

INTRODUCTION .....	1
PREMIERE PARTIE: REVUE DE LA LITTERATURE	
I. La chimiothérapie cytotoxique .....	2
I.1. Mécanisme d'action des anticancéreux cytotoxiques.....	3
I.2. Effets indésirables des chimiothérapies cytotoxiques .....	7
I.2.2. Toxicités Spécifiques.....	8
<b>II Risques chimiques encourus par les manipulateurs de</b>	
<b>cytotoxiques</b> .....	9
<b>II.1. Sources d'exposition</b> .....	9
II.1.2. Exposition cutanée .....	9
II.1.3. Exposition par inhalation.....	10
II.1.4.Exposition par ingestion.....	11
II.1.5. Manipulation des excréta et des vomissures des patients.....	11
<b>II.2. Méthodes utilisées pour la mise en évidence de l'exposition professionnelle liée à la</b>	
<b>manipulation de cytotoxique</b> .....	11
II.2.1. Étude du pouvoir mutagène des urines.....	11
II.2.2. Test cytogénotoxique .....	12
II.2.3. Méthode analytique .....	13
<b>II.3. Les risques liés à la manipulation des cytotoxiques et les effets observés chez certains</b>	
<b>manipulateurs</b> .....	13
II.3.1. Toxicité immédiate.....	13
II.3.2. Toxicité retardée.....	14
II.3.2.1. Carcinogénicité et mutagénicité des anticancéreux.....	15
II.3.2.2. Effets sur la reproduction .....	16
<u>iii</u> .préparation de médicaments a l'hopital.....	18
<b>III.1. Définition de la préparation magistrale</b> .....	18

<b>III.2. Reconstitution des chimiothérapies anticancéreuses.....</b>	<b>18</b>
III.2.1. Recommandations pour la manipulation des cytotoxiques à l'hôpital	19
III.2.2. Les recommandations des Bonnes Pratiques de manipulation des médicaments anticancéreux	20
III.2.2.1. Quantification du niveau d'exposition.....	20
III.2.2.2. Les recommandations pour les locaux, les équipements et matériels de préparation	21
III.2.2.3. Les Bonnes Pratiques de reconstitution des cytotoxiques .....	23
 <b>DEUXIEME PARTIE: MATERIEL ET METHODE</b>	
I. Objectif.....	24
II.materiel d'étude.....	24
<b>II.1. Présentation du service.....</b>	<b>24</b>
II.1.1. Organigramme du service.....	24
II.1.2. Ressources matérielles.....	25
II.1.3. Les principales pathologies rencontrées dans le service.....	25
<b>II.2. Organisation du service pour la mise en œuvre de la chimiothérapie.....</b>	<b>25</b>
II.2.1. Organisation de la chimiothérapie .....	26
II.2.2. Responsable de la préparation et de l'administration des agents cytotoxiques injectables.....	26
III methode.....	26
<b>III.1. Choix du référentiel.....</b>	<b>27</b>
<b>III.2. Choix des méthodes de mesures .....</b>	<b>27</b>
III.2.1. Construction de la grille d'évaluation ou feuille de mesure.....	27
<b>III.2.2. Modalités d'évaluation .....</b>	<b>28</b>
III.2.2.1. Type et durée de l'étude.....	28
III.2.2. 2. Source d'information.....	28
III.2.2. 3. Taille de l'échantillon .....	28
<b>III.3. Recueil des données .....</b>	<b>28</b>
<b>III.4. Traitement des données.....</b>	<b>29</b>

## TROISIEME PARTIE: RESULTATS

I repartition de l'activite de reconstitution des cytotoxiques du service.....	31
<b>II</b> resultats globaux.....	32
<b>II.1. Résultats globaux de l'étude</b> .....	32
<b>II.2. Résultats globaux des items</b> .....	33
<b>II.3. Conformité des pratiques par rapport aux référentiels</b> .....	33
II.resultats detailles .....	34
<b>III.1. Asepsie de la préparation</b> .....	34
<b>III.2. Protection du personnel</b> .....	35
III.2.1. Port d'équipement de protection individuelle.....	35
III.2.2. Gestion des déchets.....	36
III.2.3. Gestes techniques.....	37
<b>III.3. Protection du patient</b> .....	39
III.3.1. Contrôle de la prescription.....	39
III.3.2. Vérification des médicaments avant la reconstitution .....	39
III.3.3. Contrôle de la préparation.....	41

## QUATRIEME PARTIE: COMMENTAIRES ET DISCUSSION

<u>I</u> .conformite globale au referentiel.....	42
<b>II</b> . cause des non-conformites.....	42
<b>II.1. Contraintes matérielles</b> .....	42
II.1.1. Insuffisance d'EPI.....	42
II.1.2. Plan de travail inadéquat .....	3
II.1.3. Matériels inadéquats.....	44
<b>II.2. Contraintes humaines</b> .....	45
II.2.1. Insuffisance de personnel .....	45
II.2.2. Insuffisance de formation du personnel.....	47

III. absence d'un pharmacien hospitalier .....	48
SUGGESTIONS .....	49
CONCLUSION.....	55
ANNEXES	
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	

## SOMMAIRE

Pages

### LISTE DES TABLEAUX

Pages

Tableau 1 : Classification des agents cytotoxiques en fonction de leur mécanisme d'action.....	5
Tableau 2 : Les effets indésirables communs aux agents cytotoxiques .....	7
Tableau 3 : Les effets indésirables spécifiques selon les molécules .....	8
Tableau 4 : Classification des cytotoxiques parmi les substances cancérigènes .....	15
Tableau 5 : Les différents niveau d'exposition aux cytotoxiques et les recommandations correspondantes.....	21
Tableau 6 : Recommandation en matière de locaux, d'équipements, de matériels selon le niveau d'exposition.....	21
Tableau 7 : Organigramme du service .....	24
Tableau 8 : Principales pathologies rencontrées dans le service.....	25
Tableau 9 : Nombre de critères correspondant à chaque item .....	29
Tableau 10 : ICC de chaque infirmier (en HDJ et en HC).....	32
Tableau 11 : Résultat globaux de l'étude.....	32
Tableau 12 : Conformité des pratiques par rapport aux référentiels .....	33
Tableau 13 : Observation des règles d'asepsie .....	34
Tableau 14 : Taux d'observation du port d'EPI.....	35
Tableau 15 : Taux d'observation de la gestion des déchets .....	36
Tableau 16 : Taux d'observation de l'application des gestes techniques .....	37
Tableau 17 : Taux d'observation du contrôle de la prescription.....	38
Tableau 18 : Taux d'observation de la vérification de médicament .....	39
Tableau 19 : Taux d'observation du contrôle de la préparation.....	40

## LISTE DES FIGURES

	Pages
Figure 1 : Aspects généraux du mode d'action des anticancéreux cytotoxiques .....	4
Figure 2 : Action des agents cytotoxiques sur le cycle cellulaire .....	6
Figure 3 : Répartition de l'activité de reconstitution du service/an .....	31
Figure 4: Résultats globaux des items.....	33

## LISTE D'ANNEXE

ANNEXE 1 : Bonnes Pratiques de reconstitution des médicaments cytotoxiques

ANNEXE 2 : Grille d'évaluation

**Rapport-Gratuit.com**

## LISTE DES ABREVIATIONS

AC	: Aberrations Chromosomiques
AND	: Acide Désoxyribonucléiques
ASHSP	: American Society of Health System Pharmacists
BPF	: Bonnes Pratiques de Fabrication
BPPH	: Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière
CAT	: Conduite À Tenir
CIRC	: Centre International de Recherche sur le Cancer
CNHIM	: Centre National Hospitalier d'Information sur les Médicaments
DAOM	: Déchets Assimilés à des Ordures Ménagères
DASRI	: Déchets de Soins à Risque Infectieux
EPI	: Equipement de Protection Individuelle
5-FU	: 5-FluoroUracile
GEU	: Grossesse Extra Utérine
HC	: Hospitalisation Complète
HDJ	: Hôpital De Jour
HFLH	: Hotte à Flux d'air Laminaire Horizontale
HFLV	: Hotte à flux d'air laminaire verticale
HJRB	: Hôpital Universitaire Joseph Raseta Befelatanana
HUJRA	: Hôpital Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavolona
ICC	: Indice de Contact Cytotoxique
MN	: MicroNucleis
6-MP	: 6-MercaptoPurine
NA	: Non Applicable
PSM	: Postes de Sécurité Microbiologiques
PUI	: Pharmacie à Usage Interne
SCE	: Echanges de Chromatides-sœur
SHA	: Solution HydroAlcoolique
ZAC	: Zone à Atmosphère Contrôlée



## INTRODUCTION

## INTRODUCTION

Le service d'oncologie de l'Hôpital Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavolona (HUIJA) Ampefiloha est l'unique centre de référence du cancer à Madagascar. Il accueille plus de 1000 patients par an. Le service a recensé 1200 patients portant de tumeurs malignes en 2009 et 1320 en 2010 (1, 2).

Parmi toutes les spécialisations de la médecine interne, l'oncologie médicale grâce à la chimiothérapie est probablement celle qui a subi les plus importants changements en pratique médicale ces 20 dernières années. En effet, la chimiothérapie a permis de guérir des tumeurs hautement malignes autrefois incurable telles que les cancers du testicule, les lymphomes et les leucémies (3). Actuellement, la chimiothérapie cytotoxique utilisée à visée curative, adjuvante, néo-adjuvante ou seulement palliative, occupe une place importante dans la prise en charge des cancers (4). Au service d'oncologie de l'HUIJA, elle constitue la principale thérapie complémentaire de la chirurgie car la radiothérapie n'est pas encore opérationnelle.

Par opposition à la chirurgie et à la radiothérapie qui sont des traitements loco-régionaux ; la chimiothérapie cytotoxique est un traitement systémique général. Cependant, les agents cytotoxiques sous forme injectable ne peuvent pas être fournis prêts à l'emploi par le fabricant car la dose doit être ajustée à la surface corporelle de chaque patient. Ainsi la préparation de ces doses, appelée « reconstitution », est réalisée au sein de l'unité de soins ou à la pharmacie de l'hôpital par un personnel qualifié. En effet, la manipulation de ces substances hautement toxiques en milieu hospitalier comporte :

- Des risques chimiques pour la personne amenée à les préparer ;
- Des risques de contamination microbiologiques pour la préparation et
- Des risques d'iatrogénie médicamenteuse pour le patient (5) (6).

Pour pallier à ces différents risques, des recommandations concernant la reconstitution des chimiothérapies cytotoxiques en milieu hospitalier ont été élaborées dans différents pays (4).

Dans ce travail, nous nous proposons d'évaluer la conformité de la préparation de chimiothérapie anticancéreuse au sein du service d'oncologie de l'HUIJA à ces recommandations, afin d'optimiser la sécurité du personnel, du patient et d'améliorer la qualité de la préparation.

Notre étude est composée de quatre parties :

- Dans la première partie, nous passerons succinctement en revue : les mécanismes d'action des agents cytotoxiques et leurs principaux effets secondaires, les différents risques encourus par leurs préparateurs et les recommandations concernant la manipulation de ces médicaments à l'hôpital.
- La deuxième partie sera consacrée à la description du matériel et méthode permettant la réalisation de l'étude.
- Dans la troisième partie, nous présenterons les résultats de notre travail.
- La discussion et les suggestions constitueront la dernière et quatrième partie.

Première partie : REVUE DE LA LITTERATURE

## I. La chimiothérapie cytotoxique

### I.1. Mécanisme d'action des anticancéreux cytotoxiques (3, 6, 7)

Les anticancéreux cytotoxiques regroupent un ensemble de médicaments aux modes d'action différents mais ils exercent tous une action létale sur les cellules malignes et saines à prolifération rapide. Cette propriété leur confère l'appellation de « cytotoxiques ».

Les agents cytotoxiques utilisés en chimiothérapie anticancéreuse interagissent avec l'ADN ou ses précurseurs en inhibant sa synthèse ou en induisant des lésions irréparables. Certains agents agissent après la phase de transcription. Ils interagissent alors avec des protéines et des enzymes impliquées dans la prolifération ou division cellulaire.

