

Reconstitution des cytotoxiques : Etat des lieux à l'hôpital Militaire Mohammed V Rabat.

Y.Tadlaoui¹, H.Zhar¹, F.Berdi¹, I.Zhim¹, J.Ifzouane¹, Y.Boussliman¹

1-Pôle Pharmacie de l'Hopital Militaire d'Instruction Mohammed V RABAT

Received 30 May 2021; Accepted 14 June 2021

Résumé :

La préparation des cytotoxiques est une activité de haut niveau exigeant un contrôle complet des procédés et une constante évolution du système.

La maîtrise des risques associés à cette activité suppose de créer un environnement permettant la réalisation des prestations dans le respect des exigences de qualité et de sécurité.

Une enquête a été menée à l'hôpital Militaire Mohammed V Rabat portant sur le nombre de préparations par jours, permettant de déterminer l'indice de contact cytotoxique, élément essentiel et indispensable pour la prise de décision dans le choix entre un isolateur et une hotte à flux d'air laminaire

Les résultats de notre étude révèlent un indice de contact cytotoxique supérieur à 3 d'où le choix de la reconstitution des cytotoxiques dans une unité dotée d'un isolateur à deux postes.

La reconstitution des cytotoxiques permet de garantir la qualité, la stérilité des produits, la sécurité des manipulateurs, la protection de l'environnement et de réaliser des économies non-négligeables grâce à un suivi rigoureux du stock, les pertes par péremption ou par non récupération des produits sont minimisées.

Mots clés : Cytotoxiques, isolateur, hotte, protection du personnel, préparations, indice de contact cytotoxique.

Abstract:

The preparation of cytotoxics is a high level activity requiring complete process control and constant evolution of the system.

Controlling the risks associated with this activity presupposes creating an environment allowing the performance of services in compliance with quality and safety requirements.

A survey was carried out at the Military Hospital Mohammed V, Rabat on the number of preparations per day, making it possible to determine the cytotoxic contact index, an essential and indispensable element for decision-making in the choice between an isolator and a laminar air flow hood.

The results of our study reveal a cytotoxic contact index greater than 3, hence the choice of reconstitution of cytotoxics in a unit equipped with a two-station isolator.

The reconstitution of cytotoxic ensures quality, sterility of the products, safety of the handlers, protection of the environment. It ensure also to achieve non-negligible savings through rigorous monitoring of the stock losses by expiration or no recovery of products are minimized.

Key words: Cytotoxic, isolator, hood, personnel protection, preparations, cytotoxic contact index

I. INTRODUCTION :

La préparation des cytotoxiques est une activité de haut niveau exigeant un contrôle complet des procédés et une constante évolution du système.

La maîtrise des risques associés à cette activité (risques patients, risques manipulateurs et risque environnemental) suppose de créer un environnement permettant la réalisation des prestations dans le respect des exigences de qualité et de sécurité et d'en obtenir des preuves concrètes pour :

- Les patients, soucieux de bénéficier de soins de qualité qu'ils peuvent légitimement attendre de tout professionnel de santé.
- Les services de soins, partenaires de l'équipe pharmaceutique tout au long de la prise en charge d'un patient.
- Le pharmacien, s'engage à respecter les devoirs élémentaires de tout professionnel de santé, qui sont:
 - ✓ Le respect de la confidentialité,
 - ✓ La couverture des urgences médicales,
 - ✓ La recherche constante des meilleures pratiques qui passe par une veille réglementaire et scientifique, permettant de garantir la qualité des produits et services.

- Le personnel et l'environnement : devant les risques potentiels associés aux cytotoxiques, le principe de précaution impose de prendre toutes les mesures pour minimiser autant qu'il est raisonnablement possible l'exposition à ces substances. Il faut toute fois noter qu'aucune protection n'est absolue, la contamination zéro est illusoire.

La centralisation permet de respecter les fondements de l'activité pharmaceutique fournir au bon patient, le bon médicament, à la bonne dose, au bon moment et au bon prix :

- Au bon patient : traçabilité, prescription nominative
- Le bon médicament : vérifier la nature du principe actif, la dose conforme à prescription médicale, et cela, sous la forme la plus adaptée (poche PVC, flacon verre, seringues pré remplis, cassette, ...)
- Au bon moment : minimisation du délai, couverture des urgences médicales.
- Au bon prix : pharmaco-économie, maîtrise des coûts.

