie pour le dosage des médicaments cytotoxiques dans l'urine, cette procédure n'est utilisée que dans un cadre expérimental. Le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le 5-fluoro-uracile, le méthotrexate et les médicaments à base de platine ont été les plus fréquemment mesurés dans les études issues de la littérature¹.

10.3 Autres techniques possibles

L'utilisation de marqueurs fluorescents a également été utilisée dans certaines situations pour simuler la contamination environnementale par les médicaments cytotoxiques. Kromhout et coll.⁵² ont développé une méthode semi-quantitative par fluorescence, destinée à évaluer la contamination environnementale, et Spivey et Connor⁵³ ont utilisé un marqueur fluorescent pour mettre en évidence des sources de contamination environnementale au cours d'une simulation de préparation et d'administration des médicaments. Des coffrets de tests préparés utilisant un marqueur fluorescent sont disponibles afin d'évaluer les compétences et la formation du personnel au cours de la préparation et de l'administration des médicaments⁵⁴.

Un test combiné (test visuel sous ultraviolet et mesure quantitative à l'aide d'un fluorimètre) utilisant du chlorhydrate de quinine comme marqueur présente l'avantage d'avoir une base incolore et celui d'avoir des gants, des feuilles de travail etc. pouvant être soumis à un test quantitatif destiné à indiquer les quantités précises de produits déversés au cours des activités⁵⁵.

10.4 Conclusions

La contamination des zones de préparation ou d'administration des médicaments cytotoxiques est bien documentée dans un certain nombre d'études provenant du monde entier. On sait que les flacons de médicaments eux-mêmes sont contaminés par le médicament qu'ils contiennent. Dans la mesure où l'exposition principale du personnel s'effectue par voie dermique ou par inhalation, l'échantillonnage de surface par frottement et l'échantillonnage d'air sont utilisés pour estimer le niveau de contamination environnementale des zones de manipulation des médicaments cytotoxiques. Des méthodes sensibles ont été développées pour certains des médicaments cytotoxiques les plus fréquemment utilisés, mais compte tenu du nombre important de médicaments cyto-

toxiques et autres produits dangereux utilisés dans les établissements de santé, les études ne peuvent qu'estimer l'exposition totale réelle.

REFERENCES

- 1 Turci R, Sottani C, Spagnoli G, Minoia C. Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agent: a review of analytical methods. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2003; 789: 169–209.
- 2 ASTM (American Society for Testing and Materials) D666–01 “Standard Practice for Field Collection of Organic Compounds from Surface Using Wipe Sampling,” ASTM International. 2005 Disponible sur: www.astm.org.
- 3 OSHA (Occupational Safety and Health Administration). Evaluation Guidelines for Surface Sampling Methods. Disponible sur: <http://osha.gov/dts/sltc/methods/surfacesampling/surfacesampling.html>.
- 4 Sessink PJM, Anzion RB, van der Broek PHH, Bos RP. Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. *Pharm Weekbi [Sci]* 1992; 14: 16–22.
- 5 Nygren O, Lundgren C. Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff attending patients receiving cisplatin chemotherapy. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 70: 209–14.
- 6 Schmaus G, Schierl R, Funck S. Monitoring surface contamination by antineoplastic drugs using gas chromatography- mass spectrometry and voltammetry. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 956–61.
- 7 Minoia C, Turci R, Sottani C, et al. Application of high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry in the environmental and biological monitoring of healthcare personnel occupationally exposed to cyclophosphamide and ifosfamide. *Rapid Commun Mass Spectrom* 1998; 12: 1485–93.
- 8 Spezia S, Bocca B, Forte G, et al. Comparison of inductively coupled plasma mass spectrometry techniques in the determination of platinum in urine: quadrupole vs. sector field. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2005; 19: 1551–56.
- 9 Sessink PJM, Boer KA, Scheefhals AP, Anzion RB, Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital: environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 64:

105–12.

- 10 McDevitt JJ, Lees PSJ, McDiarmid MA. Exposure of hospital pharmacists, & nurses to antineoplastic agents. *J Occup Med* 1993; 35: 57–60.
- 11 Pethran A, Hauff K, Hessel H, Grimm C-H. Biological, cytogenetic, & ambient monitoring of exposure to antineoplastic drugs. *J Oncol Pharm Pract* 1998; 4: 57.
- 12 Rubino FM, Florida L, Pietropaolo AM, Tavazzani M, Colombi A. Measurement of surface contamination by certain antineoplastic drugs using high-performance liquid chromatography: Applications in occupational hygiene investigations in hospital environments. *Med Lav* 1999; 90: 572–83.
- 13 Sessink PJM, Bos RP. Drugs hazardous to healthcare workers: Evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs. *Drug Saf* 1999; 20: 347–59.
- 14 Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Broadfield L, Power LA. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada, & the United States. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 1427–32.
- 15 Micoli G, Turci R, Arpellini M, Minoia C. Determination of 5-fluorouracil in environmental samples by solid-phase extraction, & high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001; 750: 25–32.
- 16 Vandebroucke J, Robays H. How to protect environment and employees against cytotoxic agents, the UZ Ghent experience. *J Oncol Pharm Pract* 2001; 6: 146–52.
- 17 Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Spivey SM. Effectiveness of a closed-system device in containing surface contamination with cyclophosphamide and ifosfamide in an i.v. admixture area. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 68–72.
- 18 Kiffmeyer TK, Kube C, Opiolka S, Schmidt KG, Schöppe G, Sessink PJM. Vapor pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: implications for occupational safety. *Pharmaceut J* 2002; 268: 331–37.
- 19 Wick C, Slawson MH, Jorgenson JA, Tyler LS. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60: 2314–20.
- 20 Zeedijk M, Greijdanus B, Steenstra FB, Uges DRA. Monitoring exposure of cytotoxics on the hospi-

tal ward: Measuring surface contamination of four different cytostatic drugs from one wipe sample. *EJHP-S (Science)* 2005; 11: 18–22.

- 21 Schulz H, Bigelow S, Dobish R, Chambers C. Antineoplastic agent workplace contamination study: the Alberta Cancer Board Pharmacy Perspective. *J Oncol Pharm Pract* 2005; 11: 101–09.
- 22 Ros JJW, Simons KA, Verzijl JM, de Bijl GA, Pelders MG. Practical applications of a validated method of analysis for the detection of traces of cyclophosphamide on injection bottles and at oncological outpatient center. *Ziekenhuisfarmacie* 1997; 13: 168–71.
- 23 Hepp R, Gentschew G. External contamination of commercially available cytotoxic drugs. *Krankenhauspharmazie* 1998; 19: 22–27.
- 24 Delporte JP, Chenoix P, Hubert Ph. Chemical contamination of the primary packaging of 5-fluorouracil RTU solutions commercially available on the Belgian market. *EHP* 1999; 5: 119–21.
- 25 Nygren O, Gustavsson B, Ström L, Friberg A. Cisplatin contamination on the outside of drug vials. *Ann Occup Hyg* 2002; 46: 555–57.
- 26 Favier B, Gilles L, Gesage M, Latour JF. Analysis of cyclophosphamide in the urine of antineoplastic drug handlers. *Bull Cancer* 2003; 90: 905–09.
- 27 Connor TH, Sessink PJM, Harrison BR, et al. Surface contamination of chemotherapy drug vials, & evaluation of new vial-cleaning techniques: Results of three studies. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 475–84.
- 28 Kleinberg ML, Quinn MJ. Airborne drug levels in a laminar-flow hood. *Am J Hosp Pharm* 1981; 38: 1301–03.
- 29 De Werk Neal A, Wadden RA, Chiou WL. Exposure of hospital workers to airborne antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm* 1983; 40: 597–601.
- 30 McDiarmid MA, Egan T, Furio M, Bonacci M, Watts SR. Sampling for airborne fluorouracil in a hospital drug preparation area. *Am J Hosp Pharm* 1986; 43: 1942–45.
- 31 Pyy L, Sorsa M, Hakala E. Ambient monitoring of cyclophosphamide in manufacture, & hospitals. *Am Ind Hyg Assoc J* 1988; 49: 314–17.
- 32 Stuart A, Stephens AD, Welch L, Sugarbaker PH. Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:

- 186–91.
- 33 Larson RR, Khazaeli MB, Dillon HK. A new monitoring method using solid sorbent media for evaluation of airborne cyclophosphamide and other antineoplastic agents. *Appl Occup Environ Hyg* 2003; 18: 120–31.
- 34 ACGIH (American Conference of Government Industrial Hygienists). *Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents Biological Exposure Indices*. ACGIH, Cincinnati, OH. 2004.
- 35 NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No 2004–165.
- 36 The importance of human data in the establishment of occupational exposure limits. *Hum Ecol Risk Assess* 2002; 8: 805–22.
- 37 Evelo CTA, Bos RP, Peters JGP, Henderson PT. Urinary cyclophosphamide assay as a method for biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health* 1986; 58: 151–55.
- 38 Ensslin AS, Pethran A, Schierl R, Fruhmann G. Urinary platinum in hospital personnel occupationally exposed to platinum-containing antineoplastic drugs. *Int Arch Occup Environ Health* 1994; 65: 342.
- 39 Ensslin AS, Stoll Y, Pethran A, Pfaller A, Rommelt H, Fruhmann G. Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Occup Environ Med* 1994; 51: 229–33.
- 40 Sessink PJM, Cerná M, Rössner P, et al. Urinary cyclophosphamide excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antineoplastic agents. *Mutat Res* 1994; 309: 193–99.
- 41 Sessink PJM, Van de Kerkhof MCA, Anzion RB, Noordhoek J, Bos RP. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: Is skin absorption an important exposure route? *Arch Environ Health* 1994; 49: 165–69.
- 42 Mader RM, Rizovski B, Steger GG, Wachter A, Kotz R, Rainer H. Exposure of oncologic nurses to methotrexate in the treatment of osteosarcoma. *Arch Environ Health* 1996; 51: 310–14.
- 43 Ensslin AS, Huber R, Pethran A, et al. Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs: urinary excretion and cytogenetics studies. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 70: 205–08.
- 44 Sessink PJM, Wittenhorst BCJ, Anzion RBM, Bos RP. Exposure of pharmacy technicians to antineoplastic agents: reevaluation after additional protective measures. *Arch Environ Health* 1997; 52(3): 240–44.
- 45 Burgaz S, Karahalil B, Bayrak P, et al. Urinary cyclophosphamide excretion and micronuclei frequencies in peripheral lymphocytes and in exfoliated buccal epithelial cells of nurses handling antineoplastics. *Mutat Res* 1999; 439: 97–104.
- 46 Minoia C, Turci R, Sottani C, et al. Risk assessment concerning hospital personnel participating in the preparation and administration of antineoplastic drugs. (in Italian). *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia* 1999; 21: 93–107.
- 47 Deschamps F, Marinutti-Liberge and Lamiabile D. Biological monitoring of occupational exposure to cytostatic drugs with platinum. *Cancer Detect Prev Online*. Disponible sur: <http://www.cancer-prev.org/Journal/Issues/26/101/1193/4393>.
- 48 Turci R, Sottani C, Ronchi A, Minoia C. Biological monitoring of hospital personnel occupationally exposed to antineoplastic agents. *Toxicol Lett* 2002; 134: 57–64.
- 49 Favier B, Gilles L, Ardiet C, Latour JF. External contamination of vials containing cytotoxic agents supplied by pharmaceutical manufacturers. *J Oncol Pharm Pract* 2003; 9: 15–20.
- 50 Pethran A, Schierl R, Hauff K, Grimm C-H, Boos K-S, Nowak D. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: Monitoring of urinary concentrations. *Int Arch Environ Health* 2003; 76: 5–10.
- 51 Mason HJ, Blair S, Sams C, et al. Exposure to antineoplastic drugs in two UK hospital pharmacy units. *Ann Occup Hyg* 2005; 49: 603–10.
- 52 Kromhout H, Hoek F, Uitterhoeve R, et al. Postulating a dermal pathway for exposure to antineoplastic drugs among hospital workers. Applying a

conceptual model to the results of three workplace surveys. *Ann Occup Hyg* 2000; 44: 551–60.

- 53 Spivey S, Connor TH. Determination of sources of workplace contamination with antineoplastic drugs and comparison of conventional IV drug preparation versus a closed system. *Hosp Pharm* 2003; 38: 135–39.
- 54 Harrison BR, Godefroid RJ, Kavanaugh EA. Quality assurance testing of staff pharmacists handling cytotoxic drugs. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53: 402–07.
- 55 Bonabry P. Use of a tracer for handling techniques assessment. Workshop plenary session lecture presented at: 4th European GERPAC conference; October 4–6, 2006; Presqu'île de Giens Hyères.

BIBLIOGRAPHIE

ASHP (American Society of Health-System Pharmacists). ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 1172–93.

OSHA (Occupational Safety and Health Administration) Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI, Chapter 2, Jan 20, 1999. Disponible sur: http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=DIRECTIVES&p_id=2276.

Section 11 - Procédures de contrôle

Dans l'idéal, les pharmaciens doivent recevoir une prescription informatique ou au moins une prescription imprimée. La prescription doit respecter les principes de sécurité relatifs aux ordonnances indiqués ci-dessous :

- toute prescription doit indiquer la dénomination commune internationale du médicament ;
- aucune abréviation ne doit être utilisée (par exemple, CDDP pour cisplatine n'est pas acceptable) ;
- expliquer le mot « unités », car il pourrait être confondu avec le chiffre zéro ;
- utiliser un zéro à gauche (par exemple 0,5 mg et non .5 mg) ;
- un zéro à droite ne doit jamais être utilisé (par exemple 2 mg et non 2,0 mg).

Dans la mesure du possible, le pharmacien d'oncologie clinique qui examine la prescription de chimiothérapie ne doit pas être le pharmacien impliqué dans le processus de préparation. Il doit être intégré autant de contrôles indépendants que possible dans le système de contrôle. Des procédures opératoires standards doivent être rédigées afin d'inclure une documentation signée attestant que tous les contrôles nécessaires ont été effectués. Afin de permettre une analyse ultérieure et d'éventuelles actions préventives futures, les problèmes détectés et rectifiés doivent être enregistrés.

L'établissement peut avoir une feuille de travail standardisée pour chaque patient, sur laquelle sont inscrits la date, les caractéristiques signalétiques du patient, le schéma chimiothérapeutique, les doses et les volumes de chacun des médicaments et toute autre instruction spécifique.

11.1 Contrôles cliniques

Avant que la chimiothérapie ne soit préparée, il est recommandé de faire contrôler la prescription par un pharmacien clinicien. Ce pharmacien d'oncologie clinique doit travailler en collaboration avec d'autres professionnels de santé afin de s'assurer que les patients atteints de cancer reçoivent le traitement médicamenteux optimal. Une grande partie de ce travail clinique n'entre pas dans le cadre de ce document, mais il existe plusieurs contrôles essentiels qui doivent être effectués avant le début de la préparation.

11.1.1 Protocole de chimiothérapie

Le protocole de chimiothérapie utilisé doit être documenté dans le profil du patient. Un ensemble de protocoles standards utilisés par l'établissement doit être mis en place. Le pharmacien doit travailler en collaboration avec d'autres professionnels de santé pour la mise en place de la chimiothérapie et les médicaments complémentaires afin de délivrer le traitement médicamenteux optimal aux patients. Pour maintenir la meilleure pratique possible, il est important que ces protocoles soient réexaminés et mis à jour régulièrement. Une procédure spécifique doit être suivie en cas d'utilisation d'un protocole non standard qui ne doit être autorisé qu'après consultation avec le responsable médical du patient. Pour chaque traitement, le pharmacien doit vérifier le numéro du cycle, le jour du cycle et qu'un intervalle suffisant ait été respecté depuis le traitement précédent. Le pharmacien doit donner un accord écrit des changements mis en œuvre, et incorporer toutes les références correspondantes.

11.1.2 Profil du patient

Il est recommandé de conserver à la pharmacie et de mettre à jour les profils des patients recevant une chimiothérapie. Afin que cela soit effectué de manière efficace, les pharmaciens doivent pouvoir accéder facilement au profil des patients. Ces derniers doivent comprendre les informations suivantes : taille, poids, surface corporelle calculée, médecin traitant, maladie et stade, chimiothérapie, objectif du traitement, analyses biologiques significatives, allergies et événements indésirables, traitements antérieurs et actuels. Ces données doivent être mises à jour, et consultées avant l'administration d'une chimiothérapie.

11.1.3 Surface corporelle

Le département de pharmacie doit disposer de procédures pour la vérification de la surface corporelle calculée par le prescripteur. Si possible, il doit s'agir d'une fonction automatisée d'un programme informatique utilisé pour le traitement des prescriptions de cytotoxiques. Une procédure opératoire standard doit être développée et inclure une documentation signée attestant la réalisation du contrôle. Toutes les actions correctrices mises en œuvre par le pharmacien doivent également être documentées.

11.1.4 Calcul des doses

La prescription doit être contrôlée par rapport au pro-

tole de chimiothérapie mis en œuvre. Les posologies calculées par le prescripteur doivent être revérifiées par le pharmacien en utilisant la surface corporelle contrôlée par rapport au protocole de chimiothérapie approprié. La fonction rénale et hépatique du patient ainsi que toute interaction médicamenteuse éventuelle doivent également être prises en considération. Dans la mesure du possible, le calcul doit être automatisé dans le cadre d'un programme informatique incluant la prescription et le dossier du patient. Un établissement peut également choisir d'intégrer une dose quotidienne maximale et une dose cumulative maximale dans le système de contrôle. La réalisation du contrôle doit être documentée ainsi que toutes les actions correctrices mises en œuvre.