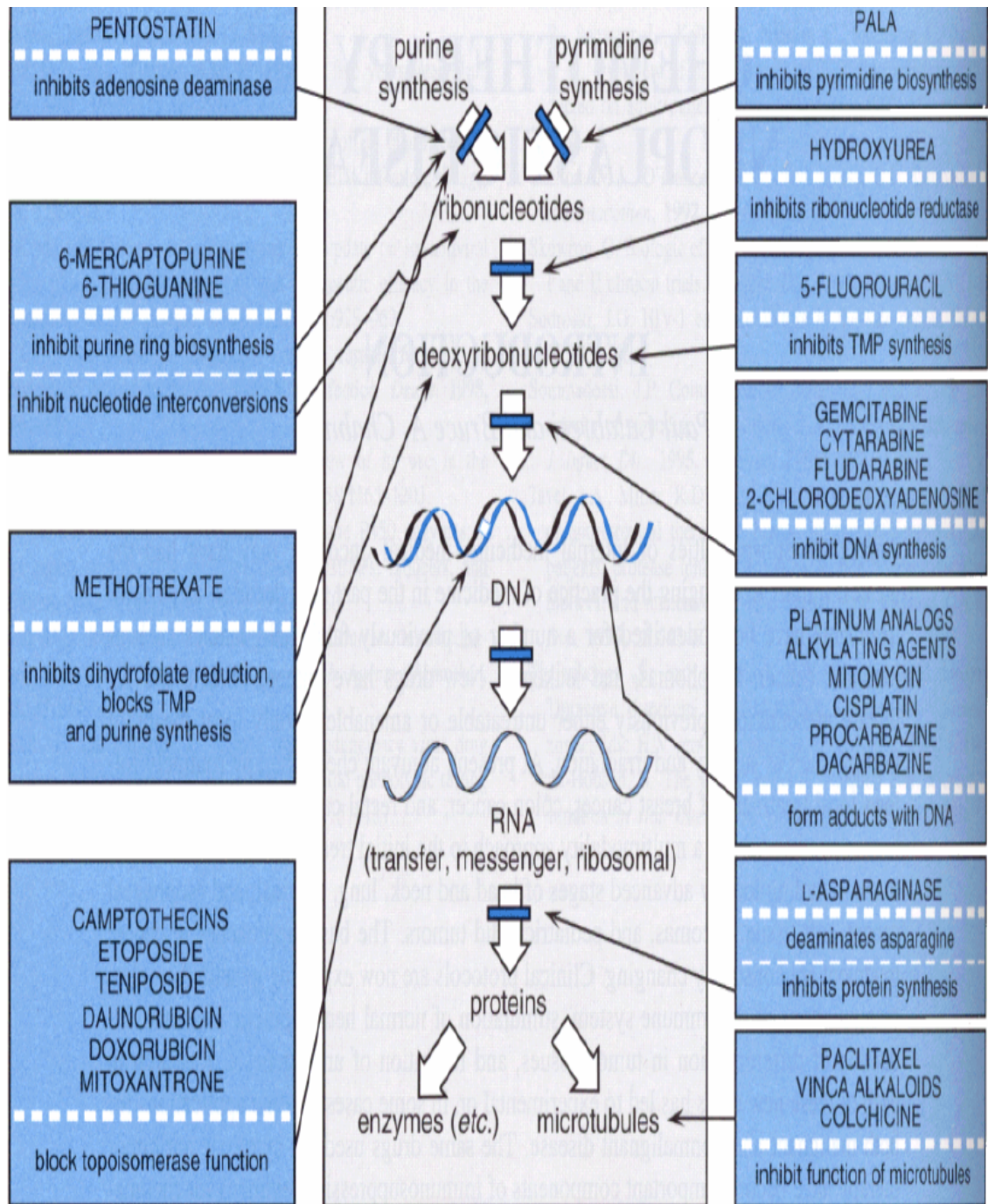


Figure IX-1. Summary of the mechanisms and sites of action of chemotherapeutic agents useful in neoplastic disease.

PALA = *N*-phosphonoacetyl-L-aspartate; TMP = thymidine monophosphate.

Source : Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutic. New York: McGraw-Hill, 2001: 1382

**Figure 1 : Aspects généraux du mode d'action des anticancéreux cytotoxiques**

Les agents cytotoxiques peuvent être ainsi classés selon leur mécanisme d'action.

**Tableau 1 : Classification des agents cytotoxiques en fonction de leur mécanisme d'action**

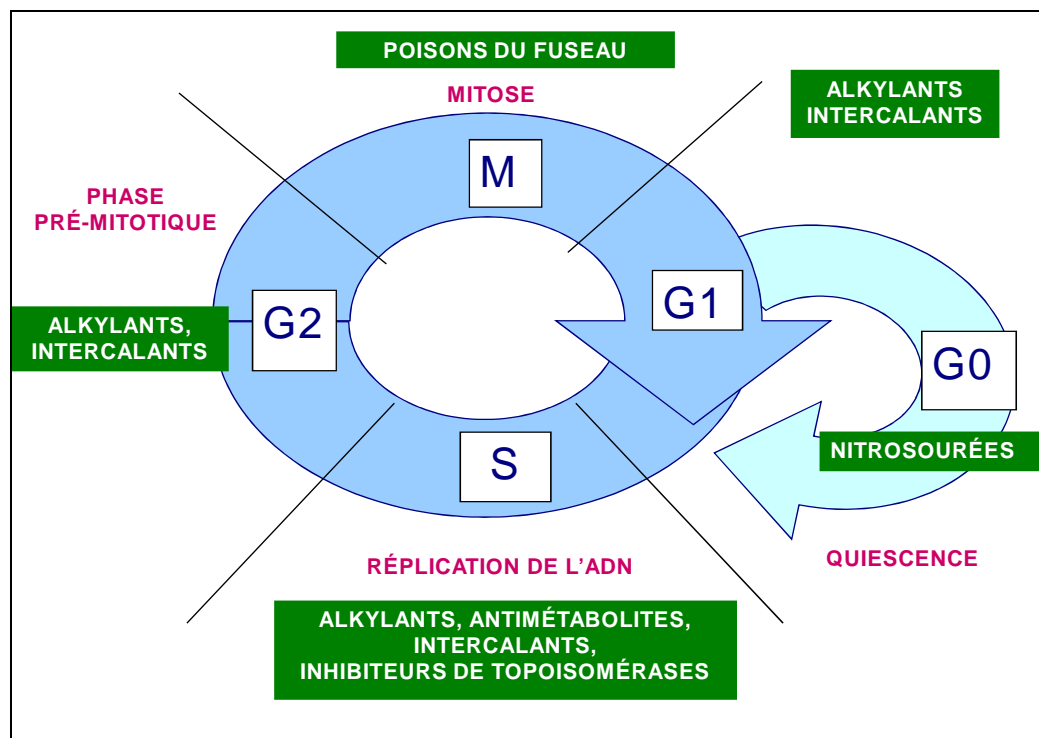
<b>Classes</b>	<b>Sous classes</b>	<b>Exemples</b>	<b>Mécanisme d'action</b>
<b>Antimétabolites</b>	Analogue purine	5-MP, fludarabine	Action au niveau de la biosynthèse de l'ADN en jouant le rôle de faux substrats d'enzymes-clés dans la synthèse des acides nucléiques
	Analogue pyrimidine	5-FU, gemcitabine,	
	Antifolate	méthotrexate	
<b>Alkylants</b>	Moutarde à l'azote	cyclophosphamide	Induction des modifications covalentes de l'ADN grâce à leurs groupes électrophiles (carbonium ou platine)
	Aziridine	mitomycine C	
	Nitrosourées	BCNU, CCNU	
	Organoplatine	cisplatine	
<b>Intercalants</b>	Inhibiteur du topoisomerase I	irinotecan, topotecan	Induction ou stabilisation des coupures de l'ADN en s'intercalant entre deux brins d'ADN.
	Inhibiteur du topoisomerase II	anthracycline, bléomycine, étoposide	
<b>Poison du fuseau</b>	Inhibiteur polymérisation de la tubuline	paclitaxel, docetaxel	Arrêt de la division cellulaire au niveau de la mitose en empêchant la formation du fuseau mitotique et le maintien du cytosquelette
	Inhibiteur dépolymérisation de la tubuline	vincristine, vinorelbine	

La liste des médicaments cités ci-dessus n'est pas exhaustive.

Les agents cytotoxiques selon leurs mécanismes d'action agissent à différentes phases du cycle cellulaire. Ainsi, on distingue :

- les médicaments cycles indépendants : ils exercent leur action cytotoxique sur les cellules en cours de prolifération ou non, par exemple, les nitrosourées.
- les médicaments cycles dépendants : ils ne sont actifs que sur les cellules en division quelle que soit la phase du cycle cellulaire (à l'exception de la phase G0). Les intercalants et certains alkylants sont cycles dépendants.
- Les médicaments phases dépendants : ils agissent sur des enzymes précises et ne sont efficaces que sur des cellules se trouvant dans une phase donnée de la division cellulaire. Ce sont les poisons du fuseau, les antimétabolites, les inhibiteurs des topoisomérases.

Les médicaments cycles indépendants et cycles dépendants ont une courbe effet-dose linéaire c'est-à-dire que la proportion de cellules tuées augmente de façon linéaire avec la dose délivrée. Par contre, l'effet des médicaments phases dépendants s'accroît de façon linéaire au début de l'administration puis au-delà d'une certaine concentration, un plateau est atteint. Ceci traduit la saturation de tous les sites enzymatiques.



**Figure 2 : Action des agents cytotoxiques sur le cycle cellulaire**



## I.2. Effets indésirables des chimiothérapies cytotoxiques (6, 7)

Les effets secondaires dus à l'administration des cytotoxiques à doses thérapeutiques chez les malades atteints de cancer sont bien connus. Du fait de leurs mécanismes d'action et de leur manque de sélectivité, certains effets indésirables sont communs à tous les agents cytotoxiques par leur effet antiprolifératif. Et selon le métabolisme des molécules, des effets indésirables plus spécifiques sont décrits.

### I.2.1. Toxicité par effet antiprolifératif

La chimiothérapie est toxique pour les tissus à prolifération rapide tels que : la moelle osseuse, la muqueuse du tube digestif, la peau, les phanères et les gonades. Ces toxicités intrinsèques plus ou moins graves selon les molécules peuvent survenir à court, moyen et long terme.

**Tableau 2 : Les effets indésirables communs aux agents cytotoxiques**

Type de toxicités	Manifestations cliniques
Toxicités médullaires	- Neutropénie
	- Thrombopénie
	- Anémie
	- Lymphopénie
Toxicités digestives	- mucites,
	- ulcérations digestives,
	- diarrhée,
	- nausées, vomissements
Toxicités sur la peau et les phanères	- alopécie
	- hyperpigmentation de la peau et des ongles
	- dermatites
Toxicité sur les gonades et la reproduction	- ulcération, nécrose
	- Chez l'homme : oligo-azoospermie, stérilité
	- Chez la femme : risque d'aménorrhée, ménopause chimio-induite
Autres	- retard de croissance chez l'enfant, réactions allergiques
	- Cancer chimio-induit (Leucémie myéloïde)

### I.2.2. Toxicités Spécifiques

Certains anticancéreux de par leur mécanisme d'action et/ou de leur métabolisme, ont une toxicité spécifique vis-à-vis d'un organe.

**Tableau 3 : Les effets indésirables spécifiques selon les molécules**

Type de toxicités	Médicaments	Manifestations cliniques
<b>Toxicité cardiaque</b>	Anthracyclines, Paclitaxel, 5-FU	troubles du rythme, insuffisance cardiaque, angor, infarctus ischémie du myocarde
<b>Toxicité pulmonaire</b>	Bléomycine, BCNU Méthotrexate	fibrose pulmonaire pneumonie interstitielle
<b>Toxicité rénale, vésicale et métabolique</b>	Sels de platine, Nitrosourées, Mitomycine C,  Méthotrexate, Cyclophosphamide, Ifosfamide	nécrose tubulaire une insuffisance rénale, une perturbation de l'équilibre hydro-électrolytique précipitation tubulaire cystite hémorragique cancer de la vessie
<b>Toxicité hépatique</b>	Méthotrexate, cytarabine	cytolyse, fibrose, cirrhose
<b>Neurotoxicité</b>	Alcaloïdes de la pervenche,	hyporéflexie, paresthésies, troubles de la sensibilité, constipation
➤ <b>périphériques</b>	Cisplatine	ototoxicité
➤ <b>centrale</b>	Méthotrexate, Cytarabine Cyclophosphamide, Ifosfamide, Alcaloïdes de la pervenche	crises d'épilepsie
<b>Toxicité pour les veines et muqueuses</b>	Anthracyclines, Alkylants, Alcaloïdes de la pervenche	altération de l'endothélium vasculaire : maladie veino-occlusive (foie) nécroses, ulcérations graves

## II. Risques chimiques encourus par les manipulateurs de cytotoxiques

Les médicaments anticancéreux présentent des toxicités intrinsèques à cause de leur action pharmacologique. Les effets indésirables chez les patients en témoignent. Les personnes chargées de leurs manipulations sont par conséquent exposées à des risques chimiques potentiellement graves.