Intérêt de la centralisation des cytotoxiques

Les médicaments anticancéreux exigent, de par leurs risques cytotoxiques, une sécurité maximale pour le manipulateur et l'environnement. L'index thérapeutique étroit et le risque infectieux, contraignent à respecter une grande précision dans leur préparation et imposent une qualité maximale pour le patient, le plus souvent immunodéprimé du fait de sa pathologie d'une part et de l'action neutropénisante d'un grand nombre de thérapies anticancéreuses d'autre part. [6]

La centralisation de la préparation de cytotoxiques permet de sécuriser au maximum le circuit de ces médicaments à statut particulier depuis leur prescription nominative jusqu'à leur administration au patient. Elle assure :

- **Une meilleure sécurité pour le patient** : en effet, la présence d'une unité centralisée permet de mettre en place les bonnes conditions pour l'analyse des prescriptions (suivi du dossier des patients, l'inter-cure, le bon usage du médicament), pour la préparation par la mise en œuvre d'un panel de recommandations et de protocoles d'hygiène drastiques, répondant aux exigences destinées à assurer la qualité pharmaceutique irréprochable, par le respect des bonnes pratiques de préparation et de pharmacie hospitalière.
- **La protection du personnel en terme d'exposition** : par la réalisation de la préparation dans une zone à atmosphère contrôlée, par un personnel formé, sensibilisé et qualifié et la manipulation avec les équipements de protection individuelle.
- **La maîtrise des coûts** : réaliser des économies grâce, notamment, à l'utilisation des résidus. Pour chaque spécialité, sont définies les conditions et les durées de conservation afin de permettre la réutilisation des flacons entamés, dans les conditions déterminées par le résumé des caractéristiques du produit et suivant les recommandations des références « stabilis » par exemple. Permettant, ainsi, de rationaliser la consommation des anticancéreux, produits généralement onéreux.
- **La standardisation des pratiques** : les protocoles de chimiothérapie sont référencés et utilisés au niveau de l'établissement.
- **L'optimisation de l'observance et de l'efficacité du traitement** : en participant à l'information sur les médicaments.
- **La prévention des erreurs et des iatrogénies médicamenteuses.**
- **Un gain de temps** : libérer le temps des infirmiers pour plus de temps consacré aux patients

Etat des lieux des préparations des cytotoxiques à l'Hôpital Militaires d'Instruction Mohammed V Rabat

Deux services sont essentiellement concernés par la reconstitutions des cytotoxiques : service d'hématologie-clinique et service d'oncologie médicale. La reconstitution se fait au niveau des services sous hôte à flux laminaire.

Nous avons effectué une étude sur le nombre de préparations et le calcul de l'indice de contact cytotoxique afin d'évaluer le niveau de risque de contact cytotoxique par l'indice de contact cytotoxique (ICC)

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

nR = nombre de reconstitutions réalisées par 1 même personne pendant 1 période* donnée

nA = nombre d'administrations réalisées par une 1 personne pendant la même période*

nH = nombre d'heures de travail de la personne durant la période* déterminée Période d'exposition et non de l'ensemble des activités

ICC < 1	: niveau de risque 1
1 < ICC < 3	: niveau de risque 2
ICC > 3	: niveau de risque 3

ICC < 1 préparation et administration occasionnelle	<ul style="list-style-type: none"> • Un local est réservé dans chaque service clinique utilisateur pour faire les préparations des médicaments injectables. • Le personnel infirmier porte des protections individuelles. • Les femmes enceintes ou allaitant sont exclues des préparations.
1 < ICC < 3 préparation et administration en quantités modérées	<ul style="list-style-type: none"> • La reconstitution des médicaments injectables se fait sous hotte à flux laminaire vertical de type IIB dans un local réservé de chaque service clinique utilisateur. • Le personnel infirmier porte des protections individuelles. • Les femmes enceintes ou allaitant sont exclues des préparations.
ICC > 3 préparation et administration de façon intensive et de routine	<ul style="list-style-type: none"> • La reconstitution des médicaments injectables est effectuée dans une unité de reconstitution centralisée de préparation type isolateur, située dans les locaux de la pharmacie. • Les pharmaciens et les préparateurs en pharmacie portent des protections Individuelles.