11.1.5 Prémédications

Les prémédications appropriées sont indiquées sur la prescription de la chimiothérapie et vérifiées. Celles-ci peuvent inclure des traitements antiémétiques, des antihistaminiques, des corticostéroïdes, des solutés et des diurétiques.

11.1.6 Paramètres biologiques

Il est recommandé au pharmacien de contrôler les paramètres biologiques appropriés avant le début de la préparation des chimiothérapies. Ces vérifications comprennent un examen sanguin complet comprenant une formule sanguine et, le cas échéant : dosage de la créatinine sérique, clairance de la créatinine, tests de la fonction hépatique et pulmonaire, et fraction d'éjection ventriculaire gauche. Au fur et à mesure que de nouvelles substances sont introduites, d'autres tests peuvent être nécessaires. Si la chimiothérapie est préparée à l'avance, des procédures strictes doivent être mises en œuvre afin d'assurer que cette préparation ne soit pas administrée avant que les résultats des analyses biologiques appropriées n'aient été vérifiés et approuvés soit par le pharmacien soit par le médecin traitant.

11.2 Contrôles de la préparation

Un certain nombre de contrôles doivent être effectués à différentes étapes du processus de préparation. Ils incluent une vérification globale de toutes les matières premières nécessaires, un contrôle des calculs du dosage et du volume, et une vérification finale du produit fini, notamment des produits et des volumes utilisés, de l'étiquetage et du conditionnement. Pour chaque préparation, toutes les données doivent être enregistrées sur une feuille de travail standardisée. Des instructions écrites doivent être disponibles pour

la reconstitution, la dilution, le mélange, l'étiquetage et le conditionnement de tous les mélanges préparés. Il doit exister une procédure standard permettant de retrouver le numéro de lot et la date de péremption de tous les médicaments et diluants utilisés dans la préparation des médicaments cytotoxiques.

11.2.1 Regroupement des matières premières

Tous les éléments nécessaires à la préparation des chimiothérapies doivent être réunis puis vérifiés par la personne agréée avant d'être introduits dans le PSM ou l'isolateur. À ce stade, la personne agréée doit vérifier que le médicament, le dosage du médicament, le type de solvant et la nature de la poche de perfusion sélectionnés sont appropriés. (Cette personne agréée peut être un pharmacien ou un préparateur auquel a été confiée cette responsabilité). La quantité de flacons pleins et les volumes des flacons partiellement utilisés sont vérifiés. Les conditions de conservation et les dates de péremption de tous les composants doivent également être vérifiées à ce stade. L'exactitude des étiquettes et des feuilles de travail complétées si elles sont utilisées, doit être contrôlée. La personne agréée doit attester du contrôle par une signature.

11.2.2 Préparation

Les volumes de médicaments doivent être calculés de manière indépendante par l'opérateur effectuant la manipulation aseptique. Si ce calcul est effectué automatiquement, il convient de le revérifier manuellement. Il est préférable d'utiliser un programme informatique validé s'il en existe un. Si les doses sont arrondies pour faciliter la préparation, cela doit être écrit et standardisé. Tout volume de médicament ajouté à un liquide de perfusion doit être documenté par l'opérateur et faire l'objet d'une vérification, en particulier si l'opérateur effectuant la manipulation n'est pas pharmacien (voir Section 11.2.4). La signature de l'opérateur doit être enregistrée pour chaque préparation effectuée.

Un seul traitement doit être préparé à la fois et un seul médicament particulier doit se trouver à l'intérieur du PSM ou de l'isolateur, à tout moment.

Un établissement peut choisir de sélectionner les tailles de flacons les plus proches de la dose réelle nécessaire. Par exemple, lors de la préparation d'une dose de 70 mg de doxorubicine, un flacon de 50 mg et un flacon de 20 mg peuvent être utilisés. Cette approche réduit le risque d'ajouter trop de médicaments et élimine la nécessité de faire ressortir les solutions de cytotoxiques en-dehors de la zone stérile. Cette

approche permet également à l'opérateur de travailler de manière plus indépendante dans la zone stérile sans que le pharmacien ait à vérifier de multiples volumes. En utilisant cette méthode, aucun flacon non ouvert ou utilisé ne reste dans le PSM ou l'isolateur pour un usage ultérieur. L'inconvénient de cette approche est que la pharmacie doit disposer d'un stock de flacons de différentes tailles, ce qui peut potentiellement conduire à une erreur de sélection.

Si des flacons multidoses sont utilisés, une procédure doit être mise en œuvre afin de s'assurer que le volume ajouté et le médicament sélectionné sont contrôlés avant que la préparation ne quitte le PSM ou l'isolateur. Ce contrôle doit être effectué par le pharmacien. La solution restante doit alors être conservée dans une zone dédiée et visuellement délimitée, pour une utilisation ultérieure. (Voir également la Section 20.5).

L'inconvénient de cette approche est que le contrôle du volume par le pharmacien devient une étape cruciale. Des flacons potentiellement contaminés doivent être conservés pour une utilisation ultérieure. Une procédure validée concernant le risque de contamination chimique et microbiologique doit être mise en œuvre si des flacons partiellement utilisés sont conservés pour une utilisation ultérieure (voir également la Section 20.5). L'avantage de cette approche est la réduction du nombre de produits devant être stockés par la pharmacie, ce qui est avantageux sur le plan économique. En outre, la manipulation aseptique sera plus simple, plus rapide, et la totalité de la procédure sera plus sûre pour l'opérateur.

Des procédures doivent être mises en place pour permettre la vérification des volumes de médicaments ajoutés dans les poches de perfusion. Une méthode de comparaison des volumes peut être utilisée lorsque les volumes de médicaments entrant et quittant le PSM ou l'isolateur sont documentés et vérifiés visuellement par un pharmacien. Certains établissements peuvent préférer vérifier (a) le volume indiqué sur la seringue avant qu'il ne soit ajouté à la poche de perfusion ou (b) le nombre de seringues utilisées rapporté au volume de liquide utilisé. Il faut noter que la méthode (b) peut être sujette à un biais. Un produit peut également être contrôlé par un code-barres et le volume ajouté peut être vérifié par pesage en utilisant des balances intégrées et un logiciel. Quelle que soit la méthode utilisée, les produits doivent être correctement scellés avant de quitter la zone d'atmosphère contrôlée ou l'isolateur afin d'empêcher toute contamination.

11.2.3 Produit fini

Le produit fini doit être contrôlé par un pharmacien dûment qualifié. Le contrôle du calcul du volume doit être effectué et le pharmacien doit vérifier tous les composants utilisés. Une inspection visuelle du produit fini doit également être effectuée par le pharmacien. Un système doit être mis en place afin de permettre la vérification des volumes utilisés dans le processus de préparation (voir Section 11.2.4). Les détails figurant sur l'étiquetage doivent être vérifiés, notamment le nom du patient, le numéro d'enregistrement à l'hôpital, le médicament, la dose, le solvant, le volume, la voie d'administration, la durée de perfusion, la date et l'heure de préparation, la date de péremption, les conditions de conservation recommandées et toute mise en garde ou recommandation. L'intégrité du scellement du produit doit être vérifiée avant son ouverture. Le pharmacien doit attester du contrôle final du produit par une signature.

11.2.4 Membres du personnel non pharmacien

Les membres du personnel non pharmacien participant à la préparation des médicaments cytotoxiques peuvent inclure des préparateurs en pharmacie qualifiés et des internes en pharmacie. Les exigences en matière de certification des préparateurs peuvent varier d'un pays à l'autre. Ils doivent avoir effectué au moins une formation interne validée par un pharmacien expérimenté (voir la Section 4). Des préparateurs et des internes en pharmacie non qualifiés ne doivent pas être autorisés à préparer ces produits.

11.3 Validation

11.3.1 Validation du produit

L'objectif de la validation du produit est de confirmer que les processus utilisés permettront d'obtenir de manière reproductible un produit contenant les bons constituants, à des concentrations comprises dans les limites acceptables et que l'intégrité chimique et microbiologique du produit sera maintenue pendant la durée de conservation établie.

La validation de la qualité microbiologique du produit ne peut pas être effectuée conformément à la Pharmacopée européenne (test de stérilité), dans la mesure où les préparations sont actuellement adaptées à un seul patient et que le volume final de la préparation risque d'être trop petit pour atteindre les exigences de la Pharmacopée. L'évaluation de la qualité microbiologique du produit final peut être effectuée périodiquement par une analyse microbiologique de préparations supplémentaires. L'intégrité microbio-

logique pendant toute la durée de conservation du produit doit être contrôlée par un test de remplissage de milieu. D'autres méthodes plus perfectionnées, comme la cytométrie en phase solide, peuvent être utilisées comme test quantitatif rapide, les résultats étant disponibles en moins d'une heure.

La validation de la concentration du produit final est également difficile à effectuer. Des méthodes analytiques pour chacun des médicaments cytotoxiques doivent être disponibles. Le volume de l'échantillon ne doit pas affecter la dose finale de la préparation, qui doit être administrée au patient. Si un volume supplémentaire pour l'échantillonnage est ajouté à la préparation, un risque d'erreur peut survenir dans la dose finale à administrer au patient. Les méthodes doivent être développées au cours du processus de préparation afin d'assurer la bonne concentration du produit final. Une double vérification au cours de l'aspiration et de l'injection du médicament doit être mise en œuvre. Des procédures de pesage au cours du processus de préparation et du contrôle du produit final peuvent constituer une méthode utile pour garantir la concentration finale. Le dosage de préparations supplémentaires peut également être effectué périodiquement.

L'intégrité chimique pendant toute la durée de conservation doit être documentée en utilisant les données des études de stabilité internationales. La stabilité chimique relève de la responsabilité du pharmacien et doit prendre en considération les critères suivants :

- (a) formulation commerciale utilisée
- (b) solvant de dilution utilisé
- (c) concentration finale
- (d) contenant final utilisé
- (e) température de conservation
- (f) conservation à l'abri de la lumière.

11.3.2 Validation de l'absence de contamination croisée

La contamination croisée peut être définie comme la contamination d'un médicament avec un autre médicament au cours du processus de préparation. Dans le cas des médicaments cytotoxiques préparés à l'hôpital, de nombreux médicaments différents sont préparés simultanément et le risque de contamination croisée ne peut a priori pas être écarté. Néanmoins, le risque est faible si le processus est effectué sans ouvrir les flacons en utilisant des dispositifs de transfert confinés. Compte tenu de la diversité des méthodes analytiques nécessaires, le contrôle en routine de tous les cytotoxiques est extrêmement difficile. L'une des méthodes de contrôle de contamination croisée serait de choisir un cytotoxique fréquemment utilisé et de simuler le processus avec le médicament choisi, puis de rechercher le médicament dans des préparations à base de placebo élaborées simultanément.

Une autre méthode serait d'utiliser un traceur à la place du cytotoxique et de simuler le processus de la même manière. Des précautions particulières et une attention spéciale sont nécessaires si le produit est de nature viable ainsi que dans le cas de la thérapie génique. Certaines études ont démontré le risque d'une contamination croisée avec l'utilisation du vaccin BCG. Il est par conséquent recommandé de NE PAS préparer le vaccin BCG dans le même environnement de travail (PSM ou isolateur) que les cytotoxiques qui seront administrés à des patients immunodéprimés. L'utilisation d'un seul PSM pour préparer à la fois les cytotoxiques et le vaccin BCG N'EST PAS RECOMMANDÉE.

11.3.3 Validation du programme informatique

L'objectif est de confirmer que les matériels informatiques et les logiciels répondent aux normes exigées et fournissent des données précises et dépourvues d'erreur.

Section 12 - Administration de médicaments cytotoxiques

Bien que les infirmières soient généralement en charge de l'administration des médicaments cytotoxiques, il est néanmoins utile de rappeler certains aspects intéressants.

La sécurité de manipulation des cytotoxiques relève de la responsabilité conjointe de tous les services de l'hôpital et nécessite une approche multidisciplinaire. Le choix des produits et des dispositifs utilisés exercera un impact majeur sur la pratique quotidienne aussi bien pour la reconstitution que pour l'administration des cytotoxiques. Par exemple, la sélection d'un dispositif de confinement particulier pour la préparation pourra avoir des conséquences sur la façon d'administrer ce médicament par les infirmières. La pharmacie joue un rôle très important dans le choix de ces produits et/ou de ces dispositifs.

En règle générale, il est évident que les mesures de sécurité de manipulation ne s'arrêtent pas à la porte de la pharmacie. Toute procédure entreprise au cours de la préparation des cytotoxiques dans la pharmacie, qui entraînerait un risque de contamination à l'extérieur de celle-ci ne doit pas être autorisée.

Les infirmières peuvent être exposées au médicament cytotoxique commercial ou à une dilution de ce produit. Si les poches ou les seringues préparées dans la pharmacie sont contaminées sur leur surface extérieure, les infirmières peuvent entrer en contact avec le médicament cytotoxique pur. Idem lorsqu'elles broient des comprimés ou qu'elles ouvrent des gélules. Au cours de la connexion / déconnexion de la poche ou de la seringue au dispositif d'administration, les infirmières peuvent entrer en contact avec les produits dilués, préparés dans la pharmacie. La procédure de déconnexion exposant les infirmières à un risque, un dispositif de confinement devra de préférence être utilisé pour l'administration. Les tubulures ne doivent jamais être retirées d'une poche de perfusion intraveineuse contenant un médicament cytotoxique. De même, les tubulures ne doivent pas être déconnectées au niveau des autres points de jonction du système jusqu'à ce qu'elles aient été soigneusement rincées avec une solution non toxique. Dans la mesure du possible, la poche et les tubulures doivent être retirées sans être endommagées. Les mains doi-

vent être lavées à l'eau et au savon avant de quitter le local d'administration des médicaments.

Les excréta du patient peuvent être considérés comme une seconde dilution du médicament. (Voir Section 15).

La même hiérarchisation utilisée pour la prévention doit être appliquée pour le travail des infirmières. Lorsque cela est possible, des systèmes clos pour administration injectable doivent également être utilisés. L'emploi de poches munies d'un scellement de sécurité, de tubulures de perfusion pré-rincées intégrées et de dispositifs spéciaux pour les injections en bolus, doit également être envisagé.

Si les systèmes clos ne peuvent pas être utilisés, les infirmières doivent se protéger à l'aide d'équipements de protection individuelle, notamment des blouses en matériaux imperméables, des gants et en cas d'incident, des masques (P2/N95) et des lunettes.

Pour les gélules et les comprimés, il est conseillé de conditionner ces formes orales dans des emballages individuels (doses unitaires) et que les patients se les auto-administrent lorsque cela est possible. Dans le cas contraire, les infirmières doivent porter des gants lorsqu'elles manipulent des préparations cytotoxiques destinées à la voie orale.

Pour les patients qui ne sont pas en mesure de déglutir ou qui portent une sonde nasogastrique ou un autre dispositif d'alimentation, l'utilisation de seringues pour administration orale est recommandée. Ces seringues sont munies d'une extrémité de forme spécifique qui rend impossible la connexion à une aiguille, à une tubulure de perfusion ou à un cathéter.

Une manière facile d'administrer des gélules avec une seringue pour administration orale consiste à retirer le piston de la seringue, à placer la gélule dans la seringue et à remettre le piston. Une certaine quantité de liquide chaud est ensuite aspirée dans la seringue pour administration orale, puis lorsque la gélule est dissoute après quelques secondes, le liquide ou la suspension peut être administré directement dans la bouche du patient ou par l'intermédiaire d'une sonde d'alimentation.

Les applications topiques, notamment les crèmes ou les lotions, doivent être recouvertes de bandages lorsque cela est possible afin de protéger les vêtements et le linge.

L'administration au cours de périodes prolongées à l'aide de systèmes de pompe ambulatoire doit être contrôlée de telle sorte que le remplissage et l'administration s'effectuent en toute sécurité.

Les dispositifs qui doivent être rincés avec des médicaments cytotoxiques au lieu d'une solution inerte ne doivent pas être utilisés.

Toutes les méthodes et stratégies utilisées dans l'administration des produits cytotoxiques doivent être documentées dans les protocoles écrits.

Si les cytotoxiques sont administrés à l'extérieur de l'hôpital, des informations suffisantes doivent être apportées sur les produits utilisés et sur la sécurité de manipulation nécessaire. Il peut être envisagé de fournir des coffrets à utiliser en cas de fuites et des conteneurs de déchets, afin d'assurer le respect de toutes les recommandations concernant la sécurité de manipulation. Des protocoles écrits supplémentaires concernant l'administration des médicaments cytotoxiques doivent être fournis aux prestataires de soins ainsi que des instructions d'utilisation de la pompe (électronique ou mécanique), sur les mesures à prendre en cas de déclenchement d'alarme et sur la procédure à suivre en cas d'incident ou d'accident.

Section 13 - Procédures de nettoyage

13.1 Nettoyage de l'environnement de travail

Le nettoyage, la désinfection et l'organisation de l'environnement de travail relèvent de la responsabilité d'opérateurs formés (pharmaciens et préparateurs) et doivent être effectués conformément aux procédures écrites.