Avant d'aborder les différents types de risques encourus par les manipulateurs de cytotoxique ainsi que certains faits relatés par les littératures, il est important de parler des diverses sources d'exposition des personnels soignants à ces drogues hautement toxiques.

### II.1. Sources d'exposition

Au cours de la reconstitution des médicaments anticancéreux, les manipulateurs peuvent être exposés à des vapeurs, des aérosols, des poudres ou des solutions. Ces différentes formes peuvent impliquer différentes voies d'absorptions possibles telles que les voies cutanée, digestive et pulmonaire (7).

#### II.1.2. Exposition cutanée

L'absorption des cytotoxiques par voie percutanée constituent la principale source de contamination du personnel infirmier et/ou des préparateurs en pharmacie et/ou des pharmaciens (8). Elle résulte d'un contact direct avec le contaminant ou d'un contact de la peau avec une surface contaminée.

En effet, les différentes surfaces du local de préparation (plan de travail, poignet de la porte, murs, sols...) sont susceptibles d'être contaminées par les agents cytotoxiques. L'insuffisance ou l'absence d'équipement et de matériels de préparation, un mauvais geste technique et entretien du local restent les principales sources de ce type de contamination environnementale. Certains anticancéreux telles que le cyclophosphamide, le 5 fluorouracile ayant une tension de vapeur très faible à la température ambiante se vaporisent, puis se déposent sur toutes les surfaces du local de préparation (9, 10).

La contamination des surfaces lors de la reconstitution des cytostatiques peut être évaluée par échantillonnage de surface en utilisant un marqueur fluorescent comme la quinine (11). Une étude couvrant 21 établissements dans lesquels les cytostatiques sont

préparés sous des postes de sécurité microbiologiques (PSM) de classe II a permis de mettre en évidence dans la plupart des cas, des contaminations par le cyclophosphamide atteignant des valeurs moyennes de  $0.13 \text{ ng/cm}^2$  sur les sols, de  $0.79 \text{ ng/cm}^2$  à proximité des PSM et de  $10 \text{ ng/cm}^2$  sur les surfaces extérieures des flacons de perfusion après leur préparation. Après l'introduction d'un dispositif de sécurité permettant la préparation des cytostatiques en milieu fermé avec un système permettant d'équilibrer la pression (Securmix®), plus aucune de ces contaminations n'a pu être observée (12).

Par ailleurs, une contamination extérieure des flacons livrés par l'industrie pharmaceutique par des agents cytotoxiques a été mise en évidence (13) (14). Ainsi leurs manipulation à main nue, favoriserait le passage des agents cytotoxiques à travers la peau.

Enfin, les divers accidents de travail notamment, la projection cutanée, oculaire, sur la blouse, des piqûres malencontreuses par une aiguille souillée constituent également des moyens de pénétration par voie cutanée direct des cytotoxiques.

### II.1.3. Exposition par inhalation

Les manipulations pouvant conduire à la formation d'aérosols solides ou liquides sont nombreuses. La reconstitution d'un lyophilisat ou la dilution d'un liquide, le retrait d'une aiguille hors d'un bouchon peuvent notamment provoquer un appel d'air et une éventuelle aérosolisation du produit. Ce phénomène d'aérosolisation apparaît d'autant plus important que si le préparateur n'adopte pas la bonne technique pour éviter la surpression, et qu'il ne dispose pas de matériels adéquats.

La mesure du taux de médicament dans l'air ambiant permet de mettre en évidence le niveau d'exposition externe aux cytostatiques du personnel infirmier et du personnel pharmaceutique. DeWerk Neal A. et coll ont relevé des quantités mesurables de 5 fluorouracile et de cyclophosphamide lors de prélèvement d'air dans le local de préparation. On a pu ainsi démontrer qu'en l'absence de mesures de protection adéquates, la préparation des cytotoxiques engendre la formation d'aérosols inhalables susceptible de contaminer le préparateur par voie respiratoire (15).

#### II.1.4. Exposition par ingestion

Les mains souillées par des cytotoxiques et qui par la suite sont portées à la bouche, l'ingestion d'aliments contaminés sont à l'origine de ce type de contamination du personnel qui manipule la chimiothérapie anticancéreuse (16).

C'est pour cela entre autres qu'il est interdit de boire, de manger, de fumer dans le local de préparation et que le lavage hygiénique des mains est préconisé après chaque reconstitution de cytotoxique.

#### II.1.5. Manipulation des excréta et des vomissures des patients

Bien que la manipulation des excréta (selles, urines,...) des patients n'est pas le sujet de cette étude, elle expose aussi le personnel infirmier et une autre catégorie de personnel (personnel d'entretien,...) à des risques chimiques. En effet, la majorité des médicaments anticancéreux sont excrétés par voie urinaire ou biliaire, ils se retrouvent alors sous forme inchangée ou sous forme de métabolites actives dans les selles ou dans les urines des patients. En outre, les médicaments administrés par voie orale peuvent se retrouver dans les vomissures consécutives à leurs prises (7).

Par conséquent, des mesures de protection de plus haut niveau (blouse à manche longue à poignet serré, masque de protection, gants...) doivent être adoptées afin de réduire le niveau d'exposition des personnels soignants.

### II.2. Méthodes utilisées pour la mise en évidence de l'exposition professionnelle liée à la manipulation de cytotoxique

Des méthodes telles que le test d'Amès, le test cytogénotoxique et la méthode analytique ont permis de démontrer l'exposition des infirmiers, des préparateurs en pharmacie et des pharmaciens aux médicaments anticancéreux. Ces techniques sont également utilisées en tant qu'examen complémentaire pour la surveillance médicale de ces personnes.

#### II.2.1. Étude du pouvoir mutagène des urines

Le test d'Amès est un test de génotoxicité. Ce test utilise des bactéries dont les caractéristiques génétiques sont parfaitement connues. La détection de mutations

génétiques induites par le passage d'un liquide biologique sur ces bactéries démontre la présence de produits toxiques dans le liquide.

Ce test d'Ames est largement utilisé pour évaluer l'exposition occupationnelle des manipulateurs de cytotoxiques en milieu hospitalier. Cette méthode tient compte de toutes les voies d'entrée de cytotoxiques dans l'organisme : respiratoire, cutanée et digestive.

Il est établi dans plusieurs études qu'il existe une relation inverse entre le degré de protection utilisé par le manipulateur et l'augmentation de l'effet mutagène de leurs urines. En 1979, Falck (17) publie dans le Lancet le premier article traitant d'une exposition professionnelle potentielle des infirmières manipulant les cytotoxiques en analysant le pouvoir mutagène de leurs urines. En effet, il est déterminé un accroissement significatif du pouvoir mutagène des urines des infirmières qui manipulent les cytotoxiques sans protection particulière.

Le test d'Ames permet également de comparer l'efficacité de différentes méthodes de protection lors de la préparation des cytostatiques. Anderson (18) détermine que le pouvoir mutagène des urines d'infirmières manipulant sous Hotte à Flux d'air Laminaire Horizontale (HFLH) est augmenté par rapport au groupe témoin ; ce qui n'est pas retrouvé pour les infirmières manipulant sous Hotte à Flux d'air Laminaire Verticale (HFLV).

### II.2.2. Test cytogénotoxique

L'étude des effets cytogénétiques des cytotoxiques permet de montrer qu'il existe un risque d'imprégnation de l'organisme chez des sujets préparant des anticancéreux sans mesures de précaution particulier.

Les effets sur l'organisme des substances génotoxiques peuvent être déterminés par l'évaluation de la fréquence des aberrations chromosomiques (CA), l'élévation du taux des échanges de chromatides-sœur (ECS) ou de micronucleis (MN) et par l'observation d'adduit d'ADN dans les lymphocytes sanguins périphériques.

Des fréquences plus élevées de CA et d'ECS dans les lymphocytes périphériques ont été détectées dans plusieurs études chez des manipulateurs des agents cytostatiques (19).

A titre d'illustration, une élévation du nombre d'ECS ainsi qu'une augmentation significative des CA ont été observés chez des sujets fortement exposés aux agents

cytotoxiques (réalisant plus de 10 préparations par semaine) (20). Quand les sujets sont moins exposés ou mieux protégés, aucune modification du nombre de SCE et de MN n'a été observée (21).

Une étude menée par Ensslin AS et coll (22) n'a pas montré de différences significatives dans le taux d'ECS entre des pharmaciens et des techniciens manipulant des cytostatiques et un groupe contrôle. Ces résultats peuvent certainement être mis en corrélation avec le fait que ces professionnels appliquaient les mesures de protection recommandées.

### II.2.3. Méthode analytique

Le dosage analytique des agents cytotoxiques ou de leurs métabolites dans les urines des infirmiers, des préparateurs en pharmacie et des pharmaciens constitue aussi une méthode d'évaluation du niveau d'exposition. Cette méthode consiste à doser des traces de cytotoxiques ou de leurs métabolites dans des fluides biologiques (principalement urines) des infirmiers ou des préparateurs en pharmacie.

En outre, le dosage de thioéthers dans les urines des infirmiers ou des préparateurs en pharmacie permet de déterminer indirectement l'exposition aux cytotoxiques. En effet, la détoxification des alkylants est réalisée notamment par la conjugaison avec du glutathion et donne la formation de thioéthers qui sont excrétés dans les urines (19).

### II.3. Les risques liés à la manipulation des cytotoxiques et les effets observés chez certains manipulateurs

Les effets indésirables des médicaments cytotoxiques chez le patient et les résultats de l'expérimentation chez l'animal, ont conduit les chercheurs et le milieu hospitalier à s'interroger sur l'impact de ces produits chez la personne chargée de leur manipulation.

Les risques chimiques (5, 7, 19) liés à la manipulation des cytotoxiques sont rapportés dans de nombreuses publications. Ils peuvent être classés en :

- Toxicité immédiate
- Toxicité retardée

Les effets toxiques observés dépendent des doses absorbées, de la durée d'exposition et varient en fonction de la nature des produits.

### II.3.1. Toxicité immédiate

Elle se manifeste par des effets locaux et/ou par des effets généraux.

Les effets locaux se présentent sous forme de réaction cutanéomuqueuse allant d'une simple rougeur cutanée à une ulcération voire une nécrose. Ces effets sont à rapprocher des phénomènes observés lors de l'extravasation des cytotoxiques administrés en intraveineuse. Quant aux troubles généraux, ils se manifestent sous forme de nausée, vomissement, céphalée, rougeur du visage, vertiges et sensation ébrieuse, rashes urticariens, dyspnées asthmatiformes.

Ces effets à court terme sont dus à une absorption de quantité non négligeable d'anticancéreux et surviennent en cas d'accident de manipulation ou en cas d'insuffisance ou d'absence de moyens de protection individuelle ou collective.

#### *Faits dans les littératures*

En 1980, LADIK et coll. (23) rapportent des troubles à type de vertige, flush du visage, impression de tête légère, chez des pharmaciens manipulant du cisplatine et de la dacarbazine. Ces troubles disparaissent avec l'amélioration des mesures de protection.

Des rashes urticariens avec nausées, vomissements, céphalées et malaises sont rapportés par Reynold et coll en 1982 chez des infirmiers manipulant l'Amsacrine. Ces symptômes débutant de 5 minutes à 3 heures après la préparation (24).

Lors d'une contamination étendue de ses habits par la carmustine, un manipulateur de cytotoxique a présenté des vomissements et des diarrhées, sans irritation cutanée locale. Cette exposition importante s'explique par le fait que cette personne n'avait pas changé d'habits après s'être essuyée la peau dans les zones touchées (25). Un travailleur qui avait préparé de la vincristine sous une hotte à flux laminaire d'air horizontal, un système qui n'est plus autorisé aujourd'hui, a souffert d'un œdème palpébral, d'une dyspnée et d'une oppression thoracique, toutefois sans atteinte des fonctions pulmonaires. Aucune conséquence tardive n'a été enregistrée (25).

### II.3.2. Toxicité retardée

La toxicité retardée ou chronique résulte d'une micro absorption des cytotoxiques, secondaire à des expositions répétées sur de longue période. Elle englobe les effets mutagènes, carcinogènes et les risques pour la reproduction (5, 7).