Mais, cet indice ne prend pas en compte :

- ✓ le risque lié à la substance chimique,
- ✓ la toxicité cumulative,
- ✓ le type de présentations des spécialités pharmaceutiques (lyophilisats, solutions..),
- ✓ le mode d'administration du médicament (intratubulaire, intravésicales...).

Nombre de préparations par jour pour les services : hémato-clinique et oncologie médicale et pneumologie :

Une enquête a été effectuée portant sur le nombre de préparations par jours. On parlera de cure c'est à dire un protocole de chimio qui peut compter plusieurs préparations exemple : FOLFOX, FEC, CHOP , RCHOP Selon le type de tumeurs et le stade

Les services concernés par cette enquête sont hémato-cliniques , oncologie médicale et la pneumologie

	Nombre des reconstitutions réalisées	Manipulation sous hotte
Oncologie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 14 à 15 cures / jour du lundi au jeudi ▪ 1 à 2 cures / jour le vendredi ▪ Nombre d'infirmier: 6 ▪ Organisation en deux groupes: un responsable préparation l'autre perfusion <p>ICC: 4,42</p>	Oui
Hémato-clinique	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Globalement 13 cures / jour soit ▪ Côté conventionnel: 4 cures/ jour ICC: 2,66 ▪ Côté protégé: 3 cures/ jour ICC: 2 ▪ Hôpital du jour: 6 cures /jours ICC: 4 ▪ Nombre d'infirmier: 9 répartis en groupe ▪ Un infirmier par côté responsable administration + préparation 	Oui
Pneumologie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 cures / jour ▪ Nombre d'infirmier: 6 ▪ repartis par côté ▪ ICC : 2 	Non

Il a été observé que :

- Le personnel est majoritairement féminin et jeune.
- Une insuffisance de la protection individuelle par insouciance, surcharge de travail
- La prise de conscience moyenne et variable du risque, en raison:
 - ✓ Invisibilité du risque,

- ✓ Les effets chroniques retardés,
- ✓ La contradiction entre la notion de médicament et celle de produit chimique dangereux

Il est à noter que certains risques restent méconnus surtout ceux associés à l'élimination des excréta contaminés ou des déchets et qu'il y a un vide juridique, il n'y a pas d'obligation d'attestation d'exposition, ni de suivi post-professionnel réglementaire pour les personnes exposées aux produits pharmaceutiques. Une sensibilisation du personnel (Formation, information et informatisation) s'impose.

Comparaison entre hotte à flux d'air laminaire et isolateur

Avantages

	HOTTE	ISOLATEUR
AVANTAGES	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Faible volume d'encombrement, <input type="checkbox"/> Nettoyage aisé de la hotte d'où peu de risque de contamination, <input type="checkbox"/> Confort du manipulateur à condition de respecter les procédures de travail, <input type="checkbox"/> Absence d'une barrière physique, <input type="checkbox"/> Adapté à la gestion des urgences, <input type="checkbox"/> Coût d'acquisition inférieur à l'isolateur mais investissement de l'ensemble de l'installation supérieur. 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Barrière physique, étanche entre la préparation, le manipulateur et l'environnement, Meilleure protection du personnel <input type="checkbox"/> Conservation des flacons non utilisés, <input type="checkbox"/> Emballage stérile des préparations, <input type="checkbox"/> Les préparations réalisées à l'avance peuvent être conservées dans une atmosphère stérile, <input type="checkbox"/> Pas de contrainte d'habillage, <input type="checkbox"/> Travail en discontinu possible.