13.1.1 Équipements de protection individuelle (EPI)

Pendant le nettoyage et la décontamination, des EPI doivent être portés (c'est-à-dire, des lunettes de protection ou un masque facial, des doubles gants de protection, une combinaison fermée à l'avant, résistante aux liquides et munie de longs manchons serrés au niveau des poignets, un masque - P2/3 en Europe et en Australie et N95 en Amérique du Nord, et un calot jetable). Il est nécessaire de s'assurer que les gants sont chimiquement résistants aux détergents, aux produits de nettoyage, de désinfection et de désactivation utilisés. Des écrans faciaux devront être portés si des éclaboussures se produisent. Les mains doivent être lavées soigneusement à l'eau et au savon immédiatement après le retrait des gants.

13.1.2 Désinfectants et détergents

Les désinfectants et les détergents doivent être sélectionnés et utilisés afin de prévenir une contamination microbienne. Une attention particulière doit être portée aux compatibilités, à l'efficacité et aux résidus toxiques. L'alcool isopropylique à 70 % peut par exemple héberger des spores microbiennes résistantes. Par conséquent, l'alcool isopropylique utilisé dans la ZAC doit soit être filtré (0,2 µm) soit l'acheter préalablement stérilisé auprès du fournisseur. Notons que dans certains isolateurs, l'alcool isopropylique à 70 % ne peut être utilisé en raison d'une incompatibilité avec les gants en néoprène. Dans ce cas, seul l'alcool isopropylique à 50 % peut être employé. Une éventuelle contamination microbienne de l'alcool isopropylique stérile doit être vérifiée périodiquement.

Le choix des produits doit être effectué en fonction de la biocharge, du moment et du mode d'application du produit, des équipements utilisés et d'éventuels problèmes de résistance.

Le programme d'utilisation et les méthodes d'application doivent être conformes aux procédures écrites. Les solutions diluées doivent être conservées dans des contenants préalablement nettoyés. Elles ne doivent pas être conservées pendant des périodes prolongées sauf si elles ont été stérilisées et que leur

stabilité chimique a été établie. Les contenants partiellement vides ne doivent pas être à nouveau remplis. Les solutions nettoyantes doivent être appliquées sur la lingette et ne jamais être pulvérisées dans le PSM, pour ne pas endommager le filtre HEPA.

13.1.3 Matériels de nettoyage

Les matériels de nettoyage (par exemple : lingette, balai à franges et désinfectants) utilisés dans la ZAC doivent être composés de matières produisant peu de particules. Des matériels de nettoyage jetables sont recommandés, en prenant soin de les éliminer avec les autres déchets cytotoxiques après usage.

13.1.4 Heure du nettoyage

Au début de la séance et après la fuite de liquides

Au début de chaque séance de travail et après une fuite de liquide, tous les éléments sont retirés de l'environnement de travail. Toutes les surfaces sont d'abord nettoyées avec de l'eau stérile et un détergent afin d'éliminer les matières non adhérentes et les résidus solubles dans l'eau. Les mêmes surfaces sont ensuite désinfectées à l'alcool isopropylique à 70 % stérile ou un autre agent antimicrobien efficace, qu'il faut laisser agir suffisamment longtemps pour qu'il puisse exercer son effet antimicrobien. L'alcool isopropylique à 70 % peut endommager les surfaces de plastique transparent de certains environnements de travail.

PSM de type II en fonctionnement continu

Un PSM de type II, qui fonctionne en continu, doit être nettoyé avant le début des opérations quotidiennes et à intervalles réguliers ou lorsque les tâches journalières sont achevées. En cas de fonctionnement 24 heures sur 24, le PSM doit être nettoyé deux à trois fois par jour.

PSM inactivé

Si le PSM est inactivé entre les processus aseptiques pour un entretien de routine ou pour toute autre raison, il doit néanmoins fonctionner suffisamment longtemps avant le nettoyage et la désinfection (au moins 30 minutes) afin de permettre un renouvellement complet de l'air de la pièce au niveau de la zone critique. Notons que la durée réelle nécessaire à ce renouvellement dépendra de la conception de l'environnement de travail, et qu'elle doit être déterminée au cours de la qualification ou de la validation des performances.

Si l'isolateur a été déconnecté pendant moins de 24 heures, un délai de redémarrage de deux minutes est suffisant. Pour des périodes supérieures à 24 heures, la pièce doit être désinfectée et l'isolateur ne doit pas être utilisé pendant une période nécessaire au renouvellement de l'air (au moins 10 minutes) après l'application du désinfectant. Le délai réel nécessaire pour le renouvellement dépendra de la conception de l'environnement de travail et il devra être déterminé au cours de la qualification ou de la validation des performances.

13.1.5 Procédure de nettoyage d'un PSM

Essuyer la surface de l'environnement de travail, y compris la face avant, les côtés et le fond, en direction de la grille d'aspiration de l'air. Nettoyer de l'amont, au plus près du filtre HEPA, vers l'aval. Commencer par la paroi arrière du PSM et progresser vers le bas. Essuyer selon un mouvement continu en travaillant parallèlement au filtre HEPA. Au niveau des coins, effectuer une courbe en « S » et revenir vers le côté opposé en chevauchant le passage précédent. Continuer avec les dispositifs de fixation (par exemple valves de gaz ou de vide, barres et crochets, le cas échéant), les côtés et seulement à la fin, la surface de travail. Après avoir effectué le nettoyage, ne pas utiliser le PSM pendant au moins cinq minutes. Ce délai permet à l'alcool de sécher. Ne pas retirer le contenant à objets tranchants avant qu'il ne soit plein et prêt à être jeté.

13.1.6 Procédure de décontamination

Décontamination de routine

L'environnement de travail doit être décontaminé au moins une fois par semaine, à chaque déversement de cytotoxique, avant et après une certification, en cas d'interruption volontaire, ou si l'environnement de travail a été déplacé. Dans l'idéal, le processus et la fréquence à laquelle il est effectué doivent être validés. Le détergent, l'eau stérile pour irrigation et les flacons de désinfectant seront placés dans un récipient en plastique renforcé, jetable à l'extérieur du PSM lorsqu'ils ne sont pas utilisés. Le choix des produits nettoyants doit être dicté en fonction des médicaments cytotoxiques, du moment et du mode d'application du produit, de l'équipement utilisé et des éventuels problèmes de résistance. Il convient d'essuyer du sommet vers la base, en commençant par la grille supérieure (cette méthode est controversée - voir la Section 13.1.10) puis en suivant le débit d'air. Utiliser à nouveau l'eau stérile pour irrigation jusqu'à élimination des résidus. Terminer par la désin-

fection. Une lingette imbibée d'alcool peut être utilisée pour nettoyer le sommet (voir la Section 13.1.9) et les grilles avant. Tirer la fenêtre de visualisation vers le bas et décontaminer les deux côtés avec une solution détergente, rincer avec de l'eau stérile pour irrigation puis désinfecter. Jeter la paire de gants externes et les lingettes jetables dans le sachet refermable. Décontaminer le périmètre de l'ouverture du PSM avec la solution détergente, puis rincer avec de l'eau stérile pour irrigation. Laver abondamment les lunettes de protection avec le détergent. La procédure de décontamination doit être aussi souvent que possible, réalisée à la fin de la journée. Lorsqu'elle doit être effectuée au cours de la journée, le PSM doit fonctionner pendant 30 minutes afin de renouveler l'air avant de l'utiliser pour la préparation aseptique.

Décontamination après préparation d'un produit biologique

Si un produit biologique (par exemple, vaccin BCG pour instillation vésicale) est préparé dans la zone de travail, celle-ci doit être décontaminée après la préparation. Afin d'éviter une transmission iatrogène du micro-organisme, certains centres réservent l'utilisation d'un PSM exclusivement à la préparation du BCG, les produits de chimiothérapie étant élaborés dans un autre lieu de la pharmacie¹. D'autres centres préparent le BCG dans la salle en utilisant un dispositif de confinement. Ces deux dernières options sont préférables et l'utilisation d'un PSM, pour la préparation des cytotoxiques et du vaccin BCG, n'est pas recommandée.

Décontamination avant le mélange de produits non cytotoxiques

Dans les locaux où le plan de travail est utilisé pour préparer à la fois des produits cytotoxiques et non cytotoxiques, celui-ci doit être décontaminé avant le mélange des produits non cytotoxiques. L'utilisation d'un PSM pour la préparation à la fois de produits cytotoxiques et non cytotoxiques n'est pas recommandée.

Décontamination du bac de récupération

La partie inférieure du PSM doit être nettoyée au moins une fois par semaine afin de réduire son niveau de contamination. Le moteur de ventilation (soufflerie) ne doit pas être éteint lorsque seule la partie inférieure du PSM (vidange) est nettoyée, mais certaines précautions doivent être prises afin qu'aucun produit ne soit aspiré dans le ventilateur. Certains PSM sont munis d'un écran sur le ventilateur afin d'empêcher tout élément d'être aspiré. Soulever le plateau de travail et

(a) incliner la face arrière du PSM ou dans la mesure du possible (b) utiliser un fil d'acier inoxydable ou (c) un support en acier inoxydable, pour le maintenir soulevé plutôt que de le retirer du PSM. Afin d'éviter toute blessure dorsale lors de la décontamination d'un PSM de 1,8 m, deux personnes doivent soulever et remettre en place le plateau de travail. Décontaminer avec le détergent, rincer avec de l'eau stérile pour irrigation, puis désinfecter le plateau de travail à l'alcool avant de le remettre en place.

13.1.7 Élimination des déchets

Les déchets produits pendant les procédures de nettoyage ou de décontamination doivent être collectés dans des sacs en plastique adaptés, scellés, essuyés à l'intérieur de l'environnement de travail et éliminés en les agitant le moins possible.

13.1.8 Documentation

Indiquer sur le journal de contrôle qualité la réalisation du nettoyage quotidien/ désinfection quotidienne, la décontamination hebdomadaire et le nettoyage mensuel de la vidange.

13.1.9 Isolateurs stérilisés au gaz

Les procédures décrites ci-dessus pour le nettoyage et la désinfection doivent être mises en place. Il est nécessaire de vérifier la compatibilité des produits avec les composants de structure (par exemple, paroi de plastique, gants de l'isolateur, manchons, demi-scapandres). La procédure de nettoyage doit respecter les points de scellement. Par exemple, les gants fixés à l'isolateur sont retirés après une procédure « sécurisée de changement » (sans rompre l'intégrité du système) conformément à la norme ISO14644-7² annexe C. Si, pour la réalisation de l'entretien, l'intégrité de l'isolateur est rompue, des équipements de protection individuelle doivent être utilisés en rapport avec le risque chimique encouru. Le nettoyage et la désinfection des postes de travail sont effectués quotidiennement. La stérilisation du PSM sera réalisée périodiquement et la fréquence devra être validée.

13.1.10 Controverses

Décontamination de la grille supérieure du PSM

Il n'existe pas de consensus sur la nécessité de décontaminer la grille supérieure du PSM avec le détergent. Certaines références le préconisent, d'autres pas. Le problème soulevé est qu'une humidification éventuelle du filtre HEPA peut affecter l'intégrité du filtre et compromettre ses performances.

Autres germicides

La nécessité d'alterner les germicides reste à discuter selon les directives de l'ASHP (American Society of Health-System Pharmacists, ASHP) relatives à l'assurance qualité des produits stériles.

Selon Akers et Moore³, les données ne confirment pas l'intérêt d'utiliser d'autres germicides. Une recherche bibliographique⁴ n'a recueilli que peu d'éléments en faveur d'un changement périodique des désinfectants. En effet, les recherches n'ont pas montré de réduction des résistances survenant chez *Pseudomonas* adhérant aux surfaces dures lors de l'utilisation alternée de désinfectants phénoliques acides et alcalins. Il a été suggéré que la résistance microbienne notifiée pourrait être due à l'utilisation d'un désinfectant inefficace, de doses insuffisantes ou de durées de contact trop brèves⁵.

En règle générale, il est recommandé de ne pas changer le produit désinfectant sauf en cas de problème. Dans cette éventualité, la source du problème doit être identifiée.

Résidus laissés par les désinfectants

Deux positions prévalent concernant les problèmes de résidus laissés par les désinfectants. L'une d'elles considère que les résidus laissés après l'utilisation de détergents germicides pourraient présenter des propriétés bactériostatiques, auquel cas ils seraient bénéfiques. L'autre en revanche estime qu'aucun résidu n'est acceptable dans la zone d'atmosphère contrôlée, le résidu pouvant être simplement éliminé avec de l'alcool ou de l'eau pour irrigation⁶.

Désinfectants sporicides

Dans la mesure où les désinfectants de routine ne sont pas efficaces contre les endospores bactériennes, par exemple celle du genre *Bacillus*, un agent sporicide doit également être appliqué périodiquement (par exemple une fois par semaine ou une fois par mois). Dans la mesure où la plupart des désinfectants sporicides sont soit hautement toxiques soit très corrosifs, leur utilisation quotidienne n'est pas envisageable⁷.

Agents de désactivation

L'alerte de l'Institut National de la Sécurité et de la Santé Professionnelle (National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH)⁸ recommande que les surfaces de travail soient nettoyées avec un agent de désactivation approprié (s'il est disponible) et un agent de nettoyage, avant et après chaque activité et lors des relais. De nombreux industriels recomman-

dent l'utilisation d'un détergent fortement alcalin comme agent de désactivation approprié pour certains médicaments dangereux. Des chercheurs ont montré que des agents fortement oxydants, par exemple l'hypochlorite de sodium (eau de Javel) étaient efficaces pour désactiver certains médicaments dangereux. Cependant, l'eau de Javel peut piquer la surface d'acier inoxydable du PSM, mais peut également réagir avec certains cytotoxiques. Par exemple, la fiche de données de sécurité de la mitoxantrone indique que du chlore gazeux peut être libéré lorsque le médicament est dégradé par l'eau de Javel. D'autres médicaments sont désactivés par hydrolyse.

Il faut souligner qu'il n'existe aucun produit capable de décontaminer tous les produits dangereux.

13.2 Nettoyage des salles

Dans le cadre de ces normes, la terminologie du chapitre 797⁹ de la Pharmacopée américaine sera utilisée pour décrire la zone d'atmosphère contrôlée (c'est-à-dire, la zone destinée à la préparation des produits stériles). L'environnement de travail est situé dans la ZAC, elle-même adjacente au sas constitué par une pièce ou une zone.

13.2.1 Zone de production / ZAC

Équipement de protection individuelle

Le personnel devra porter au minimum des lunettes de protection ou un écran facial, des gants de chimiothérapies protecteurs pour le nettoyage et des doubles gants pour la décontamination. Des écrans faciaux devront être portés si des éclaboussures se produisent. S'assurer que les gants sont chimiquement résistants à l'agent de décontamination ou de nettoyage utilisé. Les mains devront être lavées soigneusement à l'eau et au savon immédiatement après le retrait des gants.

Surfaces de travail

Toutes les surfaces de travail (par exemple, surfaces supérieures des paillasses et chariots d'approvisionnement) doivent être nettoyées et désinfectées quotidiennement. Les surfaces sont d'abord nettoyées avec de l'eau puis un détergent afin d'éliminer les résidus hydrosolubles. Immédiatement après, les mêmes surfaces sont désinfectées avec de l'alcool isopropylique stérile à 70 %, ou d'autres agents antimicrobiens efficaces, qu'il faut laisser agir suffisamment longtemps pour qu'ils puissent exercer leurs effets antimicrobiens.

Chariots et tables

Les équipements volumineux, comme les chariots et les tables, utilisés dans la zone d'atmosphère contrôlée doivent être constitués d'un matériau pouvant être facilement nettoyé et désinfecté ; l'acier inoxydable est recommandé. Les tabourets et les chaises doivent être d'une qualité compatible avec la zone d'atmosphère contrôlée.

Étagères de rangement

Les étagères de rangement sont vidées de leur contenu puis nettoyées et désinfectées au moins une fois par semaine, en utilisant les substances appropriées. Les autres surfaces rigides, notamment celles des chariots, des tables et des tabourets, doivent être nettoyées et désinfectées une fois par semaine, et après tout événement inattendu susceptible d'aggraver les risques de contamination microbienne.

Surfaces non poreuses et lavables

Les sols de la ZAC doivent être non poreux et lavables afin de permettre une désinfection régulière. Les sols poreux, ainsi que le carrelage poreux pour murs et plafonds ne sont pas adaptés à la ZAC, car leurs surfaces ne peuvent pas être nettoyées et désinfectées correctement.

Sols

Les sols des ZAC sont nettoyés au balai à franges au moins une fois par jour lorsqu'aucune opération aseptique n'est en cours. Les balais à franges peuvent être utilisés dans la zone de production et dans le sas, mais uniquement dans cet ordre. Seul un personnel formé et supervisé utilisant les substances autorisées décrites dans les procédures doit être chargé du nettoyage.

Réfrigérateurs, congélateurs

Les réfrigérateurs, les congélateurs, les étagères et les autres zones où les produits stériles préparés en pharmacie sont conservés doivent être gardés dans un bon état de propreté.

Autres équipements

Les équipements qui n'entrent pas en contact avec le produit fini doivent être convenablement nettoyés, rincés et désinfectés avant d'être placés dans la ZAC.