Les anticancéreux présentant de tels effets sont considérés par l'American Society of Health System Pharmacists (ASHP), comme des médicaments à risques « hazardous drugs » (26). Parmi ces médicaments on peut citer : bléomycine, cisplatine, cyclophosphamide, doxorubicine, 5- fluorouracile, ifosfamide, méthotrexate.

Une altération hépatique a été rencontrée chez des infirmiers qui avaient travaillé durant plusieurs années dans des unités d'oncologie. Dans deux cas, il s'agissait pour l'un d'une cirrhose avec stéatose et pour l'autre d'une atteinte portale (27).

#### II.3.2.1. Carcinogénicité et mutagénicité des anticancéreux

L'effet carcinogène et mutagène des cytotoxiques est démontré expérimentalement chez l'animal et in vitro pour la plupart des cytotoxiques. Les alkylants semblent représenter la famille des cytotoxiques la plus toxique (28).

Des cancers secondaires aux traitements par des chimiothérapies cytotoxiques ont été retrouvés (leucémies myéloïdes et cancer de la vessie).

Ainsi le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a établi une classification, de certains anticancéreux reconnus ou soupçonnés comme étant cancérigène chez l'Homme en se basant sur les données issues de l'expérimentation animale et les tumeurs secondaires chimio-induite chez les patients (28) (Tableau 1).

**Tableau 4 : Classification des cytotoxiques parmi les substances cancérigènes**

<b>Groupe 1 : produits cancérigènes pour l'homme</b>	
Chlornaphazine	
Chlorambucil	
Cyclophosphamide	
Melphalan	
Busulfan	
<b>Groupe 2: produits probablement cancérigène pour l'homme</b>	
<b>Sous groupe 2A preuve assez bien établie</b>	<b>Sous groupe 2B preuve moins bien établie</b>
Procarbazine	Dacarbazine
Carmustine	Hydrazine
Lomustine	Mitomycine C
Cisplatine	Bléomycine
Doxorubicine	Daunomycine
Thiotépa	

Il est évident que les doses utilisées chez l'animal ou lors de la chimiothérapie chez les malades sont massives par rapport à celles susceptibles d'être rencontrées chez les personnes préparant ces médicaments. Néanmoins, l'existence d'une liaison potentielle entre la manipulation des cytotoxiques et un effet cancérigène a été recherchée.

En 1992, Skov et coll (29) étudiaient le risque de leucémie chez 794 infirmières danoise manipulant des cytotoxiques. Les auteurs ne déterminent pas d'augmentation des cancers par rapport à une population non exposée. Cependant, un risque plus élevé de leucémie est discuté en raison de deux observations (un cas de maladie de Hodgkin évoluant vers une leucémie et une leucémie). Les auteurs concluent que le risque de leucémie est augmenté mais qu'il est basé sur 2 cas "spéciaux".

Hansen et Olsen (30) ont examiné la morbidité cancéreuse d'aides en pharmacie danoises qui avaient fabriqué et administré des médicaments, entre autres des cytostatiques. Les auteurs ne déterminent pas d'augmentation de la fréquence des cancers chez ces personnes. Pourtant, un risque accru a été observé pour les tumeurs cutanées et les lymphomes non hodgkiniens, toutefois, sur la base d'un petit nombre de cas.

#### II.3.2.2. Effets sur la reproduction

De nombreuses études décrivent une association entre exposition à des anticancéreux et effets sur la reproduction. Les principales toxicités pour la reproduction chez la femme sont : les risques de fausses couches, de grossesse extra utérine (GEU), d'anomalies congénitales. Les effets sur la spermatogenèse ou les fonctions testiculaires chez les manipulateurs masculins n'ont pas fait l'objet d'études particulières mais ne peuvent être écartés (7).

Voici quelques résultats d'études menées sur la question du risque encouru en cas de grossesse par les femmes manipulant des cytotoxiques.

Hemminki et coll (31) ont effectué une étude cas-témoins auprès d'infirmières qui avaient reconstitué ou administré des cytostatiques au cours de leur grossesse. Le risque de malformations fœtales était très significatif chez les infirmières qui avaient manipulé des cytotoxiques plus d'une fois par semaine, sans mesure de protection particulière. Par contre, ils n'ont pas observé d'avortement spontané.

En 1988, McDonald (32) détermine 8 cas de malformations au lieu de 4,05 statistiquement attendus parmi les enfants d'infirmières et de médecins ayant administré des chimiothérapies au cours du premier trimestre de leur grossesse. Les auteurs ne donnent pas de détail sur d'éventuelles mesures de protection. Aucun type particulier de malformation ne se dégage dans ces études.

Selevan (33) a conduit une étude cas-témoins sur 7 ans dans 17 hôpitaux finlandais. Cette étude a montré un risque statistiquement significatif d'avortements spontanés chez les infirmières exposées aux cytotoxiques durant le premier trimestre de la grossesse. Ceci est relié à la manipulation sans précaution des cytotoxiques.

Stucker (34) obtient des résultats comparables (avortement spontané) dans une étude multicentrique (4 hôpitaux français) portant sur 466 infirmières françaises (exposées/non exposées) et sur 534 grossesses.

Quant à Valanis (35), elle a trouvé les mêmes résultats chez 2976 infirmières et préparateurs en pharmacie avec un total de 7094 grossesses.

Enfin, Peelen (36) a suivi le devenir des grossesses chez des infirmières en oncologie qui manipulaient des cytotoxiques. Cette étude est réalisée pour le Ministère des Affaires Sociales et de l'Emploi hollandais. Les auteurs montrent une augmentation du risque de malformation fœtale et une augmentation du risque de poids de naissance faible des nouveaux nés pour les infirmières exposées à la manipulation des cytotoxiques.

En France, Saurel-Cubizolles (37) s'est focalisé sur la relation entre la manipulation de cytostatiques et la fréquence de grossesses extra-utérines. L'exposition aux cytotoxiques est retrouvée comme favorisant une GEU. Une hypothèse proposée par les auteurs est qu'un embryon anormal, suite à l'effet mutagène des cytotoxiques, aurait une migration affectée, augmentant de ce fait ses chances d'implantation ectopique.

Outres ces risques de malformation fœtale et d'avortement spontané, une augmentation de l'incidence des anomalies du cycle menstruel est aussi observée chez des infirmières manipulant les anticancéreux (38).

La survenue des effets indésirables des cytotoxiques chez le patient est tolérée en raison d'un avantage entre le rapport bénéfice/risque par contre, les effets toxiques encourus par le personnel soignant n'est pas acceptée. D'où l'élaboration des recommandations visant surtout à assurer la sécurité des manipulateurs de cytotoxiques et que nous

abordons ci-après. Mais auparavant, il serait justiciable de parler de ce qu'on entend par préparation hospitalière et la relation entre celle-ci et la reconstitution de cytotoxique.

### III. Préparation de médicaments à l'hôpital

La préparation de médicaments à l'hôpital répond aux besoins spécifiques de traitements médicamenteux non satisfaits par l'industrie pharmaceutique. Les traitements concernés portent sur l'absence de spécialités pharmaceutiques disponibles (médicaments orphelins) et l'absence de spécialités adaptées individuellement au patient nécessitant une adaptation de la posologie (pédiatrie, oncologie).

La réalisation des préparations à l'hôpital doit répondre aux mêmes critères de qualité (locaux, équipement, personnel, protocole de fabrication,...) définis par les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (39) que la production industrielle afin d'assurer une qualité pharmaceutique irréprochable au médicament préparé.

#### III.1. Définition de la préparation magistrale

« Tout médicament préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé » (40).

Les prescripteurs d'une préparation magistrale sont en général des spécialistes tels que les dermatologues, les oncologues.

#### III.2. Reconstitution des chimiothérapies anticancéreuses

La reconstitution des chimiothérapies anticancéreuses correspond donc à une préparation magistrale.

En tant que préparations injectables, les anticancéreux doivent avoir les qualités des préparations parentérales qui sont : la stérilité, l'apyrogénicité et la limpidité. Ils font parties de ce qu'on appelle : « préparations aseptiques » puisque leur stérilisation dans le conditionnement final est impossible (40).

Et tant que médicaments cytotoxiques, ils présentent des risques chimiques décrit dans le paragraphe II.3 pour leurs manipulateurs.

Le contrôle de la prescription par un pharmacien est très important avant la reconstitution puisque ces médicaments ont une marge thérapeutique étroite et nécessitent une adaptation de la posologie.

Par conséquent, les mesures prises doivent permettre de garantir la qualité microbiologique de la préparation jusqu'à l'administration (règles d'asepsie) ainsi que la protection du personnel et de l'environnement, et la sécurité du patient.

### III.2.1. Recommandations pour la manipulation des cytotoxiques à l'hôpital

Dès le début des années 1980, des instructions pour la manipulation des médicaments cytotoxiques ont été publiées. Si à l'origine elles sont l'initiative d'auteurs indépendants, elles tombent progressivement sous l'égide d'associations professionnelles et d'institutions gouvernementales (4). A l'heure actuelle, plusieurs pays ont déjà élaboré des recommandations concernant les mesures de protection à adopter pour la manipulation des médicaments cytotoxiques.

Aux Etats-Unis la manipulation des produits potentiellement dangereux dont les agents cytotoxiques est régie par « ASHP guidelines on handling hazardous drugs » qui est la référence en la matière pour la plupart des pays Européens. (4)

En France, la reconstitution des médicaments anticancéreux à l'hôpital repose d'une part sur les textes du Code de travail, applicable dans l'intérêt de l'hygiène et de la sécurité du travail ; et d'autre part sur les textes du Code de la santé publique : BPF et Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH), garantissant la qualité du médicament. Ces textes sont complétés par des réglementations et recommandations spécifiques émanant du ministère de la Santé et des sociétés savantes telles que les dossiers du Centre National Hospitalier d'Information sur les Médicaments (CNHIM) (4).

Les recommandations concernant la protection de la préparation et du personnel sont à peu près les mêmes quels que soient les pays. Pour notre étude nous avons choisi des recommandations françaises : les Bonnes Pratiques de manipulation des médicaments anticancéreux comme document de référence (7).

### III.2.2. Les recommandations des Bonnes Pratiques de manipulation des médicaments anticancéreux

Les Bonnes Pratiques constituent un des éléments de l'assurance de la qualité. Elles permettent de garantir la protection du personnel soignant et de préparer les médicaments, dans des conditions d'assurance – qualité.

Les Bonnes Pratiques de manipulation des médicaments anticancéreux définissent en fonction du niveau d'exposition du manipulateur, les précautions à prendre en matière de locaux, d'équipement et de protection individuelle.

#### III.2.2.1. Quantification du niveau d'exposition

Le niveau d'exposition peut être évalué grâce au calcul de l'indice de contact cytotoxique (ICC). Cet indice représente le nombre de reconstitution et d'administration d'agents cytotoxiques, effectués sur une période de travail déterminé par une même personne.

#### **Équation 1 : calcul de l'Indice de Contact Cytotoxique**

$$ICC = \frac{nR + nA}{nH}$$

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

*nA* : nombre d'administration réalisée par une même personne pendant la même période.

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

L'ICC donne tout simplement une approche plus objective du niveau d'exposition, permettant ainsi de différencier trois niveaux d'exposition qui imposent des mesures particulières.

**Tableau 5 : Les différents niveaux d'exposition aux cytotoxiques et les recommandations correspondantes**

ICC	Niveau de risque	Définition	Recommandations
<1	1	Préparation et administration occasionnelles	Respect des mesures de précaution minimale
1<ICC<3	2	Préparation et administration en quantité modérée	Centralisation de la préparation justifiée
3	3	Préparation et administration de façon intensive	Centralisation de la préparation recommandée

### III.2.2.2. Les recommandations pour les locaux, les équipements et matériels de préparation

Les Bonnes Pratiques de manipulation des médicaments anticancéreux définissent en fonction du niveau d'exposition du manipulateur, les précautions à prendre en matière de locaux, d'équipement et de protection individuelle.