Inconvénients

	HOTTE	ISOLATEUR
INCONVENIENTS	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Coût d'exploitation supérieur à celui de l'isolateur, <input type="checkbox"/> Lourdeur de l'habillage : tenue vestimentaire adaptée, masque..., <input type="checkbox"/> Absence de barrière physique entre le médicament et le manipulateur d'où respect très strict des procédures et grande rigueur dans les gestes de préparation, <input type="checkbox"/> Entretien quotidien lourd : plan de travail, sols, murs, plafonds 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Fragilité de la paroi souple ou difficulté du contrôle visuel rapide des variations de pression pour une paroi rigide, <input type="checkbox"/> Stockage ne permet pas d'effectuer de grandes séries de reconstitution, <input type="checkbox"/> Temps de stérilisation est relativement long <input type="checkbox"/> Les procédures de maintenance du matériel sont rigoureuses (préfiltres, filtres, gants, enveloppe souple, hémisphère, étanchéité, ...). <input type="checkbox"/> Nettoyage délicat, d'où risque de contamination croisée de l'isolateur par les anticancéreux, <input type="checkbox"/> Coût d'acquisition élevé

Il n'existe pas d'organisation modèle pour la centralisation, le choix entre isolateur et poste de sécurité microbiologique dépend du nombre de préparations, de l'organisation géographique, de type de patient pris en charge, de l'enveloppe budgétaire, ...[6]

La proximité des services de soins, des unités d'approvisionnement est également des critères à prendre en considération.

Selon les résultats de notre étude indice de contact cytotoxique supérieur à 3 et en tenant compte de la comparaison entre l'isolateur et la hotte à flux d'aire laminaire, il a été décidé d'opter pour un isolateur double poste.

II. CONCLUSION :

Le pharmacien hospitalier est responsable de la qualité et de la stérilité de cette préparation, indispensable au malade, de la sécurité des manipulateurs et de la protection de l'environnement. Il apporte par cette activité, un nouveau savoir-faire, valorisant et reconnu par les soignants. D'autre part, grâce à un suivi rigoureux du stock de ces médicaments onéreux, les pertes par péremption ou par non récupération des produits sont minimisées. Il réalise ainsi une économie non-négligeable.

REFERENCES :

- [1]. Centre hospitalier de Bastia, Centre hospitalier de Brignoles : Mise en place d'une unité Centralisée de préparation des Cytotoxiques sous hotte à flux Laminaire : Expérience de deux centres Hospitaliers du sud-est, Basteri m.j, Dani j, Fity s. Janvier 2002.
- [2]. « Médicaments anticancéreux. De la préparation à l'administration. Optimisation. » APHIF, EM Inter Ed., 1995.
- [3]. Arrêté du 18 décembre 1997 modifiant les Bonnes Pratiques de Fabrication.
- [4]. Arrêté du 7 septembre 1999 relatif aux modalités d'entreposage des déchets d'activité de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques.
- [5]. Arrêté du 22 juin 2001-n° 2001-BOS 2 BIS « Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière »
- [6]. Bonnes Pratiques de Préparation v 2007,
- [7]. Circulaire DPHM/DH n°678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier.
- [8]. « Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication ».Ligne directrice n°1 « fabrication des médicaments stériles ».Janvier 1992.
- [9]. <http://adiph.org/guide-cytotoxiques.pdf>; consulté le 22 mars 2012.
- [10]. http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf, consulté le 6 mars 2012
- [11]. Les médicaments cytostatiques en milieu de soins .Recommandations pour la prévention des risques professionnels.I.N.R.S. Fiche médico-technique.
- [12]. « Les postes de sécurité microbiologique ».I.N.R.S. Cahiers de notes documentaires- Hygiène et sécurité du travail n°166.1997.
- [13]. « Les postes de sécurité pour la manipulation des médicaments cytotoxiques ».I.N.R.S. Dossier médico-technique.1996.
- [14]. « Médicaments utilisés en cancérologie ».Dossier du C.N.H.I.M.4^{ème} édition.2001
- [15]. « Postes de sécurité : les évolutions technologiques».I.N.R.S. Le Moniteur Hospitalier. n°125.Avril 2000.
- [16]. Arrêté du 18 décembre 1997 modifiant les Bonnes Pratiques de Fabrication.

Y.Tadlaoui, et. al. "Reconstitution des cytotoxiques : Etat des lieux à l'hôpital Militaire Mohammed V Rabat." *IOSR Journal of Pharmacy (IOSRPHR)*, 11(05), 2021, pp. 34-38.