Décontamination de l'extérieur de l'environnement de travail

Les surfaces extérieures de l'environnement de travail doivent être décontaminées avec une solution détergente, nettoyées à l'eau stérile pour irrigation et dé-

sinfectées toutes les semaines. L'alcool isopropylique à 70 % peut endommager les surfaces de plastique transparent de certains environnements de travail.

Nettoyer des zones les plus propres vers les zones les plus sales

Le nettoyage doit progresser de la zone la plus propre vers la zone la plus sale de la pièce. La progression du nettoyage se déroule du plafond vers le sol, en se déplaçant vers l'extérieur, de l'environnement de travail vers la sortie. L'orientation des filtres HEPA (s'il y en a) doit être prise en considération lors du nettoyage.

Plafond et murs

Les plafonds et les murs doivent être nettoyés au moins une fois par mois, ou selon les besoins pour maintenir l'état de propreté.

Désinfectants et détergents

Les désinfectants et les détergents doivent être sélectionnés et utilisés afin de prévenir une contamination microbienne. Une attention particulière doit être portée aux compatibilités, à l'efficacité et aux résidus toxiques ou inappropriés. Le programme d'utilisation et les méthodes d'application doivent être conformes aux procédures écrites. Les solutions diluées doivent être conservées dans des contenants préalablement nettoyés. Elles ne doivent pas être conservées pendant des périodes prolongées, sauf si elles ont été stérilisées et que leur stabilité chimique a été établie. Les contenants partiellement vides ne doivent pas être à nouveau remplis. Afin d'éviter sa contamination, il est recommandé d'appliquer la solution nettoyante directement sur la lingette.

Matériels de nettoyage

Les matériels de nettoyage (par exemple : lingettes, balais à franges et désinfectants) utilisés dans la ZAC doivent être constitués de matériaux produisant une faible quantité de particules. Tous les ustensiles de nettoyage doivent être non pelucheux et réservés à la ZAC. La plupart des lingettes sont éliminées après un usage unique. (Des matériels de nettoyage jetables sont recommandés, en prenant soin de les éliminer avec les autres déchets cytotoxiques.) Si les ustensiles de nettoyage sont réutilisés, leur propreté doit être maintenue en les lavant et en les désinfectant de manière approfondie après utilisation et en les conservant dans un environnement propre entre deux utilisations.

Élimination des déchets

Une méthode appropriée d'élimination des déchets,

y compris des aiguilles, doit être mise en place afin d'éviter une accumulation dans la ZAC. Les déchets doivent être collectés dans des poches plastiques adaptées et éliminés sans trop les secouer.

13.2.2 Pièce adjacente

Fournitures et équipements

Dans le sas, les fournitures et les équipements sortis des cartons d'expéditions sont essuyés avec un désinfectant. Si les fournitures sont reçues dans des poches scellées, celles-ci peuvent être retirées lorsque les fournitures sont introduites dans la ZAC sans avoir besoin de désinfecter chaque article individuellement. Aucun carton d'expédition ou externe ne peut être introduit dans la ZAC.

Personnel de nettoyage

Un personnel formé et supervisé effectue le nettoyage et la désinfection du sas au moins une fois par semaine, conformément aux procédures écrites.

Sols

Les sols doivent être nettoyés et désinfectés tous les jours, en procédant toujours de la zone de production/ZAC vers le sas.

Étagères de rangement

Les étagères de rangement sont vidées de leur contenu puis nettoyées et désinfectées au moins une fois par mois.

13.3 Nettoyage du matériel utilisé pour les médicaments à usage oral/externe (non stérile)

Le personnel peut subir une exposition aux cytotoxiques dans les situations suivantes : le risque de création d'aérosols, de formation des poussières, de nettoyage d'une fuite ou de contact avec des surfaces contaminées au cours de la préparation, de l'administration ou de l'élimination des médicaments cytotoxiques. Bien qu'elle soit davantage associée aux cytotoxiques administrés par voie parentérale, une exposition peut également se produire avec des médicaments préparés pour la voie orale ou la voie topique.

Tous les matériels utilisés (par exemple, mortier, pilon, plaques de verre, spatules, dispositifs de mélange et machine de remplissage des tubes) pour la préparation de cytotoxiques à usage oral/externe doivent être identifiés pour cet usage et réservés exclusivement à ces activités. Cet équipement ne doit pas être utilisé pour les préparations non cytotoxiques. Cet équipement doit être nettoyé séparément des autres maté-

riels destinés aux préparations non cytotoxiques.

13.3.1 Préparation dans un PSM

Toutes les activités susceptibles d'entraîner la formation de particules, par exemple le pesage, le broyage, le mélange ou le remplissage de gélules, doivent être effectuées dans un PSM de type I ou II (voir la Section 9).

Procédures écrites

Un PSM de type I doit être nettoyé et décontaminé conformément aux procédures écrites.

Équipements de protection individuelle

Pendant le nettoyage et la décontamination, des équipements de protection individuelle doivent être portés (c'est-à-dire, des lunettes de protection ou un masque facial, des doubles gants de protection, une combinaison fermée à l'avant, résistante aux liquides et munie de longs manchons serrés au niveau des poignets, un masque, et un calot jetable). Il est nécessaire de s'assurer que les gants sont chimiquement résistants aux détergents, aux produits de nettoyage, de désinfection et de désactivation utilisés. Des écrans faciaux devront être portés s'il existe un risque d'éclaboussures. Les mains devront être lavées soigneusement à l'eau et au savon immédiatement après le retrait des gants.

Au début de la séance, après la fuite de liquides

Au début de chaque séance de préparation et après une fuite de liquide, tous les éléments sont retirés du PSM. Toutes les surfaces sont d'abord nettoyées avec de l'eau stérile pour irrigation et un détergent pour éliminer les matériaux non adhérents et les résidus solubles dans l'eau.

Procédure de nettoyage

Essuyer la surface du PSM, y compris la face avant, les côtés et le fond, en direction de la grille d'aspiration. Nettoyer de l'amont, au plus près du filtre HEPA, vers l'aval. Essuyer selon un mouvement continu en travaillant parallèlement au filtre HEPA. Au niveau des coins, effectuer une courbe en « S » et revenir vers le côté opposé en chevauchant le passage précédent. Continuer avec les dispositifs de fixation (par exemple valves de gaz ou de vide, barres et crochets, le cas échéant), les côtés, et seulement à la fin, la surface de travail.

Décontamination

Le PSM doit être décontaminé au moins une fois par semaine (dans l'idéal, le processus et la fréquence selon laquelle il est effectué doivent être validés) ; à

chaque fois qu'une fuite de cytotoxiques se produit ; avant et après la certification, après une interruption volontaire d'utilisation ou si le PSM est déplacé. Des flacons de détergents et d'eau pour irrigation seront placés sur un récipient renforcé jetable en plastique situé à l'extérieur du PSM en cas de non-utilisation. Essuyer avec une solution aqueuse détergente à pH élevé (par exemple 5 ml dans 235 ml d'eau du robinet chaude), en commençant par la grille et en suivant le débit d'air. Renouveler l'opération en utilisant de l'eau pour irrigation jusqu'à ce que toute trace de résidu ait disparu. Une lingette imbibée sera utilisée pour essuyer la grille. Jeter la paire de gants externes et les lingettes usagées dans une poche refermable. Décontaminer le périmètre de l'ouverture du PSM avec une solution détergente, puis rincer avec de l'eau pour irrigation. Laver abondamment les lunettes protectrices avec le détergent. Jeter la paire de gants internes. Se laver les mains abondamment immédiatement après le retrait des gants.

Élimination des déchets

Les déchets générés par les procédures de nettoyage ou de décontamination doivent être collectés dans des poches plastiques adaptées, scellées à l'intérieur de l'environnement de travail et éliminés avec le minimum d'agitation.

Documentation

Enregistrer sur le journal de contrôle qualité lorsque le nettoyage/la désinfection et la décontamination hebdomadaire ont été effectués.

PSM de type II également utilisé pour le mélange de composés stériles

Un PSM de type II, qui est également utilisé pour le mélange de produits stériles, doit être nettoyé, décontaminé et désinfecté selon les indications de la Section 13.1. Le mélange de formes non stériles de médicaments dangereux dans les équipements conçus pour des produits stériles n'est pas recommandé et doit être effectué avec précaution.

13.3.2 Préparations à l'extérieur d'un PSM

Équipement de protection individuelle

Pendant le nettoyage et la décontamination, des équipements de protection individuelle doivent être portés (c'est-à-dire, des lunettes ou un masque facial, des doubles gants de protection, une combinaison fermée à l'avant, résistante aux liquides et munie de longs manchons serrés au niveau des poignets). Il est nécessaire de s'assurer que les gants sont chimiquement résistants aux agents de décontamination

et de nettoyage utilisés. Les mains doivent être lavées soigneusement à l'eau et au savon immédiatement après le retrait des gants.

Surfaces de travail

Nettoyer les surfaces de travail avec une solution aqueuse détergente de pH élevé (par exemple, 5 ml dans 235 ml d'eau du robinet chaude), puis rincer à l'eau avant et après chaque activité.

Équipements

Les équipements contaminés doivent être nettoyés initialement avec une compresse saturée d'eau ; décontaminés avec un détergent puis rincés. La compresse doit être confinée et éliminée de la même manière qu'un déchet contaminé par des médicaments cytotoxiques.

Élimination des déchets

L'élimination des formes non injectables inutilisées ou inutilisables de médicaments cytotoxiques doit être effectuée de la même manière que celle des formes injectables de médicaments dangereux et des déchets contaminés.

13.4 Validation des processus de nettoyage

L'objectif est de confirmer que tous les contaminants, notamment microbiologiques et chimiques, sont éliminés ou inactivés au cours du processus de nettoyage.

13.4.1 Validation microbiologique

La validation microbiologique du processus de nettoyage est effectuée en utilisant des plaques de contact et/ou des écouvillonnages avant et après l'opération de nettoyage. Dans le cas d'un isolateur stérile, une investigation spécifique doit valider l'efficacité du processus de stérilisation à l'aide d'indicateurs biologiques.

13.4.2 Validation chimique

Compte tenu de la grande variété de médicaments utilisés simultanément dans la même zone contrôlée, la validation chimique du processus de nettoyage est plus complexe lors de la manipulation de médicaments cytotoxiques. L'une des approches consiste à étudier les cytotoxiques les plus fréquemment utilisés (notamment, le 5-fluoro-uracile, le méthotrexate, l'ifosfamide, le cyclophosphamide) en effectuant un prélèvement par frottement des surfaces avant et après le nettoyage. Si une procédure analytique est disponible, une investigation des médicaments lipophiles (par exemple, la carmustine, le paclitaxel) sera

également effectuée pour s'assurer que la procédure de nettoyage est efficace pour les médicaments hydrophiles et lipophiles. En outre, le nettoyage effectué ne doit pas dégrader le cytotoxique en composants plus toxiques.

Définitions

Sas (zone/salle) = zone propre située avant la zone de production/ZAC, destinée à permettre au personnel de revêtir les équipements de protection individuelle ;

Zone de production/ZAC = ZAC dans laquelle la surface de travail est la plus propre ;

Zone d'atmosphère contrôlée (ZAC) = zone conçue pour la préparation des produits stériles (c'est-à-dire, une pièce dans laquelle la concentration en particules aéroportées est contrôlée. La ZAC est construite et utilisée de manière à réduire l'introduction, la création et la rétention de particules à l'intérieur de la pièce ;

Désactivation = traitement d'un agent chimique (par exemple un médicament dangereux) avec un autre produit chimique, à la chaleur, à la lumière ultraviolette ou avec un autre agent afin de créer un produit moins dangereux ;

Décontamination = inactivation, neutralisation, ou élimination des agents toxiques, généralement par des moyens chimiques ;

Détergent = agent nettoyant présentant des propriétés mouillantes et émulsifiantes (tensioactif) ;

Désinfection = destruction des germes pathogènes ou inhibition de leur croissance et de leur activité vitale ;

HEPA = filtre particulaire à haute efficacité ;

AIP = alcool isopropylique ;

Non pelucheux = caractérise un matériau générant un faible nombre de particules ;

Bac de récupération = chambre située au bas d'une machine dans laquelle les déchets sont collectés avant d'être éliminés ;

Lingette = tissu destiné à essuyer (terme générique incluant également serviettes, éponges, gazes, linges, etc.).

Remarque : pour les besoins de ces normes, le terme désinfectant est utilisé dans le sens d'agent antimicrobien et d'agent stérilisant.

REFERENCES

- 1 Stone MM, Vannier AM, Storch SK, et al. Brief report: Meningitis due to iatrogenic BCG infection in two immunocompromised children. N Engl J Med 1995; 333: 561–63.
- 2 ISO (International Organization for Standardization) 14644-7: cleanrooms and associated controlled environments – Part 7: Separative devices (clean air hood, gloves boxes, isolators, mini-environments). 2004.
- 3 Akers MJ, Moore C. Microbiological monitoring of pharmaceutical cleanrooms: The need for pragmatism. J Adv Appl Contam Control 1998; 1: 23–30.
- 4 Kopis EM. Rotation of disinfectants to combat microbial resistance. CleanRooms 1996; 10: 48–50.
- 5 Kopis EM. Regulators put cleanroom sanitizing agents under the microscope. CleanRooms Supplement. 1999.
- 6 Kopis EM. Answers to the 10 most common questions regarding microbial control in cleanrooms. CleanRooms. 1997.
- 7 Kopis-Sartain E. Regulatory update. Controlled Environments Magazine. March 2005. Available at: <http://www.cemag.us/articles.asp?pid%4512>. Accessed June 22, 2005.
- 8 NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to

antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No 2004–165.

- 9 USP (U.S. Pharmacopeia) Pharmaceutical compounding – sterile preparations (general test chapter 797). In The United States Pharmacopeia 28 rev., and The National Formulary, 23rd edn. Rockville, MD: United States Pharmacopoeial Convention; 2004: 2461–77.

BIBLIOGRAPHIE

ASHP (American Society of Health System Pharmacists ASHP). ASHP guidelines on quality assurance for pharmacy- prepared sterile products. Am J Health Syst Pharm 2000; 57: 1150–69.

ASHP (American Society of Health-System Pharmacists). ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health Syst Pharm 2006; 63: 1172–93.

Canadian Society of Hospital Pharmacists. CSHP guidelines for the preparation of sterile products in pharmacies. 1996.

Canadian Association for Pharmacy in Oncology. Standards of practice for oncology pharmacy in Canada (Version 1). 2004.

Section 14 - Fuites, extravasation et autres incidents impliquant des cytotoxiques

14.1 Fuites de médicaments cytotoxiques

Une procédure opératoire standard doit être développée et mise à jour pour la prise en charge des fuites de cytotoxiques dans l'établissement. Dans ce cas, toutes les procédures de nettoyage doivent commencer de l'extérieur de la zone contaminée pour progresser graduellement vers le centre. Tous les membres du personnel susceptibles de manipuler des cytotoxiques doivent recevoir la formation appropriée concernant les procédures à suivre dans l'éventualité d'une fuite. Une documentation des membres du personnel ayant suivi cette formation doit être tenue à jour.

14.1.1 Fuites dans un PSM ou un isolateur

Lorsqu'un cytotoxique se déverse à l'intérieur d'un PSM ou d'un isolateur, les activités sont interrompues et la zone contaminée est immédiatement nettoyée. Des fuites peu importantes peuvent être facilement nettoyées en utilisant une compresse absorbante. Des fuites plus abondantes peuvent nécessiter l'utilisation d'éponges afin d'absorber de plus grands volumes de liquide. La zone doit ensuite être lavée avec un détergent fortement alcalin dilué de manière appropriée, rincée abondamment à l'eau stérile, puis essuyée à l'alcool isopropylique stérile (à 70 %) ou un autre agent adapté.

14.1.2 Fuites dans la ZAC et le sas

Les ZAC destinées à la préparation des cytotoxiques fonctionnant sous pression positive par rapport à l'environnement externe doivent être munies d'un interrupteur à actionner en cas de fuite. Lorsqu'il est activé, cet interrupteur modifiera les différentiels de pression dans les salles réservées à la préparation des cytotoxiques afin de minimiser toute contamination de l'environnement extérieur. Cet interrupteur doit également être muni d'une alarme sonore afin d'alerter les autres membres du personnel travaillant à proximité immédiate. La fuite doit ensuite être nettoyée en suivant les procédures décrites dans la Section 14.1.6.

14.1.3 Fuites dans la salle de stockage

Tous les membres du personnel travaillant dans la salle de stockage de la pharmacie doivent également avoir suivi une formation sur la procédure à suivre en cas de fuite de cytotoxiques sous forme liquide et

sous forme de poudre. Quel que soit le lieu de stockage des cytotoxiques, un kit de fuite contenant les procédures à suivre doit être facilement accessible.

14.1.4 Fuites survenant pendant le transport

Les membres du personnel transportant des cytotoxiques doivent connaître la procédure à suivre en cas de fuite.