**Tableau 6 : Recommandations en matière de locaux, d'EPI selon le niveau d'exposition**

Niveau I	Niveau II et III
<b>Locaux</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pièce isolée et calme</li> <li>• Facile à entretenir</li> <li>• A l'abri des courants d'air</li> <li>• Fenêtres fermées de façon étanche durant la préparation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zone à atmosphère contrôlée (ZAC)</li> </ul>
<b>Plan de travail</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Champ de soin stérile comportant une face absorbante et une face imperméable</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hotte à flux d'air laminaire verticale (HFLV) ou isolateur</li> </ul>

Niveau I	Niveau II et III
----------	------------------

### Tenue de protection individuelle

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blouse à manche longue resserrée au poignet</li> <li>• Calot recouvrant l'ensemble de la chevelure</li> <li>• Lunette de protection</li> <li>• Masque respiratoire à usage unique, de type chirurgical</li> <li>• Gants stériles à usage unique, épais (le port d'une double paire de gant est préconisé pour une meilleure protection)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veste couvrante à manche longue resserrée au poignet, col montant sur la cagoule ; pantalon dont le bas est enserré dans les bottes ; ou combinaison stérile</li> <li>• Lunette de protection</li> <li>• Masque respiratoire à usage unique, de type chirurgical</li> <li>• Gants stériles à usage unique, épais (le port d'une double paire de gant est préconisé pour une meilleure protection)</li> <li>• Surchaussure ou botte désinfectées, stérile</li> </ul> |
|---|--|

### Elimination des déchets

- Collecteur d'objets piquants ou tranchants pour recueillir les seringues, les aiguilles, les bris d'ampoule...
- Container rigide, étanche pour collecter pour les Déchets de Soins à Risque Infectieux (DASRI)
- Container pour les Déchets Assimilés à des Ordures Ménagères (DAOM)

### Matériels nécessaires à la préparation

- Seringue à usage unique, type « luer lock », de contenance variable
- Aiguille à usage unique de calibre divers
- Compresses stériles
- Prise d'air hydrophobe
- Alcool 90°



### III.2.2.3. Les Bonnes Pratiques de reconstitution des cytotoxiques

Elles sont identiques que la préparation soit centralisée ou réalisée dans l'unité de soins. Les étapes de la manipulation sont décrites dans l'ordre chronologique comme suit :

- Mettre les équipements de protection individuelle ;
- Vérifier sur la fiche de fabrication les informations relatives au patient (nom, prénom, poids, taille, surface corporelle) ; aux médicaments à préparer (nom, dose) ; à la reconstitution (nature et volume du solvant de reconstitution) ; et à l'administration (mode et durée)
- Se laver les mains ;
- Préparer le plan de travail :
  - Nettoyer et désinfecter le plan de travail
  - Recouvrir le plan de travail à l'aide d'un champ de soins stérile ayant une face absorbante et une face imperméable
  - Disposer d'un collecteur d'objets piquants ou tranchants, d'un container pour les DASRI et d'un container pour les DAOM
- Préparer les matériels de travail y compris les médicaments :
  - Mettre des gants d'examen ;
  - Vérifier : les médicaments (nom, dose, aspect et date de péremption), les solvants de reconstitution (nature, volume) ;
  - Peler et déposer de façon aseptique sur le champ de soins stérile les matériels stériles à usage unique ;
  - Désinfecter le conditionnement primaire du médicament (flacon, ampoule), du solvant de reconstitution et les déposer sur le champ de soins en respectant les règles d'asepsie.
- Se laver de façon hygiénique les mains puis mettre des gants stériles à usage unique ;
- Reconstituer le médicament en respectant les différentes techniques de manipulation des médicaments selon leurs présentations (annexe 1). L'objectif étant d'éviter la libération des aérosols médicamenteux dans l'environnement et de préserver la stérilité du médicament tout au long de sa reconstitution.

## Deuxième partie : MATERIEL ET METHODE

## I. Objectif

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la conformité de la pratique de la préparation des chimiothérapies anticancéreuses dans le service d'oncologie de l'HUJRA par rapport à un référentiel. Nous pourrions ainsi émettre des recommandations pour optimiser la sécurité du personnel, du patient et d'améliorer la qualité de la préparation.

« Un référentiel est constitué d'un ensemble d'éléments écrits sur lequel il convient de s'appuyer pour conduire une activité d'évaluation dans le cadre d'une démarche qualité. Un référentiel est établi à partir des textes réglementaires, de recommandations pour la pratique professionnelle publiées et considérées comme valides, de références bibliographiques existantes, d'avis d'experts » (41).

## II. Matériel d'étude

### II.1. Présentation du service

Cette étude a été effectuée au sein du service d'oncologie de l'HUJRA à Ampefiloha.

#### II.1.1. Organigramme du service

La prise en charge des patients atteints de cancer dans le service est assurée par des personnels médicaux et paramédicaux.

**Tableau 7 : Organigramme du service**

Personnel médical	Personnel paramédical
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 chef de service</li> <li>• 1 chef d'unité</li> <li>• 3 médecins spécialistes</li> <li>• 5 médecins assistants</li> <li>• 4 internes qualifiants</li> <li>• 2 internes en médecine générale</li> <li>• Des étudiants en médecine 6<sup>ème</sup> année</li> <li>• Des étudiants en pharmacie 5<sup>ème</sup> année</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 majors:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 pour l'oncologie médicale</li> <li>- 1 pour la radiothérapie</li> </ul> </li> <li>• 4 infirmiers:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 infirmiers de garde</li> <li>- 1 responsable de la chimiothérapie ambulatoire</li> </ul> </li> <li>• 1 aide soignant bénévole</li> <li>• 6 servants dont deux bénévoles</li> <li>• 6 manipulateurs pour la radiothérapie</li> </ul>

#### II.1.2. Ressources matérielles

Le service d'oncologie comporte deux unités :

- Une unité d'oncologie médicale : elle est dotée de 61 lits distribués dans 17 chambres qui sont réparties sur 2 étages :
  - Une chambre de 10 lits pour la pédiatrie,
  - Une chambre de 6 lits pour les hommes,
  - Une chambre de 10 lits pour les femmes,
  - Deux salles de chimiothérapie ambulatoire comportant chacune 3 et 6 lits,
  - Deux chambres de 2 lits
  - Six chambres de 3 lits
  - Quatre chambres de 1 lit réservées pour les patients nécessitant un isolement.
- Une unité de radiothérapie externe qui se trouve dans l'enceinte de l'Hôpital Joseph Raseta de Befelatanana (HJRB), à 500m de l'HUJRA. Elle comporte un appareil de cobaltothérapie qui est actuellement tombé en panne.

### II.1.3. Les principales pathologies rencontrées dans le service

**Tableau 8 : Principales pathologies rencontrées dans le service**

Chez la femme	Chez l'homme	Chez l'enfant
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer du tractus digestif</li> <li>• Leucémie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rétinoblastome</li> <li>• Ostéosarcome</li> <li>• Lymphome de Burckitt</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer du sein</li> <li>• Cancer du col de l'utérus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeur génitale</li> <li>• Tumeur du poumon</li> </ul>	

## II.2. Organisation du service pour la mise en œuvre de la chimiothérapie

### II.2.1. Organisation de la chimiothérapie

Pour assurer la prise en charge des malades sous chimiothérapie, le service fonctionne en hôpital de jour (HDJ) ouvert du lundi au vendredi de 9h à 16h (soit 7h de travail), et en Hospitalisation Complète (HC). La répartition des malades dans ces deux types de

structure dépend de la complexité du protocole de chimiothérapie, de l'état du patient, et de sa situation géographique (éloignement de son domicile).

Selon les protocoles choisis par l'équipe médicale, le traitement peut être une mono-chimiothérapie utilisant un seul médicament ou une poly-chimiothérapie (la majorité) qui associe deux ou plusieurs agents cytotoxiques. Les principaux médicaments utilisés dans le service sont : paclitaxel, ifosfamide, cisplatine, méthotrexate, 5-fluorouracile (5-FU), adriamycine, cyclophosphamide, bléomycine, étoposide, vincristine, vinblastine.

#### II.2.2. Responsable de la préparation et de l'administration des agents cytotoxiques injectables

La préparation et l'administration des agents cytotoxiques sont exécutées :

- en HDJ, par deux infirmiers. L'un est affecté spécialement pour la chimiothérapie ambulatoire et suit l'horaire de travail de cette structure. Elle est secondée par un infirmier de garde.
- en HC, par l'infirmier de garde. Ce dernier assure une garde de 24h avec un médecin.

En cas de besoin, le major peut également être amené à effectuer la préparation et l'administration de chimiothérapie.

### III. Méthode

Pour la réalisation de cette étude, nous avons appliqué la méthodologie d'un audit interne (42). Nous avons reçu l'autorisation du Directeur d'Hôpital pour effectuer l'enquête.

#### III.1. Choix du référentiel

En l'absence de référentiels nationaux et internes validés, nous avons choisi pour cette analyse un référentiel français : les Bonnes Pratiques de manipulation des médicaments anticancéreux élaborées par le CNHIM (paragraphe III.3.2.3).

### III.2. Choix des méthodes de mesures

L'enquête s'est déroulée en 2 étapes :

- La première a été d'estimer le niveau d'activité du service grâce à une question concernant le nombre moyen de préparation réalisé par les infirmiers par jour.
- La deuxième a été la construction d'une grille d'évaluation

#### III.2.1. Construction de la grille d'évaluation ou feuille de mesure

La feuille de mesure (annexe 2) à cotation binaire (0/1) a été rédigée en s'appuyant sur les Bonnes Pratiques de reconstitution des cytotoxiques. Elles ont été formulées sous forme de questions afin d'obtenir les critères à évaluer.

Un critère est : « un signe admis par le plus grand nombre permettant de porter un jugement valide sur la conformité de la pratique évaluée. Il comporte un intitulé, un ou plusieurs éléments mesurables, une valeur cible et une instruction pour la saisie des données » (41). C'est un élément qui permet de juger et de mesurer les écarts entre ce qui est fait et ce qui est souhaité.

La grille d'évaluation ou feuille de mesure comporte en tout, 47 critères ciblés sur l'asepsie, la sécurité du personnel et la sécurité du patient. Ces critères sont numérotés de 1 à 47 (code).

Pour la validation de son contenu, la grille d'évaluation a été d'abord soumise à l'encadreur qui a travaillé dans une unité de reconstitution centralisée de cytotoxiques en France ; au major (responsable de la reconstitution des cytotoxiques) et enfin au chef de service d'Oncologie.

#### III.2.2. Modalités d'évaluation

##### III.2.2.1. Type et durée de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive et prospective. Elle a duré 4 semaines du 16 mai au 11 juin 2011.

### III.2.2.2. Source d'information

Les infirmiers travaillant dans le service constituent notre source d'information. Ils sont au nombre de 4 : une en HDJ et 3 en HC.

Le major qui est aussi un infirmier a été exclu de notre étude puisqu'il ne réalisait la reconstitution des agents cytotoxiques qu'occasionnellement.

### III.2.2.3. Taille de l'échantillon

Pour chaque infirmier, nous avons rempli 20 grilles d'évaluations correspondantes à 20 préparations différentes. Nous avons ainsi recueilli 80 grilles d'évaluations soit 3760 critères.

Les observations ont été réparties sur plusieurs jours pour chaque infirmier afin d'éviter le biais relatif à notre présence d'une part et d'autre part pour bien cerner toutes les pratiques qui peuvent varier selon la présentation du médicament, le mode d'administration, ....

### III.3. Recueil des données

Une réunion d'information a été organisée avec les infirmiers avant le démarrage du recueil des données afin de leur expliquer le déroulement et l'objectif de l'étude.

Le remplissage de la grille d'évaluation a été effectué durant l'observation de la pratique des infirmiers lors de la reconstitution. L'adéquation entre le critère et la pratique a donné une cotation égale à 1 (conformité), et la note 0 est attribuée dans le cas où le critère n'est pas respecté. La valeur cible attendue pour chaque critère est de 100%. Le critère est défini comme non applicable (NA) quand le contexte ne permet pas son évaluation.

Le nombre moyen de préparation réalisé par jour par infirmier, a été obtenu à l'issue d'un entretien direct avec les 4 infirmiers.

### III.4. Traitement des données

Le traitement statistique des résultats a été réalisé sur Microsoft® Excel 2007.

Dans un premier temps, nous avons examiné le niveau d'activité du service.

À partir du nombre moyen de préparations réalisées par un infirmier en une journée :

- La répartition de l'activité entre les 2 structures (HC et HDJ) du service en une année a été obtenu grâce à l'extrapolation de ce chiffre ;
- L'ICC des infirmiers a été calculée.

Dans un second temps, nous avons traité les résultats de l'évaluation proprement dite. Tous les critères ont été regroupés en 3 items :

- L'asepsie qui concerne le respect des règles d'hygiène durant le processus de reconstitution afin de prévenir les contaminations microbiologiques de la préparation.
- La protection du personnel qui concerne les dispositifs ou techniques mises en œuvre pour éviter la contamination chimique du préparateur et de l'environnement.
- La protection du patient qui concerne les mesures adoptées pour anticiper les risques d'iatrogénie dus à des erreurs de médication au niveau des différentes étapes du circuit du médicament (prescription, dispensation, préparation, administration).