14.1.5 Contenu du kit de fuite

Ce kit doit contenir :

- (a) Des instructions écrites relatives à l'utilisation du kit.
- (b) Des panneaux d'avertissement destinés à alerter les autres membres du personnel du danger et à isoler la zone de la fuite.
- (c) Une combinaison protectrice imperméable, des bottes/couvre-chaussures, cagoule, lunettes et masque facial et masque respirateur adapté.
- (d) Une paire de gants de grande taille. Il peut s'agir de gants fabriqués spécifiquement pour la manipulation des cytotoxiques (dont la résistance est prouvée) ou, si cela n'est pas le cas, deux paires de gants.
- (e) Balai et pelle en plastique pour ramasser le verre brisé.
- (f) Pièce de tissu absorbant (alginate imprégné) destiné à absorber des fuites de liquides de faibles volumes.
- (g) Grandes quantités de coton pour absorber et nettoyer le liquide déversé
- (h) Solution concentrée de détergent alcalin.
- (i) Bouteille d'eau (quantité correcte pour la dilution du détergent).
- (j) Conteneur de déchets cytotoxiques clairement étiqueté.
- (k) Formulaire de notification / d'incident de fuite.
- (l) Éponge capable d'absorber de grandes quantités de liquide. Il peut faire parti intégrante du kit ou peut-être fourni séparément le cas échéant.

L'établissement peut choisir de fournir tous ces élé-

ments dans le conteneur de déchets cytotoxiques final.

14.1.6 Procédure de nettoyage d'une fuite

Dans l'éventualité d'une fuite de produits cytotoxiques dans une zone quelconque, autre qu'un PSM ou un isolateur, la procédure de nettoyage suivante doit être appliquée :

- (a) Alerter les autres membres du personnel présents dans la zone du danger potentiel et limiter l'accès en plaçant un panneau d'avertissement en position visible.
- (b) Sortir le contenu du kit à utiliser en cas de fuite et mettre dans cet ordre : le masque, la cagoule, les lunettes ou le masque facial et les gants.
- (c) Pour une fuite de liquide, placer soigneusement une quantité suffisante de tampon ou de tissu d'alginate imprégné (ou une éponge, s'il s'agit d'une grande quantité de liquide) sur le produit. Si le produit déversé est sous forme de poudre, placer suffisamment de tampon sur la poudre, puis humidifier avec précaution le tissu avec de l'eau de telle sorte que la poudre se dissolve et soit absorbée par celui-ci.
- (d) Ramasser les tampons / le tissu / le coussin contaminés, puis nettoyer avec soin le verre brisé éventuellement présent avec le balai et la pelle. Éliminer ces déchets dans le conteneur de déchets cytotoxiques.
- (e) Répéter les étapes (c) et (d) jusqu'au nettoyage complet de la fuite. **Le nettoyage d'une fuite, doit commencer par l'extérieur de la zone de la fuite et progresser graduellement vers son centre.**
- (f) Ajouter le détergent concentré dans la bouteille d'eau.
- (g) Laver la zone de la fuite minutieusement, éliminer tous les déchets générés dans le conteneur de déchets.
- (h) Rincer abondamment la zone avec de l'eau propre.
- (i) Sécher complètement la zone afin d'éviter qu'une personne ne glisse sur le sol humide.
- (j) Jeter tous les éléments utilisés dans le conteneur de déchets cytotoxiques. Ne pas compacter les déchets.
- (k) Organiser le ramassage des déchets conformément à la politique de l'établissement.
- (l) Se laver minutieusement les mains avec de l'eau et

du savon.

- (m) Programmer un nouveau nettoyage de la zone par l'équipe de nettoyage de l'hôpital.
- (n) Compléter la fiche de compte rendu de fuite et la transmettre au service de pharmacie. Demander le remplacement du kit de fuite.

14.2 Contamination d'un membre du personnel et/ou d'un patient

En cas de contamination d'un membre du personnel par l'agent cytotoxique, la procédure suivante doit être appliquée :

- (a) Tous les vêtements protecteurs manifestement contaminés doivent être retirés et placés dans le conteneur de déchets cytotoxiques.
- (b) Tous les vêtements contaminés doivent être éliminés et en cas de contamination abondante, ils doivent être éliminés dans le conteneur de déchets cytotoxiques. Les vêtements faiblement contaminés doivent être nettoyés séparément et rincés abondamment.
- (c) Une douche réservée aux situations d'urgence doit éventuellement être utilisée. Si une douche n'est pas disponible, la zone cutanée contaminée doit être lavée au savon et rincée abondamment à l'eau.
- (d) Si la contamination a atteint les yeux, ceux-ci doivent être abondamment irrigués avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou toute autre solution d'irrigation oculaire adaptée. Il n'est pas recommandé d'irriguer l'œil directement à l'eau du robinet, car la pression de l'eau peut éventuellement provoquer des lésions oculaires. En cas de contamination oculaire quelconque, prendre l'avis d'un ophtalmologue.
- (e) Si la peau est lésée, la zone affectée doit être irriguée à l'eau et l'hémorragie maîtrisée.
- (f) Un avis médical doit être demandé dès que possible.
- (g) Une notification de l'incident doit être complétée si la politique de l'établissement l'exige.

14.3 Extravasation

Chaque établissement doit développer une politique destinée à définir la procédure à suivre en cas d'extravasation de cytotoxiques vésicants. Cette politique nécessitera la contribution du personnel de la pharmacie, médical et infirmier. La littérature médicale et

pharmaceutique doit être consultée et une décision de consensus doit être prise sur les substances utilisées pour traiter les cas d'extravasation. Un établissement peut choisir d'utiliser ou non l'antidote spécifique du médicament extravasé.

Récemment, une formulation de dexrazoxane (Save-ne®) a été commercialisée dans certains pays pour le traitement des cas d'extravasation après l'administration d'anthracycline. Afin de protéger complètement les tissus des lésions d'extravasation, le médicament doit être administré dès que possible, dans un délai de six heures suivant l'extravasation. Le dexrazoxane est administré sous forme de perfusion d'une à deux heures pendant trois jours consécutifs. Le froid et le diméthylsulfoxyde ne doivent pas être utilisés au cours d'un traitement par le dexrazoxane.

Une politique de réchauffement ou de refroidissement de la zone doit être développée pour certains médicaments.

Une liste des cytotoxiques vésicants doit être tenue à jour par la pharmacie, et ces informations doivent figurer sur tous les mélanges préparés par la pharmacie.

Les recommandations générales pour le traitement d'une extravasation sont les suivantes :

- (a) interrompre immédiatement l'injection ou la perfusion ;
- (b) laisser l'aiguille en place ;
- (c) remplacer la tubulure de perfusion par une seringue jetable de 5 ml et aspirer aussi lentement que possible ; Attention ! Ne pas exercer de pression ;
- (d) si des vésicules apparaissent : aspirer avec une seringue de 1 ml et un cathéter sous-cutané ;
- (e) surélever et immobiliser le membre ;
- (f) dans tous les cas, consulter immédiatement un chirurgien plasticien et/ou un médecin ;
- (g) commencer la mise en œuvre des mesures spécifiques du produit recommandées par le chirurgien plasticien ;
- (h) retirer la voie veineuse tout en aspirant après accord du chirurgien plasticien ;
- (i) compléter la feuille de documentation d'extravasation ;
- (j) informer le patient et sa famille ;
- (k) effectuer un contrôle régulier (post-traitement).

Certains protocoles comprennent une approche dras-

tique, en particulier pour les produits provoquant des lésions tissulaires.

Un exemple de ce type de protocole est le suivant (communication personnelle, Johan Vandembroucke, 2007) :

Le chirurgien (plasticien) effectuera dans les 24 heures suivant l'extravasation une infiltration de la zone avec une solution saline normale suivie par une aspiration.

En cas d'extravasation avec des produits exerçant des effets sur les récepteurs alpha, l'infiltration sera effectuée avec 10 à 15 mg de phentolamine dans 10 à 15 ml de solution saline normale, suivie par une infiltration supplémentaire avec une solution saline normale puis une aspiration.

Un kit d'extravasation peut être préparé par la pharmacie afin d'accélérer l'instauration du traitement. Tout kit de ce type doit contenir des instructions écrites pour le traitement de la zone touchée et l'utilisation de tout antidote spécifique contenu dans le kit.

Un compte-rendu de l'incident qui reflète les politiques de l'établissement doit être rédigé dans tous les cas d'extravasation. Cette tâche relèvera le plus souvent de la responsabilité des infirmières. L'établissement peut choisir d'inclure le compte-rendu d'extravasation dans le kit d'extravasation de façon similaire à ce qui a été décrit pour les kits de fuite de cytotoxiques - voir les sections précédentes et suivantes.

Il peut être envisagé de mettre à la disposition du personnel des kits d'extravasation et des kits d'anaphylaxie dans les zones où une chimiothérapie peut être administrée. Ces produits seraient ainsi immédiatement disponibles en cas de besoin.

14.4 Administration intrathécale accidentelle de vincristine

La vincristine, et les autres alcaloïdes de la pervenche (ou vinca-alcaloïdes), sont tous neurotoxiques, et ne doivent être administrés que par voie intraveineuse. En cas d'administration intrathécale, cette erreur de voie d'administration entraîne une issue fatale dans 85 % des cas avec des effets neurologiques dévastateurs chez les quelques survivants. Chaque établissement doit développer des politiques et des procédures visant à réduire le risque d'administration intrathécale accidentelle de ces agents. Voici quelques suggestions :

Les alcaloïdes de la pervenche ne doivent JAMAIS être administrés dans une seringue. Dans la me-

sure où une administration intrathécale a été rapportée malgré une dilution à 10 et 20 ml, il est recommandé d'administrer la vincristine et les autres alcaloïdes de la pervenche à l'aide de poches de perfusion d'au moins 50 ml.

Tous les alcaloïdes de la pervenche doivent porter une étiquette indiquant clairement la voie d'administration impérative. Par exemple : « **VOIE INTRAVEINEUSE UNIQUEMENT - LES AUTRES VOIES D'ADMINISTRATION PEUVENT ÊTRE FATALES** ». L'utilisation d'étiquettes à libellé négatif du type « Contre-indiqué pour une injection intrathécale » doit être évitée, car la mention du terme « intrathécale » peut en fait favoriser l'administration par cette voie.

Si un patient doit recevoir une administration intraveineuse d'un alcaloïde de la pervenche et une dose intrathécale d'un autre médicament, ils doivent être administrés à des jours différents ou au moins à des heures différentes.

Tous les médicaments DESTINÉS à une administration intrathécale doivent être conditionnés séparément des autres types de médicaments, et doivent être fournis par la pharmacie dans un conteneur distinct afin d'empêcher toute confusion avec les médicaments administrés par voie intraveineuse. Ils doivent porter une mise en garde parfaitement visible indiquant « POUR INJECTION INTRATHÉCALE UNIQUEMENT ».

Les professionnels de santé qui prescrivent, préparent ou administrent les chimiothérapies doivent être informés des observations publiées ou des cas de mortalité par administration intrathécale de vincristine.

14.5 Documentation des incidents

Chaque établissement doit développer des procédures pour documenter les fuites et les autres incidents survenant avec des médicaments cytotoxiques. Il est recommandé de conserver ce type de documentation sans limitation de durée, et d'effectuer un examen régulier afin de s'assurer que tous les changements de procédures ont été mis en œuvre de manière adéquate. En cas de fuite de cytotoxiques, un pharmacien doit participer à tous les changements de procédure.

14.5.1 Fuites de cytotoxiques

En cas de fuite de cytotoxiques, l'établissement peut choisir d'inclure une fiche de notification de fuite ou un formulaire d'incident dans le kit de fuite afin de s'assurer qu'ils sont disponibles en cas de besoin. Ces

documents doivent être retournés à la pharmacie lorsqu'ils ont été remplis afin d'être vérifiés et classés. Un compte rendu de fuite peut inclure les informations suivantes :

- (a) date et heure de la fuite ;
- (b) lieu de la fuite ;
- (c) personnes impliquées et fonctions (par exemple, infirmière, pharmacien) ;
- (d) médicaments concernés ;
- (e) brève description de l'incident ;
- (f) un avis médical a-t-il été recherché ;
- (g) coordonnées du médecin en cas de consultation ;
- (h) suggestions pour éviter de futures fuites.

14.5.2 Extravasation d'une chimiothérapie

En cas d'extravasation, l'établissement peut choisir d'inclure une fiche de notification ou un formulaire d'incident dans le kit d'extravasation afin de s'assurer que la documentation de l'incident sera effectuée correctement. Les détails concernant l'incident doivent être inclus dans les antécédents médicaux du patient et transmis, si les procédures de l'hôpital l'exigent, à l'administration de l'hôpital pour une éventuelle indemnisation par les assurances. Ces comptes-rendus doivent être retournés à la personne agréée de l'établissement ; il peut s'agir de l'une des infirmières ou de l'un des membres du personnel de la pharmacie. Les informations contenues dans le compte-rendu doivent être conservées sans limitation de durée. Un formulaire de notification d'extravasation pourra inclure les informations suivantes :

- (a) date et heure de l'extravasation ;
- (b) lieu de l'incident dans l'établissement ;
- (c) personnes impliquées ;
- (d) médicaments concernés ;
- (e) brève description de la manière dont l'extravasation est survenue ;
- (f) actions correctrices entreprises ;
- (g) détail du suivi.

En outre, l'inclusion d'une photographie de la zone affectée peut être très utile pour le suivi d'une extravasation. Certains établissements utilisent un diagramme pour marquer l'étendue de l'extravasation.

Section 15 - Manipulation des déchets et excréta des patients

15.1 Manipulation des déchets cytotoxiques

L'établissement doit disposer de politiques écrites décrivant les exigences relatives à l'isolement, au conditionnement, au ramassage, au transport, au stockage et au traitement sur site des déchets cytotoxiques effectués en interne.

L'établissement doit éliminer tous les déchets cytotoxiques conformément à l'ensemble de la réglementation et de la législation nationale, régionale et municipale.

15.1.1 Déchets cytotoxiques

Sont définis comme déchets cytotoxiques tous les matériaux qui ont été en contact avec des cytotoxiques au cours du processus de reconstitution et d'administration. Cela comprend les seringues, les aiguilles, les flacons vides ou partiellement utilisés, les gants, les équipements de protection individuelle à usage unique, les masques respiratoires et les matériaux provenant du nettoyage des fuites de cytotoxiques. Les filtres à air provenant des environnements de travail (PSM ou isolateur) sont également inclus dans cette liste. En outre, les médicaments dangereux périmés, ou qui doivent être détruits pour toute autre raison, sont également traités comme des déchets cytotoxiques. Ces déchets doivent être collectés dans des conteneurs spécialement réservés à cet effet et clairement identifiés, constitués d'un matériau dur et résistant, pouvant supporter les chocs et une pression externe au cours du transport. Ces conteneurs doivent porter d'une couleur spécifique et être étiquetés d'un symbole « cytotoxiques » reconnaissable.

Tous les déchets cytotoxiques doivent être placés dans un système fermé avant d'être retirés de l'environnement de travail. Les déchets tranchants sont être placés dans des conteneurs résistants aux perforations. Tous les déchets cytotoxiques doivent être placés dans un conditionnement secondaire scellé, afin d'éviter une fuite éventuelle. Ils doivent aussi porter la mention « déchets cytotoxiques ».

Ces déchets doivent être isolés, conditionnés et éliminés de façon à empêcher une contamination du personnel et de l'environnement. La réglementation

relative à l'élimination des déchets cytotoxiques doit être respectée. Le personnel participant au transport des déchets cytotoxiques doit recevoir des instructions sur les procédures de sécurité du transport et sur les mesures à prendre en cas de fuites.

15.1.2 Déchets contaminés

Certains pays établissent une différence entre les déchets cytotoxiques et les déchets contaminés. Les déchets contaminés peuvent être définis comme tout dispositif utilisé chez des patients ayant reçu une chimiothérapie. Ces déchets peuvent comprendre les seringues, les aiguilles, les cathéters et les poches de sérum utilisées. Ces déchets dits faiblement contaminés, doivent être placés dans des conteneurs de déchets de chimiothérapie (généralement de couleur jaune) afin de protéger les membres du personnel de tout risque de blessure.

Les conteneurs sont ramassés par le personnel de nettoyage, ils sont scellés de manière étanche et transportés sur des chariots motorisés. Ces chariots peuvent être nettoyés et désinfectés facilement, et permettent également d'offrir une protection pour le personnel responsable de la manipulation. Ces chariots ne doivent pas être utilisés pour d'autres types de déchets.

Certains pays ne distinguent pas les déchets en fonction de la concentration de la contamination. Dans ce cas, les déchets cytotoxiques sont tous éliminés dans le même conteneur de déchets cytotoxiques.

15.1.3 Étiquetage

Tous les déchets contaminés par des médicaments cytotoxiques doivent porter la mention « cytotoxique » et être facilement identifiables par tous les membres du personnel participant à la manipulation. Tous les conteneurs et les véhicules motorisés doivent porter une mention similaire. Une seconde mention sur les conteneurs peut être utilisée pour indiquer la date d'émission des déchets.

15.1.4 Transport et stockage

Les déchets cytotoxiques doivent normalement être collectés par un personnel auxiliaire de l'hôpital. Ces déchets sont généralement entreposés dans des zo-

nes de stockage temporaire dans l'hôpital. Les déchets cytotoxiques doivent être conservés dans une zone de stockage spécialement réservée, facilement identifiable et sécurisée, disposant d'un éclairage et d'une ventilation adaptés. Elle doit être située à distance des égouts ou d'autres zones sensibles. Les poubelles à déchets doivent être scellées avant d'être ramassées et ne doivent pas être rouvertes ou retraitées sur le site. S'il est essentiel que les déchets soient conservés pendant plus de 72 heures avant leur élimination, il doit être envisagé de les réfrigérer, en particulier lorsque les déchets sont composés principalement de matières organiques susceptibles de se décomposer. Une société spécialisée se charge du transport des déchets des zones de stockage temporaire vers les sites de destruction. Ces opérateurs doivent être rompus aux procédures d'urgence à suivre en cas de fuite.

15.1.5 Élimination

La destruction des déchets cytotoxiques est effectuée par incinération dans un établissement agréé par

Tableau 1
Taux d'excrétion de certains agents cytotoxiques

Agent cytotoxique	Taux d'excrétion	Période post-traitement au cours de laquelle un EPI est recommandé lors de la manipulation des excréta*	
5-fluoro-uracile	Urine : forme inchangée jusqu'à 15 % pendant 24 heures	Urine : 2 jours	Fèces : 5 jours
Bléomycine	Urine : forme inchangée jusqu'à 68 % pendant 24 heures	Urine : 3 jours	
Carboplatine	Urine : 60 % pendant 24 heures	Urine : 1 à 2 jours	
Carmustine	Urine : 55 % à 65 % pendant 24 heures	Urine : 4 jours	
Chlorambucil		Urine : 1 à 2 jours	
Cisplatine	Urine : forme inchangée plus métabolites jusqu'à 75 % pendant cinq jours	Urine : 7 jours	
Cyclophosphamide	Urine : forme inchangée jusqu'à 25 % pendant 48 heures ; forme inchangée plus métabolites jusqu'à 62 % pendant 48 heures	Urine : 3 jours	Fèces : 5 jours
Fèces : jusqu'à 4 % après une dose intraveineuse. Traces dans la transpiration et la salive (dans la salive jusqu'à 77 % de la concentration plasmatique)			
Cytarabine	Urine : 90 % dans les 24 heures	Urine : 1 jour	
Dacarbazine		Urine : 1 jour	
Daunorubicine		Urine : 7 jours	Fèces : 7 jours
Docétaxel	Urine : 60 % dans les 24 heures	Urine : 1 jour	Fèces : 2 jours
Doxorubicine	Urine : forme inchangée et métabolites jusqu'à 15 % pendant cinq jours Fèces : forme inchangée et métabolites jusqu'à 85 %	Urine : 6 jours	Fèces : 7 jours
Épirubicine	Urine : forme inchangée jusqu'à 11 % pendant 24 heures	Urine : 3 jours	
Étoposide	Urine : forme inchangée 40 % à 50 % pendant 24 heures Fèces : forme inchangée 2 à 15 % pendant 24 heures	Urine : 3 jours	Fèces : 5 jours
Fludarabine	Urine : 40 % à 60 % pendant 24 heures	Urine : 3 jours	

une autorité de protection de l'environnement.

Il doit être souligné que de nombreux pays disposent de leurs propres directives et réglementations relatives à l'élimination des déchets cytotoxiques. Comme cela a été souligné dans l'introduction, ces directives et réglementations doivent être suivies parallèlement aux normes rédigées dans ce document.

15.2 Manipulation des excréta des patients

Les fluides corporels provenant des patients recevant une chimiothérapie peuvent contenir des traces de médicaments cytotoxiques et de leurs métabolites actifs.

Des précautions doivent être prises pendant une période de sept jours après le traitement, dans la mesure où il a été établi que la majorité des médicaments cytotoxiques étaient excrétés pendant cette durée. Des informations complémentaires sont fournies dans le Tableau 1 ci-dessous.

Gemcitabine		Urine : 1 jour	
Ifosfamide		Urine : 2 jours	
Idarubicine		Urine : 3 jours	Fèces : 2 jours
Melphalan	30 % à 60 % pendant 24 heures	Urine : 2 jours	Fèces : 7 jours
Mercaptopurine	Urine : forme inchangée 10 à 20 % pendant 24 heures ; métabolites 10 % à 40 % pendant 24 heures	Urine : 2 jours	Fèces : 5 jours
Méthotrexate	Urine : forme inchangée et métabolites 40 % à 50 % (doses faibles) et jusqu'à 90 % (doses élevées) pendant 48 heures Fèces : jusqu'à 9 %	Urine : 3 jours	Fèces : 7 jours
Mitomycine C		Urine : 1 jour	
Mitoxantrone	Urine : forme inchangée jusqu'à 6,5 % pendant cinq jours ; métabolites jusqu'à 3,6 % pendant cinq jours Fèces : jusqu'à 18 % pendant cinq jours	Urine : 6 jours	Fèces : 7 jours
Oxaliplatine	Urine : 40 % à 50 % pendant 24 heures	Urine : 3 jours	
Paclitaxel	Urine : forme inchangée jusqu'à 13 % pendant 24 heures Fèces : plus de 13 % pendant 24 heures		
Procarbazine	Urine : forme inchangée 5 % pendant trois jours ; métabolites 25 % à 70 % pendant trois jours	Urine : 3 jours	
Téniposide		Urine : 3 jours	
Thioguanine		Urine : 1 jour	
Thiotépa		Urine : 3 jours	
Topotécan		Urine : 2 jours	
Vinblastine	Urine : forme inchangée et métabolites 13 % à 33 % pendant trois jours Fèces : forme inchangée et métabolites 10 % à 41 % pendant trois jours	Urine : 4 jours	Fèces : 7 jours
Vindésine			
Vincristine	Urine : forme inchangée 8 % pendant trois jours ; métabolites 4 % pendant trois jours Fèces : forme inchangée 30 % pendant trois jours ; métabolites 40 % pendant trois jours	Urine : 4 jours	Fèces : 4 jours Fèces : 7 jours
Vinorelbine		Urine : 4 jours	Fèces : 7 jours

* au moins 48 heures sauf indication contraire.

Le tableau 1 est reproduit avec l'aimable autorisation de Cass et Musgrave.¹

15.2.1 Période de contamination

Tout les excréta provenant de patients ayant reçu une chimiothérapie doivent être considérés comme contaminés pendant une durée maximale de sept jours.

15.2.2 Risques pour le personnel soignant

Tout le personnel soignant, y compris la famille, doit être informé des risques liés à la manipulation des excréta contaminés.

15.2.3 Précautions à prendre au cours de la période de contamination

Pendant une durée maximale de 7 jours après le trai-

tement, des gants, un masque et une combinaison non perméable (équipements de protection individuelle) doivent être portés lors de la manipulation des excréta des patients ayant subi une chimiothérapie.

Les équipements de protection individuelle (EPI) doivent être portés lors du nettoyage des sanitaires.

Un masque facial doit être porté en cas de risque d'éclaboussures. Un EPI doit être traité et éliminé de la même manière qu'un déchet contaminé.

15.2.4 Éléments jetables

Des éléments jetables, notamment les bassins hygié-

niques et les cantines urinaires, doivent être préférés aux produits réutilisables. Les produits réutilisables doivent être rincés deux fois après utilisation.

15.2.5 Installations sanitaires dédiées

Lorsque cela est possible, des toilettes doivent être réservées à l'usage des patients traités par chimiothérapie. Afin de réduire ou d'éliminer le risque d'éclaboussures ou de formation d'aérosols, il doit être indiqué aux hommes de s'asseoir pour uriner.

15.2.6 Recueil des liquides corporels

Des systèmes fermés de recueil des liquides corporels sont préférables. Les systèmes de drainage des liquides corporels doivent être éliminés en l'état.

15.2.7 Linges contaminés

Les linges contaminés doivent être placés dans un sac portant la mention « Contamination dangereuse » et acheminés vers la blanchisserie (voir la Section 16). Les linges et les vêtements contaminés doivent subir un lavage préalable avant d'être lavés avec les autres linges.

15.2.8 Protection des patients

La peau des patients souffrant d'incontinence doit être protégée des excréta par un nettoyage à l'eau et au savon et par l'application d'une crème barrière

dans la zone périnéale. Des tampons jetables pour patients incontinents doivent être utilisés.

REFERENCES

- 1 Cass Y, Musgrave CF. Guidelines for the safe handling of excreta contaminated by cytotoxic agents. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49: 1957–58.
- 2 Dimtscheva Q, Mehrtens T, Carstens G. Vorsichtsmabnahmen beim Umgang mit kontaminierten Ausscheidungen nach Zytostatikatherapie. *ADKA Jahreskongress* 1988.
- 3 Eitel A, Scherrer M, Kummerer K. Handling cytotoxic drugs – A practical guide. *Manejo de citostaticos*. Bristol-Myers Squibb.
- 4 Grajny AE, Christie D, Tichy AM, Talashek ML. Chemotherapy: How safe for the caregiver? *Home Healthcare Nurse* 1993; 11(5): 51–58.
- 5 Harris J, Dodds LJ. Handling waste from patients receiving cytotoxic drugs. *Pharmaceutical J* 1985; 235: 289–91.
- 6 Micromedex Drug Database. Available at: <http://www.micromedex.com/products/healthcare/druginfo>. Accessed January 2007.

Section 16 - Blanchisserie

Le risque de contamination survient en cas de contact direct ou indirect avec les excréta des patients.

Un contact indirect peut se produire lorsque les vêtements ou les linges ont été contaminés par de l'urine, des matières fécales, des vomissements, de la transpiration, de la salive ou du sang provenant d'un patient traité par des cytotoxiques.

Afin de réduire l'exposition (principe ALARA [As Low As Reasonably Achievable = aussi faible qu'il est raisonnablement possible]), les mesures suivantes sont recommandées :

- (1) Des gants doivent être portés lors de la manipulation des linges et des vêtements d'un patient subissant une chimiothérapie cytotoxique. Cette précaution doit être maintenue pendant plusieurs jours après la fin du traitement du patient par l'agent cytotoxique. En l'absence de toute information détaillée spécifique, les recommandations générales doivent être suivies pendant une durée maximale de sept jours. (Voir la Section 15).
- (2) Il faut considérer que la partie centrale des linges, en particulier la taie d'oreiller, les zones des pieds et du bassin sont les plus fortement contaminées.

- (3) Les linges contaminés doivent porter la mention : « Contamination dangereuse. »
- (4) Afin d'éviter la formation de poussière, le linge ne doit pas être remué.
- (5) Si possible, utiliser du linge jetable.
- (6) Afin de réduire ou de confiner la contamination, les patients qui doivent être lavés dans leur lit doivent l'être avec des tissus humides jetables. En utilisant cette technique, il n'y aura aucun déversement d'eau.
- (7) Les linges et les vêtements doivent être considérés comme des matériaux potentiellement contaminés, et doivent être rassemblés dans des conteneurs étiquetés.
- (8) Il faut isoler le linge contaminé du reste du linge.
- (9) Laver le linge contaminé séparément du reste du linge.
- (10) Commencer le processus de lavage avec un cycle utilisant de l'eau froide.
- (11) Recommencer le processus de lavage avec la procédure normale.

Ces recommandations sont valables à la fois à l'hôpital et au domicile.

Section 17 - Mise en garde du personnel de la présence d'agents cytotoxiques

Il est impératif d'informer tous les membres du personnel de la présence d'agents cytotoxiques et du risque de contamination, quelle que soit la situation. Cette mise en garde s'applique lorsque les cytotoxiques sont conservés, reconstitués, transportés et administrés, mais également lorsque les déchets cytotoxiques sont manipulés. En outre, il faut conseiller aux membres du personnel d'éviter une zone de fuite de cytotoxique.

17.1 Stockage

Des zones de stockage dédiées à cet effet sont nécessaires pour les cytotoxiques. Ces zones doivent être clairement identifiées et porter la mention « réservé uniquement aux agents cytotoxiques » (voir la Section 2). Des étiquettes de mise en garde facilement reconnaissables doivent être fixées aux étagères de rangement afin d'alerter les membres du personnel que ces étagères contiennent des cytotoxiques. Des kits de fuite de cytotoxiques doivent être situés à proximité de la zone de stockage.

17.2 Reconstitution

L'accès à la zone de reconstitution des cytotoxiques doit être limité au personnel autorisé et une mise en garde claire doit alerter le personnel de la présence d'agents cytotoxiques. (Voir la Section 6). Cette mise en garde doit être claire pour tous les membres du personnel de nettoyage pénétrant dans la zone.

17.3 Transport

Des signes d'avertissement clairs et facilement reconnaissables doivent être affichés lors de chaque déplacement d'agents cytotoxiques soit à l'intérieur ou à l'extérieur de l'établissement (voir la Section 2). Le personnel doit également savoir qui contacter en cas d'urgence.

17.4 Administration

Il est très important que les membres du personnel sachent qu'un patient particulier est en train de subir une chimiothérapie cytotoxique. Le médicament lui-même doit être clairement étiqueté avec une mise en garde parfaitement visible, mais l'on recommande

également aux infirmières de fixer des étiquettes adhésives à la tubulure de perfusion intraveineuse afin d'indiquer la nature cytotoxique du produit perfusé. Cela est particulièrement important si l'agent cytotoxique doit être placé à l'abri de la lumière, les étiquettes fixées par la pharmacie pouvant alors être masquées. Lorsque les patients sont transportés dans l'hôpital, (par exemple : vers le service de radiologie ou un autre service), il est important que tous les membres du personnel soient informés qu'une perfusion de produits cytotoxiques est en cours.

Les patients qui ont reçu une chimiothérapie cytotoxique au cours des 7 jours précédents doivent également être identifiables par le personnel de l'hôpital. Cela peut être obtenu en fixant une mise en garde ou une étiquette adhésive sur le lit du patient. De cette façon, le personnel saura que les excréta du patient devront peut-être être manipulés de la même manière qu'un déchet contaminé (voir la Section 15).

17.5 Déchets cytotoxiques

Au cours du ramassage, du transport et du stockage, les déchets cytotoxiques doivent être clairement identifiables (voir la Section 15). Cette précaution s'applique également à tous les chariots dédiés à cet effet, ainsi qu'aux zones de stockage temporaire dédiées à l'intérieur de l'établissement.

17.6 Fuites

Les membres du personnel doivent être avertis lorsqu'une fuite de produits cytotoxiques a lieu dans une zone. Cela peut généralement être obtenu en utilisant un panneau de mise en garde contenu dans le kit de fuite (voir la Section 14).

17.7 Soins à domicile

Les patients recevant une chimiothérapie à domicile, soit par l'intermédiaire d'un prestataire de soin à domicile soit par auto-administration, doivent être informés de l'importance de mettre en garde les autres personnes du foyer et les visiteurs de l'utilisation d'agents cytotoxiques à domicile. Un soin particulier doit notamment être apporté à l'utilisation des toilettes (voir la Section 15).

17.8 Service d'anatomopathologie et autres laboratoires

Au cas où il n'entrerait pas dans la pratique de routine des laboratoires d'un établissement de manipuler tous les échantillons comme potentiellement dangereux, il serait alors nécessaire, dans le but d'alerter le personnel du laboratoire que les échantillons de sang et les prélèvements effectués chez un patient ayant reçu une chimiothérapie au cours des sept jours précédents portent la mention « cytotoxiques ».

Section 18 - Soins à domicile

Les patients peuvent recevoir des traitements cytotoxiques à domicile ou dans des établissements de soins pour personnes âgées. Dans ces situations, les soins aux patients sont alors souvent prodigués par des infirmières, des équipes médicales ou d'autres personnels.

Une institution incapable d'avoir les installations appropriées et le niveau de soins décrits dans cette section, ne doivent pas prodiguer de soins à domicile aux patients recevant une chimiothérapie. En revanche, ces patients doivent recevoir le traitement à l'hôpital ou dans un autre centre de santé.

Tous les médicaments inutilisés au domicile du patient doivent être rapportés à la pharmacie afin d'être éliminés de manière appropriée.

18.1 Soins à domicile prodigués par des infirmières

Les médicaments cytotoxiques doivent être administrés uniquement par des infirmières diplômées ayant une connaissance et une expérience documentées de l'utilisation des agents cytotoxiques.

Il relève de la responsabilité de l'établissement délivrant des soins à domicile de s'assurer que tous les médicaments cytotoxiques transportés au domicile du patient sont convenablement conditionnés et étiquetés et que les locaux et l'équipement répondent aux normes recommandées. Tous les médicaments chimiothérapeutiques utilisés au domicile doivent être préparés dans les mêmes conditions que les autres chimiothérapies ; c'est-à-dire dans le service de pharmacie de l'hôpital ou dans une pharmacie communautaire répondant aux mêmes exigences.

L'équipe d'infirmières ne doit pas reconstituer les médicaments cytotoxiques au domicile du patient.

Toutes les infirmières administrant une chimiothérapie à domicile doivent être formées de manière adéquate et posséder une expérience importante en administration d'agents cytotoxiques.

Avant d'administrer une chimiothérapie à domicile, l'infirmière doit vérifier l'existence des locaux suivants :

- (a) local réservé au lavage des mains ;
- (b) local de blanchisserie ;
- (c) accès à des toilettes reliées à un système d'égouts ;
- (d) stockage sécurisé des déchets ;

L'équipe d'infirmières doit également vérifier la présence des équipements suivants :

- (a) kit de fuite (selon la description de la Section 14) ;
- (b) détergent alcalin puissant au pH > 10 ;
- (c) conteneurs autorisés pour objets tranchants ;
- (d) conteneurs pour déchets cytotoxiques ;
- (e) équipements de protection individuelle.