**Tableau 9 : Nombre de critères correspondant à chaque item**

Items	Nombre de critères	codes
Asepsie de la préparation	12	6, 16, 17, <b>18</b> , 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 35
Protection du personnel	17	1, 2, 3, 4, 5, <b>18</b> , 19, 20, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 44, 45, 46,
Protection du patient	18	7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 22, 23, 24, 39, 40, 41, 42, 43

Il est à souligner que le critère 18 concerne en même temps l'asepsie et la protection du personnel. Des codes couleurs ont été utilisés dans les grilles d'évaluation (annexe 2) afin de différencier les critères correspondant à ces 3 items.



La somme des points obtenus dans chaque item (cotation égale à 1) convertie en pourcentage (% Observation) nous a permis d'avoir les résultats concernant la conformité des pratiques par rapport au référentiel. Puis, nous avons détaillé les résultats de chaque item.

## Troisième partie : RESULTATS

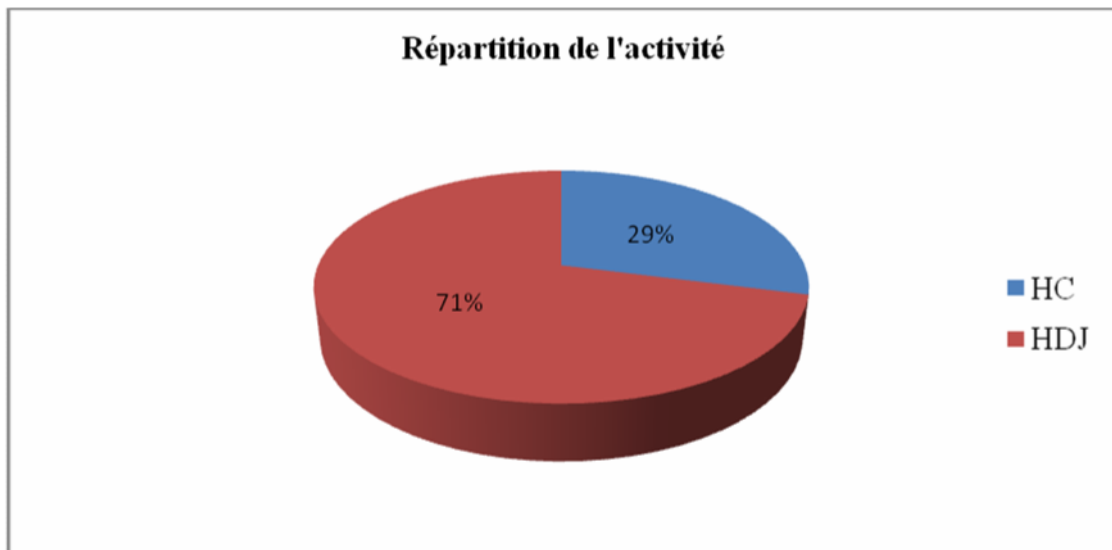
## RESULTATS

### I. Répartition de l'activité de reconstitution des cytotoxiques du service

Tous les infirmiers ont répondu à la question relative au nombre moyen de préparation réalisé par jour :

- Les 2 infirmiers s'occupant de la chimiothérapie ambulatoire (HDJ) effectuaient en moyenne 22 préparations en 7h de travail par jour.
- En HC, l'infirmier de garde réalisait en moyenne 06 préparations par 24h. Nous rappelons que les manipulateurs sont au nombre de 3 et ils se relayaient toutes les 24h.

Par conséquent, le service réalise environ 7470 préparations par an dont 2190 en HC et 5280 en HDJ. La répartition de l'activité entre ces 2 structures est présentée dans la figure ci-dessous.



**Figure 3 : Répartition de l'activité de reconstitution du service/an**

A partir de ce premier résultat (nombre moyen de préparation réalisé par jour), nous avons pu calculer un ICC (formule p.20) pour chaque infirmier travaillant en HDJ ou en HC.

**Tableau 10 : ICC de chaque infirmier (en HDJ et en HC)**

	<b>HC</b>	<b>HDJ</b>
	<b>Infirmier de garde</b>	<b>Infirmier du jour</b>
nR	6	22
nA	6	22
nH	24	7
<b>ICC</b>	<b>1.50</b>	<b>3.14</b>

## II. Résultats globaux

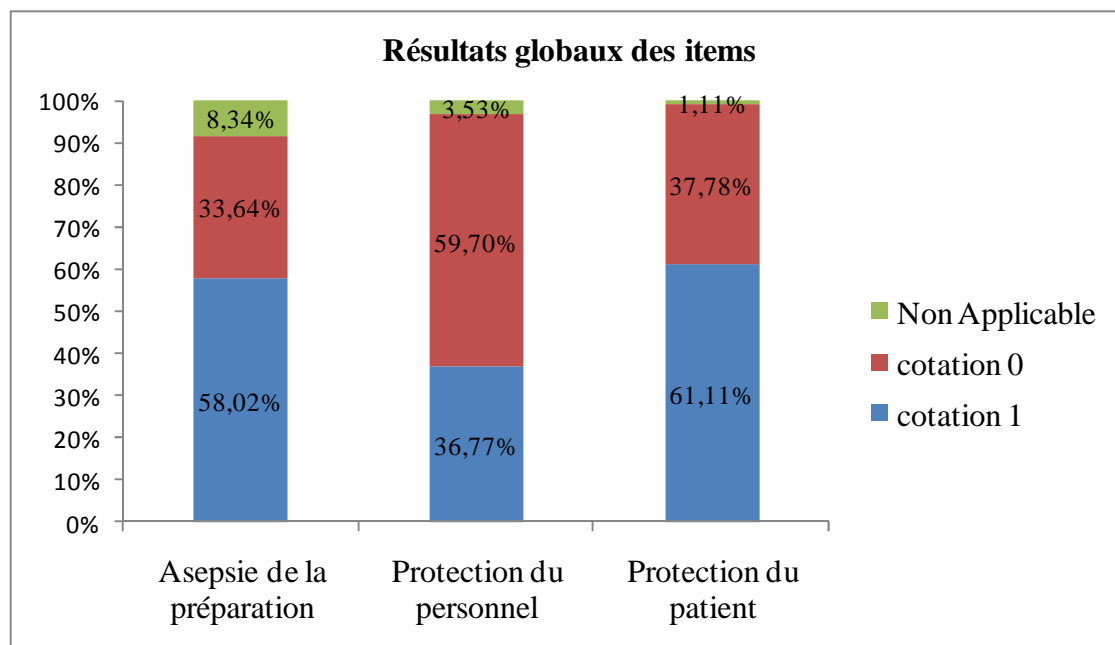
### II.1. Résultats globaux de l'étude

80 grilles d'évaluations ont été remplies soit 3760 critères.

**Tableau 8 : Résultat globaux de l'étude**

<b>Cotation</b>	<b>Réponses (%)</b>
1	43,14
0	39,84
Non applicable	17,02
<b>Total</b>	<b>100</b>

## II.2. Résultats globaux des items

**Figure 4:** Résultats globaux des items

## II.3. Conformité des pratiques par rapport aux référentiels

**Tableau 9 : Conformité des pratiques par rapport aux référentiels**

Chapitres	% Observation	Valeur attendue
Asepsie de la préparation	58,02%	100%
Protection du personnel	36,77%	100%
Protection du patient	61,11%	100%

## III. Résultats détaillés

## III.1. Asepsie de la préparation

**Tableau 10 : Observation des règles d'asepsie**

Code	Critères	Pourcentage d'observation (%)	Valeur attendue (%)
6	Retrait des bijoux	100,00	100
16	Lavage antiseptique des mains avant la préparation du plan de travail	68,75	100
17	Nettoyage et désinfection du plan de travail	NA	
18	Pose d'un champ de soin stérile avec une face imperméable sur le plan de travail de façon aseptique	53,75	100
25	Décontamination des matériels non stériles (conditionnement primaire du médicament, du solvant)	0,00	100
26	Transfert des matériels décontaminés de façon aseptique sur le champ de soins stérile	0,00	100
27	Pelage et dépôt des matériels à usage unique de façon aseptique sur le champ de soin stérile	93,75	100
28	La préparation est réalisée de façon extemporanée	100,00	100
29	Lavage antiseptiques des mains avant la mise en place de gants stériles	0,00	100
30	Port des gants stériles durant l'opération de reconstitution	100,00	100
31	Désinfection de la pointe de l'ampoule, du site d'injection de la poche et/ou flacon de perfusion, des bouchons après enlèvement de la cupule du flacon de médicament	80,00	100
35	Prélèvement de façon aseptique du médicament	100,00	100

## III.2. Protection du personnel

## III.2.1. Port d'équipement de protection individuelle (EPI)

**Tableau 11 : Taux d'observation du port d'EPI**

<b>Code</b>	<b>Critères</b>	<b>Taux d'observation (%)</b>	<b>Valeur attendue (%)</b>
1	Port de calot ou charlotte recouvrant toute la chevelure	25,00	100
2	Port de lunette de protection	0,00	100
3	Port de masque de protection chirurgicale	40,00	100
4	Port de blouse à manche longue	43,75	100
5	Port de sur-chaussures ou sabots propre	0,00	100
20	Port des gants d'examen lors de la préparation des matériels	NA	

## III.2.2. Gestion des déchets

**Tableau 12 : Taux d'observation de la gestion des déchets**

Code	Critères	Taux d'observation (%)	Valeur attendue (%)
19	Mise en place des containers de déchets (collecteur d'objet tranchant, containers pour les DASRI, containers pour les DAOM) à proximité de la zone de préparation	NA	
44	Tri et élimination des déchets de chimiothérapie dans les poubelles (collecteur d'objet tranchant, containers pour les DASRI, containers pour les DAOM)	NA	



## III.2.3. Gestes techniques

**Tableau 13 : Taux d'observation de l'application des gestes techniques**

<b>Code</b>	<b>Critères</b>	<b>Taux d'observation (%)</b>	<b>Valeur attendue (%)</b>
32	Transférer lentement le solvant le long des parois du flacon contenant le médicament	75,00	100
33	Entourer le col du flacon et l'aiguille d'une compresse stérile durant ce transfert	0,00	100
34	Agiter l'ensemble flacon - compresse - seringue de façon à dissoudre totalement le lyophilisat ou la poudre ou de façon à homogénéiser le mélange	0,00	100
36	Entourer l'aiguille et le bouchon du flacon de médicament d'une compresse stérile durant ce prélèvement	0,00	100
37	Pour l'ajustement de la dose, rejeter l'excès du liquide dans une compresse stérile pliée, maintenue à l'extrémité de l'aiguille	0,00	100
38	Transvaser le contenu de la seringue en ayant soins d'entourer l'aiguille et le bouchon d'une compresse stérile pendant toute la durée de l'opération et lors du retrait de l'aiguille	0,00	100

## III.3. Protection du patient

## III.3.1. Contrôle de la prescription

**Tableau 14 : Taux d'observation du contrôle de la prescription**

<b>Code</b>	<b>Critères</b>	<b>Taux d'observation (%)</b>	<b>Valeur attendue (%)</b>
7	Vérification du nom et prénom du patient	100	100
8	Vérification du poids et de la taille du patient	100	100
9	Vérification de la surface corporelle du patient	0,00	100
10	Vérification du nom du médicament prescrit	100	100
11	Vérification de la dose du médicament prescrit	100	100
12	Vérification du mode d'administration du médicament	NA	
13	Vérification de la durée d'administration du médicament	NA	
14	Vérification de la nature du solvant	100	100
15	Vérification du volume du solvant	100	100

## III.3.2. Vérification des médicaments avant la reconstitution

**Tableau 15 : Taux d'observation de la vérification de médicament**

<b>Code</b>	<b>Critères</b>	<b>Taux d'observation (%)</b>	<b>Valeur attendue (%)</b>
21	Vérification du nom de médicament	100	100
22	Vérification de la dose de médicament	100	100
23	Vérification de l'aspect du médicament	100	100
24	Vérification de la date de péremption du médicament	0,00	100

## III.3.3. Contrôle de la préparation

**Tableau 16 : Taux d'observation du contrôle de la préparation**

<b>Code</b>	<b>Critères</b>	<b>Taux d'observation (%)</b>	<b>Valeur attendue (%)</b>
39	Existence d'un double contrôle de la préparation	NA	
40	Vérification du volume du médicament prélevé	100	100
41	Vérification volume final de la préparation	0,00	100
42	Vérification de limpidité de la préparation	100	100
43	Une étiquette comportant : le nom du patient, le nom et dose/concentration du médicament, la date et heure de la préparation, la durée de l'administration) est collée sur le flacon de perfusion	NA	

## Quatrième partie : COMMENTAIRES ET DISCUSSION

## COMMENTAIRES ET DISCUSSION

### I. Conformité globale au référentiel

Dans cette présente étude, nous avons évalué la conformité de la préparation des chimiothérapies cytotoxiques au service d'oncologie de l'HJRA par rapport aux recommandations des Bonnes Pratiques de reconstitution des médicaments anticancéreux. Certes, c'est un référentiel français mais son utilisation a permis d'améliorer et de sécuriser la manipulation des substances cytotoxiques. Mais, nous avons tenu compte du contexte Malgache lors du choix des critères composant la grille d'évaluation.