Le transport des médicaments cytotoxiques de la pharmacie jusqu'au domicile du patient doit être conforme aux procédures décrites dans la Section 2. L'équipe d'infirmières doit également disposer d'un kit de fuite et des coordonnées des personnes à contacter en cas d'urgence.

18.2 Soins à domicile prodigués par les parents et/ou le patient

Si les soins à domicile sont fournis soit par les parents soit par le patient lui-même, il est très important que le traitement soit organisé et coordonné à l'avance. De cette manière, grâce à une étroite coopération avec l'équipe de l'hôpital, tous les aspects du traitement peuvent être expliqués, et une formation complète peut être fournie. Le personnel soignant administrant aux patients le traitement cytotoxique doit recevoir des informations écrites sur les médicaments cytotoxiques et les précautions à prendre pendant le traitement des patients et pendant toute la durée d'excrétion du médicament. Le personnel soignant doit être informé des exigences spécifiques qui s'appliquent pour un médicament particulier.

Les instructions écrites doivent porter sur les sujets suivants :

- (a) Des informations générales sur le traitement que le patient doit recevoir.
- (b) Des informations détaillées sur les médicaments qui seront administrés. Pour les patients recevant une chimiothérapie par voie orale, les instructions doivent comprendre des informations sur les interactions éventuelles avec des médicaments achetés sans ordonnance.
- (c) Des informations détaillées sur la conservation et la stabilité des médicaments préparés.
- (d) Des informations et une formation sur les voies d'administration susceptibles d'être utilisées.
- (e) Le cas échéant, une formation sur l'entretien des

tubulures de perfusion, les soins au niveau du site d'insertion du cathéter, les systèmes de chambres implantables et tout autre dispositif d'accès veineux susceptible d'être utilisé.

- (f) Des instructions et une formation sur l'utilisation de différents types de dispositifs pouvant être utilisés ; par exemple, les dispositifs de transfert confiné, les dispositifs de perfusion en élastomères ou les pompes électroniques ambulatoires.
- (g) Des instructions et une formation sur l'utilisation des différents équipements de protection individuelle (EPI).
- (h) Des détails sur les précautions de sécurité nécessaires lors de la manipulation des médicaments cytotoxiques, la manipulation des déchets, des excréta, du linge et des vêtements.
- (i) Des instructions strictes sur la manière de procéder dans l'éventualité d'une urgence ou d'un autre incident. Par exemple, en cas d'extravasation d'un médicament vésicant, de réaction d'hypersensibilité du patient au médicament administré, de dé-

clenchement de l'alarme d'un dispositif électronique utilisé, ou de la fuite d'un produit cytotoxique.

- (j) L'élimination des médicaments qui ne sont plus nécessaires.
- (k) Les coordonnées de toutes les personnes susceptibles d'apporter une assistance. Ces personnes sont des infirmières à domicile et l'équipe hospitalière, notamment le personnel médical et pharmaceutique.
- (l) Des précautions à prendre lorsqu'une personne de l'équipe soignante est enceinte ou allaite.

Dans certains pays, le fait que les soins à domicile soient prodigués par un parent ou par le patient a des implications légales. Il est possible que l'administration des médicaments injectables soit réservée aux médecins et aux infirmières. En cas d'accident ou d'incident, il est possible que la personne ayant administré le médicament soit poursuivie pour exercice illégal de la médecine. Ce sujet est particulièrement controversé dans le domaine des soins pédiatriques.

Section 19 - Gestion des risques

19.1 Introduction

19.1.1 Identification des risques

Auparavant, les directives concernant la sécurité de la manipulation ne traitaient que des problèmes d'exposition des personnels de soins de santé aux médicaments cytotoxiques ou antinéoplasiques^{1,2}. Plus récemment, un certain nombre d'organisations et d'agences ont étendu le concept afin d'inclure tous les médicaments dangereux³⁻⁵. L'Institut national de la sécurité et de la santé professionnelle (National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH) américain a identifié environ 140 agents qui répondent à sa définition de médicament dangereux. La classification est basée sur une définition en six points modifiée à partir de la définition de la Société américaine des pharmaciens du système de santé (American Society of Health-System Pharmacists) de ce qui constitue un médicament dangereux². Les deux tiers, soit environ 90 des médicaments dangereux identifiés, appartiennent à la classe des antinéoplasiques.

Par conséquent, la première étape dans l'identification des risques pour un établissement de santé serait d'établir une liste de tous les médicaments utilisés dans l'établissement, et d'identifier ceux qui figurent dans la liste des médicaments dangereux. Une liste des médicaments dangereux doit être accessible à quiconque risque d'être en contact avec ces médicaments, notamment les pharmaciens et les préparateurs, les médecins, le personnel infirmier, des blocs opératoires, de l'expédition et de la réception, manipulant les déchets, le personnel d'entretien, les personnes travaillant dans des cabinets vétérinaires et le personnel responsable de la santé et de la sécurité.

19.1.2 Évaluation de l'exposition

Lorsque les médicaments dangereux utilisés dans un établissement ont été identifiés, une évaluation de l'exposition doit être effectuée en identifiant le trajet des médicaments dangereux à partir du moment où ils pénètrent dans l'établissement jusqu'à ce qu'ils le quittent sous forme d'excréta de patients, de linges contaminés, de poches de perfusion intraveineuse, d'équipement médical contaminé, etc... Cela comprend également la réception des matériels, leur transport dans l'établissement, leur stockage (y compris dans les réfrigérateurs et les congélateurs), la préparation et l'administration des médicaments,

les salles de soins, mais également la blanchisserie et la manipulation des déchets. Toutes les sources potentielles d'exposition doivent être recensées. Il est également important d'identifier toutes les personnes qui sont susceptibles d'entrer en contact avec des médicaments dangereux.

La contamination environnementale dans ces zones peut être déterminée par des échantillonnages de surface par frottement ou des échantillonnages d'air (voir la Section 10). Sur la base de nombreuses publications, toute zone dans laquelle des médicaments dangereux sont utilisés présente un risque important d'être contaminée par ces médicaments. Dans la mesure où seuls 6 à 8 médicaments sont fréquemment utilisés comme « marqueurs » de l'exposition, cette approche ne permet qu'une estimation de l'exposition globale à plusieurs dizaines de médicaments susceptibles d'être utilisés⁶.

19.1.3 Contrôle de l'exposition (voir également la Section 5)

Les composants essentiels de la hiérarchie des contrôles d'hygiène industrielle ont été identifiés et appliqués à de nombreux contextes. Ceux-ci comprennent :

- (a) Élimination du risque ou substitution par un produit chimique moins dangereux (cette situation n'est pas réalisable dans les soins de santé) ou substitution d'une pratique de travail par une autre moins dangereuse (utilisation de systèmes sans aiguille).
- (b) Isolement du risque (conservation des médicaments dangereux dans un endroit séparé des autres médicaments, préparation des médicaments dangereux limitée à certaines zones réservées).
- (c) Contrôle d'ingénierie (utilisation de PSM, d'isolateurs ou de systèmes clos).
- (d) Contrôles administratifs (programme de formation et mise à disposition des fiches de données de sécurité).
- (e) Équipements de protection individuelle (utilisation de gants de protection, de combinaisons, d'une protection respiratoire et d'une protection oculaire).

19.1.4 Organisation du travail

Les emplois du temps et les tâches du personnel ainsi que les processus de travail, peuvent être modifiés afin de réduire le risque d'exposition à des médica-

ments dangereux. Par exemple :

- (a) Rotation des équipes afin de réduire la fatigue.
- (b) Travail alterné pour les femmes enceintes ou allaitant.
- (c) Identification correcte des médicaments dangereux.
- (d) Transit sûr et hiérarchisé des médicaments dangereux dans l'établissement.

19.1.5 Surveillance médicale

La surveillance médicale comprend le recueil et l'interprétation des données afin de détecter tout changement de l'état de santé du personnel potentiellement exposé à des substances dangereuses.

Les éléments du programme de surveillance médicale sont utilisés pour établir un état de santé initial des membres du personnel, puis pour surveiller l'évolution de leur santé sous l'angle de leur exposition potentielle à des médicaments dangereux. Les éléments d'un programme de surveillance médicale pour l'exposition à des médicaments dangereux doivent comprendre (au minimum) :

- (a) Des questionnaires sur la reproduction et l'état de santé général effectués au moment de l'embauche puis annuellement.
- (b) Des analyses sanguines, notamment numération formule complète, tests de la fonction hépatique et analyse d'urine effectuées au moment de l'embauche puis annuellement.
- (c) Examen clinique effectué au moment de l'embauche, puis annuellement chez tous les membres du personnel dont le questionnaire de santé ou les analyses sanguines indiquent un résultat anormal.
- (d) Suivi des collaborateurs ayant montré des altérations de la santé et/ou ayant été exposés à des médicaments dangereux (par exemple par l'intermédiaire d'une fuite ou d'une manipulation de routine).

19.1.6 Intervention thérapeutique précoce

Elle peut consister en un traitement médical ou une intervention médicale après :

- (a) un contact cutané ou oculaire avec un médicament ;
- (b) le développement d'une éruption cutanée suite à l'exposition à un médicament ;
- (c) résultats biologiques anormaux.

REFERENCES

- 1 OSHA. Guidelines for cytotoxic (antineoplastic) drugs. Washington, DC: Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, Office of Occupational Medicine Publication No. 8-1.1. 1986.
- 2 ASHP (American Society of Hospital Pharmacists). ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. Am J Hosp Pharm 1990;47: 1033-49.
- 3 OSHA. OSHA Instruction TED (training and education directive), 1.15 directorate of technical support: controlling occupational exposure to hazardous drugs. Washington, DC: Occupational Safety and Health Administration. 1995.
- 4 NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No 2004-165.
- 5 ASHP (American Society of Health System Pharmacists). Guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health Syst Pharm 2006; 63: 1172-93.
- 6 Turci R, Sottani C, Spagnoli G, Minoia C. Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agent: a review of analytical methods. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 2003; 789: 169-209.

Section 20 - Gestion des médicaments

20.1 Procédures de sélection des médicaments

20.1.1 Sélection des médicaments

La sélection des médicaments doit être un processus multidisciplinaire, contrôlé par le Comité de Pharmacologie et de Thérapeutique (comité P & T) ou tout autre groupe approprié de l'établissement. Des médecins (oncologues/hématologues), des pharmaciens, des infirmières et du personnel administratif doivent participer à ce processus.

20.1.2 Documentation - Comité P & T

Des politiques et des procédures écrites doivent être élaborées et mises en œuvre pour définir le fonctionnement du comité P & T ou de tout autre groupe approprié.

20.1.3 Documentation - Sélection des médicaments

Des politiques et des procédures écrites sur le processus de sélection des médicaments dans un établissement doivent être élaborées, approuvées et mises en œuvre. Celles-ci portent sur les points suivants :

- (a) Comment demander des ajouts, des changements ou des suppressions sur la liste des médicaments.
- (b) Processus d'évaluation.
- (c) Communication des informations au sujet des décisions du Comité P & T.
- (d) Mécanisme de mise à jour de la liste des médicaments (au moins une fois par an sur la base des nouvelles informations obtenues).

20.1.4 Critères de sélection des médicaments

La sélection des médicaments doit être basée sur la sécurité d'emploi, le rapport coût-efficacité et/ou toute innovation pharmacothérapeutique (par exemple, voie d'administration plus facile, réduction de la fréquence des doses). Une comparaison doit être effectuée avec les autres options thérapeutiques disponibles dans l'établissement.

20.1.5 Critères de demande(s)

Des critères qualitatifs et/ou quantitatifs doivent être élaborés et mis en œuvre pour évaluer la demande, notamment :

- (a) Aspects cliniques (efficacité, sécurité d'emploi).
- (b) Disponibilité de preuves / de documentations scientifiques.
- (c) Critères pharmacothérapeutiques (dosage, voie

d'administration, schémas de prémédication, interactions).

- (d) Critères pharmaceutiques (dosage du médicament, stabilité et compatibilité, aspects pratiques de la présentation des doses usuelles du médicament, facilité de manipulation, risque de rupture, risque d'erreur médicale [nom similaire, aspect similaire, étiquetage, conditionnement, etc.]).

(e) Coûts.

(f) Critères spécifiques.

20.1.6 Acquisition de médicaments hors liste

Une procédure d'acquisition de médicaments hors liste doit être établie.

20.1.7 Décisions concernant la sélection des médicaments

Les décisions et les recommandations concernant la sélection des médicaments (additions/suppressions/changements) doivent être communiquées aux professionnels de santé participant aux soins des patients.

20.1.8 Mises à jour

Une mise à jour de la liste des médicaments de l'hôpital ou du guide pharmacothérapeutique (sous forme imprimée ou en ligne) doit être distribuée à tous les prestataires de santé (médecins, pharmaciens et infirmières). Ces documents résument les médicaments disponibles dont la liste est issue d'un processus multidisciplinaire, de sélection des médicaments, de politiques et de directives sur l'utilisation des médicaments dans l'établissement et des informations minimales nécessaires pour améliorer l'utilisation rationnelle des médicaments.

20.2 Procédures d'achat des médicaments

Tous les médicaments doivent pénétrer dans l'hôpital par l'intermédiaire de la pharmacie de l'hôpital, même ceux qui sont destinés à des essais cliniques ou à des programmes d'octroi humanitaire, ainsi que les échantillons.

20.2.1 Décisions d'achat

Les décisions d'achat sont basées sur le processus de sélection des médicaments.

20.2.2 Critères d'évaluation du processus d'achat

Des critères doivent être élaborés et mis en œuvre pour évaluer le processus d'achat, notamment l'usage, la

politique sur les génériques, les offres économiques (promotion des laboratoires, flexibilité de la tarification et offres publiques), les critères pharmaceutiques (conditionnement unitaire, dosages disponibles, codes-barres), les locaux de laboratoires (logistique, information des laboratoires), les considérations sur l'étiquetage et la sécurité des patients.

20.2.3 Examens des médicaments à coûts élevés et très utilisés

Les médicaments à coûts élevés et/ou très utilisés doivent être examinés régulièrement afin de s'assurer de l'utilisation appropriée des ressources et du respect des directives relatives à la liste des médicaments. Les contrats d'achat de médicaments, s'ils sont conclus par l'organisation d'achat de l'établissement ou du groupe auquel l'établissement appartient, doivent être honorés.

20.2.4 Autorisations d'achat

L'achat de médicaments auprès de grossistes ou de fabricants doit être approuvé par un pharmacien ou son représentant (notamment un préparateur en pharmacie), et doit suivre toutes les lois et réglementations locales en vigueur. Les produits ayant des conditionnements très similaires doivent être évités autant que possible.

20.2.5 Historique des achats

Il doit exister un système informatique qui fournit des informations sur l'historique des achats, et sur l'utilisation de tous les médicaments gérés par le service de pharmacie.

20.2.6 Mises à jour des achats

Des mises à jour périodiques sur les achats et l'utilisation des médicaments doivent être transmises à l'administration de l'hôpital, aux chefs des services cliniques et au Comité P & T (elles seront utilisées dans le processus de contrôle).

20.3 Procédures de contrôle des stocks

20.3.1 Sécurité des médicaments

Les médicaments doivent être sécurisés dans toutes les zones de stockage conformément à l'ensemble des lois, réglementations et politiques organisationnelles en vigueur.

20.3.2 Divergences

Les médicaments reçus sont vérifiés en comparant les bons de livraison, la facture du fabricant ou du grossiste et le bon de commande de la pharmacie. Les divergences doivent être résolues par le pharma-

cieen responsable ou son représentant.

20.3.3 Mise à jour de l'inventaire des médicaments

Une mise à jour (informatique ou manuelle) de l'inventaire des médicaments qui inclut des informations sur les lots des médicaments et les dates de péremption doit être disponible.

20.3.4 Documentation sur l'inventaire des médicaments

Des politiques et des procédures écrites doivent être élaborées et mises en œuvre pour contrôler régulièrement les informations relatives à l'inventaire des médicaments et les confronter avec le stock réel. Les divergences doivent être analysées et les actions correctrices doivent être entreprises.

20.3.5 Documentation sur les dysfonctionnements

Des politiques et des procédures écrites doivent être élaborées, mises en œuvre pour le traitement des ruptures de stock, des quantités perdues, des rappels de médicaments et doivent comprendre les processus adéquats pour la communication de ces informations aux autres professionnels de la santé.

20.3.6 Dates de péremption

Il doit exister une procédure stricte pour la vérification des dates de péremption (manuelle/automatisée) dans tout l'établissement et pour le retrait du stock périmé.

20.3.7 Élimination

Des politiques et des procédures doivent être établies pour l'élimination des stocks périmés ou endommagés et elles doivent être conformes à l'ensemble des lois et réglementations locales en vigueur.

20.3.8 Documentation - Stockage des médicaments

Des politiques et des procédures écrites sur le système, l'organisation du stockage des médicaments (ordre alphabétique, formes pharmaceutiques), l'étiquetage (noms de spécialité, dénominations communes, date de péremption, mises en garde appropriées) doivent être élaborées et actualisées.