Les résultats globaux concernant la conformité de la pratique par rapport au référentiel (tableau 11) ont montré que la valeur cible attendue (100%) n'a pas été atteinte pour les 3 items retenus : asepsie de la préparation (58,02%), protection du personnel (36,77%) et protection du patient (61,11%).

Le risque (principalement chimique) pour le personnel soignant a été le plus important puisque le pourcentage d'observation du respect de la protection du personnel est largement en dessous de la moyenne (36,77%) pour une valeur cible de 100%.

### II. Cause des non-conformités

#### II.1. Contraintes matérielles

Elles constituent un grand handicap et influent négativement sur la qualité microbiologique de la préparation et sur la sécurité du personnel. Ces contraintes se résument par les points suivants :

##### II.1.1. Insuffisance d'EPI

Le calot (25%), le masque de protection chirurgicale (40%) et la blouse à manche longue (43,75%) représentaient l'essentiel de l'EPI. Or, Demeo MP et all (43) ne déterminaient pas d'augmentation du pouvoir mutagène des urines pour les infirmières qui réalisent la reconstitution des cytotoxiques avec des protections (gants, masque, manchettes...), alors que chez les aides soignantes travaillant sans protection, il détecte une augmentation significative de la mutagénicité des urines par rapport au groupe témoin.

Le port de ces tenues n'était pas systématique pour des raisons pécuniaires. En effet, ces équipements sont à la charge des infirmiers et la plupart sont à usage unique. Les équipements octroyés par l'hôpital restaient insuffisants tandis que ceux issus des donateurs (laboratoires pharmaceutiques, organisme non gouvernementale, ...) sont inadaptés à la situation (par exemple des blouses à manche courtes).

Il n'y avait aucun port des gants d'examen pendant la préparation des matériels et des médicaments car ils n'étaient pas inscrits sur la liste des matériels à acheter (NA). Or, la présence des traces de médicament sur les flacons des médicaments fournis par le fabricant a été démontré (13, 14).

### II.1.2. Plan de travail inadéquat

Dans tous les locaux de préparation (chambres du patient), il n'a pas été observé de plan de travail répondant aux normes édictées par les Bonnes Pratiques de manipulation des cytotoxiques : lisse, imperméable, sans fissure et facile à entretenir (7). Par conséquent, les critères 17 et 45 ont été classés non applicables.

Toutes les préparations sont réalisées dans la chambre du patient : sur son lit ou sur une table.

L'activité de chimiothérapie dans le service après calcul de l'ICC a montré un niveau d'exposition supérieur à 1 pour les deux structures, HDJ et HC. Il est recommandé dans ce cas, la reconstitution centralisée des agents cytotoxiques (5, 7) dans une ZAC avec HFLV ou isolateur (44, 45). Le statut du service (centre de référence de cancer à Madagascar) ne fait que renforcer cette recommandation.

La centralisation de la préparation présente plusieurs intérêts : sécurité des manipulateurs, sécurité du patient, qualité de la préparation et économie de médicament.

Des études (45, 47) ont rapporté ces avantages qui sont:

- assurance de la protection du manipulateur et de la conservation du médicament,
- réduction des stocks de produits toxiques dans les services de soins,
- limitation des erreurs de dosage par l'analyse pharmaceutique de la prescription,
- gain de temps pour le personnel soignant qui dispose d'une présentation prête à l'emploi,
- économie de médicament par l'optimisation de l'utilisation des spécialités et par l'amélioration des conditions de conservations,

- meilleur intégration du pharmacien dans l'équipe médicale et donc contribution plus importante des sciences pharmaceutiques dans la qualité de la thérapeutique anticancéreuse.

### II.1.3. Matériels inadéquats

- Champ de soins stérile

Le champ de soins permet de maintenir la stérilité de la préparation et d'éviter la contamination du plan de travail par sa face imperméable qui représente une source d'exposition chimique pour le personnel soignant. Il n'a été utilisé que dans 53,75% des cas. Faute de moyen, la plupart des patients ne pouvait pas s'en procurer. En effet, le champ de soins reste couteux (10 000Ariary) par rapport aux autres matériels de préparation notamment les seringues dont le prix se situe entre 300 et 700Ariary. Et si la cure dure 2 ou 3 jours (cas très fréquent en HDJ), le malade doit acheter 3 champs de soins puisqu'ils sont à usage unique. Face à ce contexte, le service recommande aux patients démunis d'emmener à la place de ce champ de soins stérile des serviettes de douche lavées et repassées (moyen de décontamination). Cette alternative présenterait des inconvénients :

- la serviette pourrait libérer des fibres et des particules susceptibles de contaminer la préparation (contamination particulaire). Toutefois la vérification de la limpidité de la solution a été systématique (100%).
- elle est dépourvue d'une face imperméable pour absorber d'éventuelles fuites de produit. Ce qui entrainerait une contamination du plan de travail (le lit du patient en général) source secondaire de contact cutané pour le personnel soignant y compris les médecins, le patient et sa famille.
- elle sera emmenée par le malade ou sa famille à la maison et mélangée avec d'autres linges pour la lessive. D'où un risque de disséminer des produits cytotoxiques dans l'environnement.

Il faut se rappeler que le traitement par la chimiothérapie est une succession de plusieurs cures et la toxicité chronique des cytotoxiques décrite dans le paragraphe II.3.2 résulte d'une micro absorption due à des expositions répétées sur de longue période.



- Containers de déchets

L'absence des containers des déchets (collecteur d'objet tranchant, containers pour les DASRI, containers pour les DAOM) dans les locaux de préparations au moment de la reconstitution est à déplorer. Les critères 19 et 44 restaient non applicables.

En HDJ, les flacons de cytotoxiques entamés et dont la plupart contient encore de médicament ont été placés sur un plateau dépourvu de couvercle. Quant aux autres types de déchets, ils sont collectés dans un seau ou dans un carton. En HC, tous les produits ayant servis à la reconstitution sont collectés dans un sac plastique fourni par le patient. De temps à autre, la famille du malade emportait leurs déchets de chimiothérapie chez eux avec toujours ce risque de contamination de l'environnement. Par manque d'information, elle ne faisait pas la différence entre les autres médicaments et les cytotoxiques.

Les Bonnes Pratiques de manipulation des médicaments cytotoxiques recommandent le tri des déchets selon leurs types (objet tranchant, DASRI, DAOM) et leurs éliminations dans des containers étanches, rigides et fermés (7). Elles préconisent également leurs incinérations dans des fours à une température supérieure ou égale à 1200°Celsius. L'objectif étant d'éviter la pollution de l'environnement hospitalier par des produits toxiques.

## II.2. Contraintes humaines

### II.2.1. Insuffisance de personnel

Nombreuses dysfonctions sont liées au déficit de l'effectif du personnel infirmier. Voici quelques anomalies résultant de cette insuffisance de personnel :

- Aucun infirmier n'effectuait un lavage des mains avant la mise en place des gants stériles (critère 29) à cause de leur charge de travail trop important (% observation égale à 0). En effet, pour un lavage simple des mains, il faudrait au moins trente secondes et l'infirmier de garde devrait se déplacer dans une autre salle (salle de soin ou bureau des agents d'entretien) où il y a un point d'eau correctement équipé (avec du savon et des essuies mains). Or, c'est un critère très important dans la prévention des risques de biocontamination de la préparation notamment, si l'infirmier ne respecte pas les modes opératoires pour enfiler les gants stériles de façon aseptique.

- Le transfert lent du solvant le long du flacon de médicament (critère 32) n'a été observé que dans 75% des cas alors qu'il devrait être systématique (tableau 16). Le non respect de cette technique entrainerait la formation et la libération d'aérosols médicamenteux dans l'environnement de travail source de contamination par inhalation (10).
- Il n'existait pas du système de double contrôle de la préparation qui est pourtant crucial pour la protection du patient vis-à-vis des risques d'iatrogénie médicamenteux.

En HDJ la situation était la suivante : une activité quotidienne de 22 préparations (tableau 9) et un fonctionnement de cinq jours sur sept, soit une activité annuelle de 5280 préparations avec pour ce faire un infirmier. A noter que le travail de celle-ci ne se limitait pas à la reconstitution des cytotoxiques, il doit aussi s'occuper de leurs administrations. Le travail routinier et répétitif peut engendrer la fatigue et la perte de vigilance. Ceci, cumulé à une confiance acquise au fil du temps, pourrait inciter le préparateur à négliger certaines contraintes inhérentes à la manipulation des cytotoxiques. C'est pour cette raison que les BPPH interdisent l'affectation permanente d'une personne au poste de préparateur de chimiothérapie (40).

En HC, l'infirmier de garde assurait la prise en charge d'une quarantaine de patients répartis dans plusieurs chambres sur 2 étages. Outre les soins infirmiers, il est aussi chargé de la préparation et de l'administration des chimiothérapies aux patients hospitalisés.

#### II.2.2. Insuffisance de formation du personnel

L'ensemble flacon de médicament-aiguille-seringue ne doit pas être désolidarisé quand on procède à l'agitation du mélange solvant- médicament (critère 34). Et le bouchon du flacon doit être systématiquement entouré d'une compresse stérile, que ce soit lors du prélèvement de médicament, sa mise en solution, ou lors d'ajustement de la dose à administrer (critères 33, 36, 37, 38). Ceux-ci auront pour but d'éviter la dissémination des aérosols médicamenteux dans l'atmosphère ambiante et la contamination du plan de travail par des gouttelettes de médicament. Sessink PJ et coll ont mesuré le taux de

méthotrexate présent dans l'air ambiant et dans les urines de professionnels manipulant ce produit. Les résultats étaient positifs pour les deux mesures (48).

L'application de ces gestes techniques n'a été observée dans aucun cas (tableau 15). Ceci est en grande partie à l'origine de la baisse du pourcentage d'observation de la protection du personnel (% observation égale à 36,77). Ces résultats traduisent une insuffisance de formation ou d'une dérive de la pratique du personnel infirmier. En effet, aucune évaluation périodique de la pratique n'est organisée dans le service.

Le service a dispensé des formations continues aux infirmiers mais pour ces derniers les thèmes abordés étaient trop théorique et ne correspondaient pas à leurs besoins (soins infirmiers, pratique de la reconstitution des chimiothérapies cytotoxiques). Un début de formation dans ce sens a été réalisé.

En France, les étudiants en pharmacie effectuant un stage dans un service d'oncologie ou à la Pharmacie à Usage Interne (PUI) de l'hôpital, plus précisément à l'unité de pharmacotechnie, sont chargés :

- De l'information des préparateurs en pharmacie et/ou des infirmiers assurant la préparation des médicaments
- De la rédaction des protocoles de travail, des procédures et des modes opératoires concernant une activité définie.

La formation des infirmiers amenés à manipuler les chimiothérapies cytotoxiques est régie par des décrets ministériels (49, 50). De plus, ce pays dispose des Bonnes Pratiques de manipulation des médicaments anticancéreux qui précisent et donnent des détails sur les modules d'enseignement devant être prodigués aux infirmiers appelés à manipuler des agents cytotoxiques.

A Madagascar, on note un vide juridique et réglementaire concernant ce sujet. L'insuffisance d'information et de sensibilisation de ce personnel quant aux risques qu'il encourt sont à l'origine de pratiques à risque.