20.3.9 Prévention des erreurs

Afin d'éviter la survenue d'erreurs, les médicaments qui peuvent facilement être confondus avec d'autres (noms similaires, aspects similaires, étiquetages similaires) doivent être séparés dans toutes les zones d'organisation des soins de santé. Ces mesures doivent comprendre la modification de l'organisation du stockage des médicaments.

20.3.10 Directives concernant le stockage

Les médicaments sont stockés conformément aux

recommandations de l'industriel et les conditions de conservation doivent être contrôlées périodiquement conformément à la politique organisationnelle, afin d'assurer leur efficacité et leur sécurité (température, humidité, protection contre la lumière).

20.3.11 Documentation - Médicaments à manipulation risquée

Des politiques et des procédures concernant les médicaments dont la manipulation présente des risques importants (médicaments cytotoxiques ou dangereux) doivent être élaborées et mises en œuvre, notamment en ce qui concerne l'identification des exigences de manipulation spécifique, l'existence de zones de stockage séparées, l'application de mesures destinées à prévenir ou minimiser les ruptures de conditionnement et la mise à disposition d'équipements de protection individuelle. Dans l'idéal, cette zone de stockage doit disposer d'un ventilateur d'extraction pouvant être activé en cas d'urgence. Des kits de fuite de cytotoxiques doivent être disponibles le cas échéant.

20.4 Procédures de réutilisation de médicaments

20.4.1 Responsables

Le service de pharmacie est responsable de la gestion de tous les médicaments inutilisés et retournés, qu'ils aient été préparés et/ou délivrés pour des patients d'oncologie.

20.4.2 Documentation - Retour(s) de médicaments

Des politiques et des procédures écrites concernant la méthode de retour des médicaments à la pharmacie doivent être élaborées et mises en œuvre.

20.4.3 Contrôle qualité

Une politique de contrôle qualité concernant les médicaments retournés doit être élaborée et mise en œuvre afin de prendre en compte la sécurité des patients, dans ses aspects techniques (intégrité du conditionnement, étiquetage, dispositif défectueux, date de péremption) et physico-chimiques (couleur et précipitation).

20.4.4 Documentation - Élimination

Des politiques et des procédures écrites pour la sécurité de la réutilisation ou de l'élimination des médicaments retournés, sur la base de critères d'efficacité et de sécurité d'emploi doivent être élaborées et mises en œuvre. C'est obligatoire pour les produits stériles préparés en pharmacie. Ces critères doivent prendre en compte la stabilité et la compatibilité dans les conditions réelles de manipulation, au cours du

stockage ou du transport à l'extérieur de la pharmacie (température, humidité et exposition à la lumière) et le niveau de risque microbiologique en fonction du risque de croissance microbienne. Seuls des médicaments qui sont restés conformes aux contrôles formels du système peuvent être réutilisés. Les médicaments qui ont été remis aux patients – ou à l'extérieur de l'hôpital, ne doivent pas être réutilisés par d'autres patients.

20.4.5 Causes de retour des médicaments

Les causes du retour des médicaments doivent être documentées et enregistrées (manuellement ou électroniquement) et l'historique pharmacothérapeutique doit être mis à jour le cas échéant.

20.4.6 Références pour les dates de péremption acceptées

Il s'agit d'un tableau mis à jour indiquant les dates de péremption acceptées pour les produits stériles fréquemment préparés en pharmacie en fonction de la stabilité et de la compatibilité dans les conditions usuelles (intervalle de concentrations, solvants et conditions environnementales).

20.4.7 Documentation - Réutilisation des médicaments

Des politiques et des procédures écrites pour la sécurité d'une nouvelle délivrance ou du recyclage des médicaments retournés, doivent être élaborées, mises en œuvre et doivent comprendre de façon non limitative un processus d'attribution de la nouvelle date de péremption, une identification et un étiquetage en tant que médicaments recyclés, un processus de nouvelle délivrance, une procédure d'arrondi des doses et des conditions de conservation optimales pour leur réutilisation immédiate. Les professionnels de la santé participant à tous les processus de réutilisation des médicaments doivent être enregistrés.

20.4.8 Élimination

Des politiques et des procédures d'élimination des médicaments retournés et arrivés à expiration ou inutilisables doivent être conformes à l'ensemble des lois et réglementations locales en vigueur.

20.4.9 Bibliographies

Les sources bibliographiques (étiquetage approuvé des produits et données de stabilité publiées approuvées) utilisées pour établir les critères sont référencées, disponibles et la base de données (tableaux) est mise à jour périodiquement.

20.5 Procédures pour les flacons partiellement utilisés

20.5.1 Concentrations finales

Quels que soient les différents dosages disponibles pour un médicament, la concentration finale doit toujours être la même afin d'éviter des erreurs dans la préparation des médicaments et faciliter la définition des limites de concentration pour la stabilité.

20.5.2 Dates de péremption maximales acceptées

Il doit exister un tableau dans la zone de préparation dressant la liste des dates de péremption maximales acceptées pour les médicaments reconstitués dans la zone stérile à l'aide d'une technique aseptique validée. Ces données doivent être basées sur la stabilité et la compatibilité à la concentration finale, le type et le volume de reconstituant, le niveau du risque microbien et les conditions optimales de conservation (protection vis-à-vis de la lumière, réfrigération).

20.5.3 Médicaments en solution

Les médicaments fournis en solution (ne nécessitant pas de reconstitution), qui sont manipulés à l'aide d'une technique aseptique validée, doivent avoir une date d'expiration maximale basée sur leur date de première utilisation. L'établissement doit baser cette date d'expiration sur le niveau de risque microbien et les conditions optimales de conservation.

20.5.4 Étiquetage

Le volume résiduel dans les flacons multidoses élaborés au cours du mélange des antinéoplasiques doit être étiqueté ainsi que la date de première utilisation et la date de péremption, déterminée en fonction des conditions de conservation recommandées.

20.5.5 Stockage

Les volumes résiduels dans les flacons doivent être conservés de manière appropriée (en respectant strictement les critères de température, de luminosité, etc.) et doivent être utilisés avant qu'un nouveau flacon ne soit ouvert.

20.5.6 Élimination

Les politiques et les procédures d'élimination des flacons périmés ou inutilisables doivent être conformes à l'ensemble des lois et réglementations en vigueur.

20.5.7 Bibliographie

Les sources bibliographiques (étiquetage autorisé du produit et données de stabilité fiables publiées) utilisées pour établir les différents critères sont référen-

cées et disponibles. La base de données (tableaux) doit être mise à jour régulièrement.

20.6 Procédures pour l'utilisation de médicaments non autorisés

20.6.1 Documentation - Médicaments non autorisés

Il doit exister des politiques et des procédures écrites concernant la justification et la sécurité d'utilisation des médicaments non autorisés conformément à la législation, aux droits des patients et aux règles éthiques. Les médicaments non autorisés comprennent les médicaments non autorisés ou autorisés dans un pays, mais disponibles dans un pays étranger et utilisés dans une indication approuvée (médicaments étrangers), les médicaments autorisés utilisés hors indication et les médicaments expérimentaux utilisés dans les essais cliniques.

20.6.2 Procédures relatives aux médicaments étrangers

Une procédure pour l'achat, le stockage et le contrôle du stockage des médicaments étrangers et d'octroi humanitaire doit être élaborée et mise en œuvre.

20.6.3 Documentation - Utilisation des médicaments hors indication

Des politiques et des procédures écrites doivent être élaborées et mises en œuvre pour une utilisation sûre et efficace des médicaments autorisés hors indication. Elle doit porter sur la sélection, la prescription, la préparation, la délivrance, l'administration et le contrôle de ces médicaments.

20.6.4 Documentation - Médicaments étrangers

Des politiques et des procédures écrites pour une utilisation sûre et efficace des médicaments étrangers doivent inclure la sélection, la prescription, la préparation, la délivrance, l'administration et le contrôle de ces médicaments.

20.6.5 Procédures - Médicaments expérimentaux

Une procédure pour l'autorisation, la réception, la conservation et le contrôle du stockage des médicaments expérimentaux est élaborée et mise en œuvre.

20.6.6 Documentation - Médicaments expérimentaux

Des politiques et des procédures écrites pour une utilisation sûre et efficace des médicaments expérimentaux doivent être élaborées, mises en œuvre et porter sur la prescription, la préparation, la délivrance, l'administration et le contrôle, conformément à la législation locale et aux politiques de l'établissement.

REFERENCES

- 1 ASHP (American Society of Hospital Pharmacists). ASHP guidelines on preventing medication errors with antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 1648–68.
- 2 Buchanan C, McKinnon BT, Scheckelhoff D, Scheider PJ. eds. *Principles of Sterile Product Preparation*. Revised 1st edition. American society of health-system pharmacists, 2002.
- 3 Criterios de Calidad para la acreditación de los Servicio de Farma

Section 21 - Documentation

21.1 Personnel

21.1.1 Surveillance de l'état de santé

Si un établissement propose à ses employés des analyses sanguines de routine ou d'autres tests liés à l'exposition aux cytotoxiques, ceux-ci doivent être documentés. Même si une telle surveillance de santé de routine est effectuée, il est malgré tout recommandé d'effectuer une mesure initiale avant que le travail dans la zone ne débute. Tout résultat biologique anormal et l'action correctrice entreprise doivent être documentés.

21.1.2 Exposition aux cytotoxiques

Un journal de tous les opérateurs préparant des médicaments cytotoxiques doit être conservé sans limitation de durée. Au minimum, ce journal doit refléter les activités quotidiennes de reconstitution de tous les opérateurs. Si plusieurs PSM ou isolateurs sont disponibles, le journal doit spécifier le PSM ou l'isolateur réellement utilisé. En cas d'incident ou d'accident, des détails supplémentaires doivent être enregistrés, notamment le nom de l'opérateur, celui des médicaments et des produits entrant dans la composition de chacun des médicaments en cause, l'estimation de l'exposition aux médicaments (par exemple, en mg), la durée d'exposition et la localisation. Ces informations doivent être disponibles pour les anciens et les nouveaux employés.

21.1.3 Formation

Un dossier sur l'ensemble des membres du personnel effectuant une formation dans la reconstitution des cytotoxiques doit être conservé sans limitation de durée. De même, un journal doit consigner les membres du personnel formés dans le nettoyage d'une fuite de cytotoxiques. Ce journal doit inclure tous les membres du personnel travaillant dans un lieu de stockage de la pharmacie où des cytotoxiques sont conservés et toute personne participant au transport des cytotoxiques dans l'hôpital ou à l'extérieur de l'établissement. Une signature du membre du personnel et la date à laquelle la formation a été achevée doivent figurer dans le dossier.

21.1.4 Validation

Les détails sur la validation des opérateurs autorisés à effectuer la reconstitution de médicaments cytotoxiques doivent être conservés de manière permanente.

21.2 Locaux

21.2.1 Surveillance microbiologique

Les résultats de tous les tests microbiologiques effectués dans les unités de préparation des cytotoxiques, doivent être conservés pendant une période de trois ans ou une autre durée définie par les exigences locales ou institutionnelles. Il peut s'agir de boîtes de Petri posées, d'empreintes digitales, d'inoculations de milieux de cultures et de tout test effectué sur le produit fini.

21.2.2 Contrôle de la contamination

Les résultats de tous les contrôles de la contamination chimique effectués, doivent être conservés pendant une durée de 10 ans, ou une autre durée définie par les exigences locales ou institutionnelles.

21.2.3 Journal d'entretien

Un journal d'entretien de l'équipement doit être tenu à jour. Il contiendra les dates et les résultats de toutes les opérations d'entretien de routine et de certification effectuées dans les locaux de préparation des cytotoxiques et les PSM/isolateurs. Si le résultat d'un test est négatif, l'action mise en œuvre doit être détaillée dans ce journal. Les détails concernant toutes les réparations, les remplacements de filtres et d'autres problèmes techniques sur les équipements, doivent être enregistrés de manière permanente.

21.2.4 Différentiels de pressions

Quotidiennement, les différentiels de pressions dans les unités de préparation des cytotoxiques doivent être vérifiés et enregistrés dans un journal. Ces vérifications portent sur les différentiels de pression entre plusieurs zones d'atmosphère contrôlées (ZAC), les sas et l'environnement extérieur. Toutes les valeurs de pression de l'isolateur doivent être vérifiées quotidiennement et documentées.

21.2.5 Journaux de température

Un journal de température des réfrigérateurs et un journal de température ambiante doivent être tenus à jour quotidiennement et conservés pendant au moins trois ans. Les actions mises en œuvre à la suite d'une variation de température doivent être documentées.

21.2.6 Numérations des particules

Les résultats de toutes numérations de particules effectuées doivent être documentés.

21.2.7 Qualification et requalification

Les résultats des procédures de qualification et de requalification doivent être conservés de manière permanente.

21.3 Transport

21.3.1 À l'extérieur de l'établissement

Un dossier doit consigner toutes les préparations cytotoxiques transportées par courrier à l'extérieur de l'établissement, soit vers un second établissement soit vers le domicile d'un patient. Les détails doivent inclure la destination, les coordonnées et l'identité de la personne réceptionnant l'objet, le contenu et les conditions de conservation du conditionnement, la date et l'heure de réception et l'identité de la personne ayant effectué le conditionnement des objets.

21.3.2 Dans l'établissement

Un dossier doit être conservé sur toutes les préparations cytotoxiques transportées. Les détails doivent comprendre la destination, le contenu du conditionnement, la date et l'heure de la délivrance et l'identité de la personne transportant les objets.

21.4 Fuites de cytotoxiques

Un journal de toutes les fuites de cytotoxiques survenant dans l'établissement doit être conservé pendant une période de 10 ans ou une autre durée définie par les exigences locales ou institutionnelles. Les informations recueillies doivent correspondre à celles de la fiche de notification de fuite ou du formulaire d'incident, indiquées dans la Section 20.4.1. Les détails doivent également être enregistrés dans le dossier d'exposition personnelle des employés ayant été impliqués dans la fuite et/ou le nettoyage.

21.5 Extravasation

Un journal des épisodes d'extravasation survenus dans l'établissement doit être renseigné pendant une durée de 10 ans ou une autre durée définie par les exigences locales ou institutionnelles (voir la Section 20.3). Les détails de l'action mise en œuvre doivent être enregistrés. La réalisation de cette tâche peut relever de la responsabilité de la pharmacie ou des infirmières.

21.6 Nettoyage

21.6.1 PSM / isolateur

Une procédure écrite doit être mise en œuvre pour le

nettoyage du PSM ou de l'isolateur. Un établissement peut décider de documenter le nettoyage quotidien de routine. Si un événement inhabituel nécessitant la fermeture de l'équipement, ou si une fuite importante survient, ce nettoyage doit être documenté.

21.6.2 Zone d'atmosphère contrôlée (ZAC)

Si des ZAC sont nettoyées par un membre de l'équipe de nettoyage de l'établissement, la date du nettoyage et les initiales/la signature de la personne ayant procédé au nettoyage doivent être enregistrées.

21.7 Statistiques de la charge de travail

Tous les établissements doivent conserver des statistiques sur la charge de travail des unités de préparation des cytotoxiques. Ces statistiques doivent refléter non seulement la quantité de produits préparés, mais également les mesures de la complexité des différents produits préparés. Ces chiffres doivent être examinés régulièrement en fonction de l'effectif du personnel et des changements de poste de travail dans la zone.

21.8 Manuel des procédures

Tous les établissements doivent développer et tenir à jour un manuel des procédures qui détaille les politiques et les procédures fixant les conditions appropriées de fabrication des agents cytotoxiques. Ce manuel doit comprendre une description de la technique aseptique, les procédures opérationnelles standards pour la reconstitution des cytotoxiques, les procédures de nettoyage, les informations sur la prise en charge des fuites, le transport des cytotoxiques et des informations sur la surveillance de la santé des collaborateurs. Il doit également contenir une description complète de tous les équipements de protection individuelle et des dispositifs de confinement spéciaux à utiliser dans la préparation des cytotoxiques. Ce manuel doit être régulièrement mis à jour et doit être à la disposition des membres du personnel à tout moment.

21.9 Fiches de données de sécurité (FDS)

Tous les établissements doivent disposer d'un ensemble de ces fiches de données de sécurité. Ils doivent s'assurer qu'elles sont à jour et qu'elles reflètent les produits utilisés dans l'établissement. Ils doivent aussi mettre à jour la liste, à chaque fois que l'inventaire des produits achetés change. Ces FDS doivent être facilement accessibles dans toutes les zones où des médicaments dangereux sont conservés ou utilisés.

Onko-Safe^{OS}

par EBEWE Pharma

La manipulation en toute sécurité des médicaments cytotoxiques



- Anti casse
- Anti fuite
- Anti contamination chimique

Protéger vos flacons d'anticancéreux, c'est aussi vous protéger.

Onko-Safe^{OS}

Elu meilleur conditionnement dans la catégorie Sécurité,
Prix Pharmapack 2008.



EBEWE Pharma France - 12 chemin du Château d'Eau 69410 Champagne-au-Mont-d'Or

www.ebewe.com - ebewefrance@ebewe.com

Tél. +33 472 520 930 - Fax +33 472 520 885

Copyright © 2008 par EBEWE Pharma France, 69410 Champagne-au-Mont-d'Or, France. Tous droits Réservés. Reproduction Interdite sans permission écrite de l'éditeur.