### III. Absence d'un pharmacien hospitalier

Le rôle du pharmacien hospitalier est clairement défini. En effet, « il doit assurer la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments et des dispositifs médicaux.... mener ou participer à toute action d'information sur ces produits pharmaceutiques, mener ou participer à toute action susceptible de concourir à la qualité et à la sécurité des traitements dans le domaine relevant de la compétence pharmaceutique » (51). La reconstitution des médicaments anticancéreux étant une préparation magistrale, elle devrait être sous la responsabilité d'un pharmacien. Celui-ci sera chargé entre autre :

- De la validation de la prescription : élément important pour la prévention des risques d'iatrogénie médicamenteuse. D'autant plus que les médicaments anticancéreux sont à marge thérapeutique étroite et que les protocoles de chimiothérapies sont très complexes.
- De la mise en place d'un système d'assurance qualité permettant d'harmoniser la pratique de la reconstitution des médicaments cytotoxiques (recueil des protocoles, mise en place de référentiel interne issu de travaux de groupe avec tous les acteurs concernés, formation...)
- De la rationalisation de la consommation des médicaments cytotoxiques permettant une économie pour le patient que ce soit en termes de médicaments mais aussi des matériels et EPI

Les médicaments anticancéreux ont une marge thérapeutique faible et une toxicité propre très élevée. Les conséquences d'une erreur médicamenteuse peuvent s'avérer catastrophique (52, 53). Au service d'oncologie de l'HUJRA, toutes les ordonnances de chimiothérapie passaient par le major (une infirmière), ceci afin de programmer la cure. Avant d'effectuer la transcription de l'ordonnance, elle vérifiait certaines informations (identité du prescripteur ; le nom - prénom, l'âge et le sexe du patient ; le numéro de la cure ; le nom et la dose de chaque médicament ; le solvant de dilution).

Avant la préparation, les infirmiers vérifiaient l'identité du patient (nom-prénom, poids et taille) ; le médicament (nom et dose) ; le solvant de dilution (nature et volume). Le pourcentage d'observation a été de 100% pour ces critères (tableau 17). Il en est de même pour :

- le contrôle du nom, de la dose du médicament inscrit sur son conditionnement primaire (tableau 18),
- le contrôle de la limpidité, du volume de médicament prélevé (tableau 19).

Cette organisation bien qu'elle ne soit pas formalisée sous forme de procédures écrites permettrait de limiter certaines erreurs de prescription qui revêtent plusieurs aspects (erreur de protocole, confusion de médicament, erreur de calcul sur les doses prescrites, redondance thérapeutique,...) (54).

Le calcul de la surface corporelle du patient n'a pas fait l'objet de contrôle (% d'observation égale à 0,00%). Une étude a analysé les différentes erreurs de prescription des chimiothérapies injectables. Elle a montré que 13,7% de ces erreurs sont dues à des erreurs dans le calcul de la surface corporelle. Or celles-ci sont classées en « erreur grave ou potentiellement fatal » selon les classifications de Lesar et all (55).

Certains auteurs dont RJ Ignoffo (56) préconise que la surface corporelle du patient et la dose des médicaments soient calculés par deux personnes (le médecin prescripteur et le pharmacien) de manière indépendante. Dans le cas où la présence d'un pharmacien faisait défaut, il préconise au service d'oncologie de confier le deuxième calcul à un autre médecin ou à un infirmier.

La sécurité du patient se résume à la phrase suivante : recevoir le bon médicament à la bonne dose, à la bonne voie d'administration et au bon moment. Aussi l'identification la préparation devrait être identifiée au nom du patient (critère 43). Celle-ci a été non applicable du fait du manque de matériel (absence de papier autocollant).

## SUGGESTIONS

Cette étude a pour but d'optimiser la sécurité du personnel, la sécurité du patient et d'améliorer la qualité de la préparation. Aussi, après avoir relaté les différents facteurs explicatifs de la non-conformité de la pratique de la reconstitution des chimiothérapies dans le service d'oncologie de l'HUJRA, nous formulons les propositions suivantes :

### **A l'endroit des ministères de tutelles et à l'endroit de l'établissement hospitalier**

- Renforcer l'effectif du personnel infirmier

Il y eu un effort du Ministère de la Santé et du Planning familiale et de la Direction pour doter le service d'oncologie de plus de personnels que les autres services mais c'est encore très insuffisant. Par ce travail, nous mettons en valeur les dangers particuliers liés à la manipulation des cytotoxiques et l'impact du déficit de personnel afin d'inciter les autorités à prendre les mesures nécessaires.

De plus, l'augmentation de l'effectif des infirmiers permettrait l'organisation d'une rotation du personnel.

- Recrutement de pharmaciens hospitaliers

Les Ministère de tutelles ont ouvert 12 postes de pharmaciens hospitaliers pour les étudiants sortant du département Pharmacie de la faculté de médecine de l'Université d'Antananarivo. Au moins 2 pharmaciens devraient être affectés à l'hôpital HUJRA dont un se spécialiserait dans les préparations hospitalières notamment la reconstitution des cytotoxiques.

- Elaborer des textes règlementaires

Les Bonnes Pratiques de reconstitution des médicaments anticancéreux au plan national devraient être élaborées.

Un texte règlementaire concernant la surveillance médicale du personnel devrait être rédigé au vu des publications décrites qui concernent les différents risques encourus par les infirmiers. L'hôpital devrait dès maintenant faire bénéficier les infirmiers travaillant au service d'oncologie d'un suivi médical particulier.

- Allocation de matériel et équipements adéquats

Le budget alloué au service d'oncologie est juste pour l'achat des médicaments. Il faudrait considérer aussi les besoins en matière de matériels et d'équipements :

- la fourniture en EPI (surblouse à manche longue et à poignet serré, lunette et masque de protection, sur-chaussure, gants d'examen...) des infirmiers qui y travaillent. Le devoir de l'employeur (Hôpital) est de veiller à la sécurité de l'employé (infirmier).
- les autres matériels manquant tels que : des savons liquides et essuie-mains, des containers de déchets, des trousseaux d'urgence, ...
- L'utilisation des solutions Hydro alcooliques (SHA) pourraient remplacer les lavages de mains.

### **A l'endroit du service**

- Organisation d'un atelier multidisciplinaire

Pour ce centre de référence du cancer, au vu du niveau de son activité, les bonnes pratiques de manipulation des cytotoxiques françaises recommanderaient la centralisation de la reconstitution dans une ZAC avec un équipement adapté HFLV ou isolateur.

Le contexte politico-économique actuel ne permet pas la réalisation d'un tel projet dans l'immédiat. Des ateliers multidisciplinaires (médecins, infirmiers, directeur d'hôpital,...) pourraient être planifiés afin de discuter de la réorganisation des activités du service. Ce groupe de travail pourrait élaborer également des procédures de reconstitution de cytotoxiques locaux en attendant un référentiel au niveau national.

- Formation du personnel

- ⇒ les procédures internes issues du groupe de travail devaient être traitées en priorité dans les thèmes de formation continue. Un médecin pourrait se charger de cette formation en attendant l'affectation d'un pharmacien au sein de ce service. Puisque la préparation des médicaments constitue un acte pharmaceutique par excellence.

- ⇒ Le programme de stage des étudiants en pharmacie affecté au service, pourrait inclure :
  - l'information des infirmiers assurant la préparation sur les médicaments et son bon usage
  - la rédaction des procédures et modes opératoires validés concernant une activité définie.
- ⇒ Les étudiants en pharmacie pourraient également aider les infirmiers pour la reconstitution des chimiothérapies en jouant par exemple le rôle d'aide manipulateur. La charge de travail des infirmiers serait ainsi allégée et le double contrôle de la préparation pourrait être instauré.
- ⇒ La sensibilisation et l'information des infirmiers en termes d'hygiène et de sécurité pourraient faire l'objet de rappel lors des séances des formations. Leur connaissance des risques encourus et qu'il fait encourir au patient les inciterait davantage à être plus attentif durant la reconstitution et ainsi éviter tous gestes à risque.
- ⇒ Des sessions d'évaluation régulière de la pratique des infirmiers permettraient de valider les acquis et détecter toute dérive liée à la routine.



## CONCLUSION

## CONCLUSION

Il s'agit d'une étude prospective réalisée durant 4 semaines au sein du service d'oncologie de l'HUJRA. Son objectif est d'évaluer la pratique de reconstitution des médicaments cytotoxiques en utilisant un référentiel français : les Bonnes Pratiques de manipulation des médicaments cytotoxiques.

Elle a permis de montrer un niveau d'activité important en termes de reconstitution dans le service. Sur les 3 items évalués (asepsie de la préparation, protection du personnel et du patient), la conformité en terme de protection du personnel a été la plus mauvaise (36,77%).

L'insuffisance de matériels de préparation et d'équipements de protection ainsi qu'un effectif réduit en personnel infirmier ont été les principales causes de ces anomalies. Malgré ces différents problèmes, les infirmiers travaillant dans ce service ont accompli un véritable exploit pour réaliser les 7470 préparations annuelles dans le service.

Afin d'optimiser la sécurité du personnel, la sécurité du patient et d'améliorer la qualité de la préparation :

- Le service oncologie de l'HUJRA, centre de référence du cancer à Madagascar, devrait organiser des ateliers réunissant divers professionnels de santé. Ces groupes de travail pourraient avoir pour mission :
  - d'identifier les besoins du service (budget, personnel, livret de formation...)
  - de rédiger des projets d'améliorations à court (référentiel local, formation), moyen (recrutement de personnel, informatisation) et long terme (ZAC avec isolateur ou HFLV).
- Les ministères de tutelles devraient soutenir le service et l'hôpital dans leurs projets d'amélioration

La centralisation de la reconstitution des cytotoxiques pourrait faire l'objet d'une étude afin d'évaluer le coût/bénéfice d'un tel projet pour le service oncologie et pour l'hôpital HJURA. Dans une démarche qualité, il est nécessaire au préalable de bien définir le référentiel local.

## ANNEXES

## ANNEXE 1

### **BONNES PRATIQUES DE RECONSTITUTION DES MEDICAMENTS CYTOTOXIQUES**

**(Source : CNHIM. Médicaments utilisés en cancérologie. Paris : MC Husson,  
2001 :17-368)**

Elles supposent que soient réunies les conditions suivantes :

- protection de la zone de travail par un champ de soin,
- lavage antiseptique des mains,
- habillage : blouses à manches longues et poignets serrés, masques, lunettes, calot, gants à usage unique.

#### **\*\* Cas des préparations en ampoules**

- Faire descendre dans le corps de l'ampoule, par simple percussion, tout le produit situé dans la pointe.
- Désinfecter la pointe de l'ampoule.
- Entourer celle-ci d'une compresse afin d'éviter, au moment de la brisure, la projection de médicament ou une coupure au niveau des gants ou des doigts.
- Prélever la quantité nécessaire dans une seringue d'un volume au moins supérieur de 25 % au volume à injecter.
- Recueillir le volume en excès et chasser l'air dans une compresse stérile.
- Désolidariser l'aiguille ayant servi au prélèvement et la jeter, sans la recapuchonner ou la tordre, dans un conteneur à large ouverture adapté à cet usage.
- Adapter sur la seringue à embout verrouillable («luer lock») une aiguille munie de son cache protecteur ou un bouchon, avant l'usage qui doit en être fait.

## **\*\* Cas des préparations en flacon type pénicilline**

⇒ *Mise en solution des poudres*

- Désinfecter le bouchon du flacon.
- Prélever dans une seringue à embout verrouillable la quantité de solvant utile. Prévoir une seringue de contenance au moins supérieure de 25 % au volume à injecter.
- Transvaser lentement le solvant dans le flacon par petites fractions qu'il faut faire couler doucement le long des parois en ayant soin d'entourer le goulot et l'embase de l'aiguille d'une compresse stérile afin d'éviter toute dispersion d'aérosol médicamenteux dans l'atmosphère.

Cette opération crée, si le volume de solvant est important, une surpression qu'il est préférable de compenser par les techniques classiques :

- soit utiliser une prise d'air hydrophobe dont le percuteur est placé au-dessus du liquide ; après ajout du solvant, aspirer dans la seringue une bonne quantité d'air du flacon afin d'y créer une pression négative. L'air peut être maintenu dans la seringue ou rejeté dans un flacon stérile vide,
  - soit utiliser un dispositif de transfert muni d'un filtre : dispensingpin (Bruneau), cytosafe (Bioser),
  - soit injecter du solvant par petite fraction mais en aspirant un peu d'air du flacon entre chaque ajout. L'air aspiré sera, au total, égal au volume de solvant transvasé ; il peut être maintenu dans la seringue ou rejeté dans un flacon stérile vide.
- Agiter le flacon de façon à dissoudre totalement la poudre tout en maintenant piquée dans le bouchon l'aiguille solidaire de sa seringue. Certains cytotoxiques (cyclophosphamide, ifosfamide) nécessitent une longue agitation. Ne pas chauffer pour accélérer la dissolution.

⇒ *Prélèvement après dissolution éventuelle*

- La technique de prélèvement dépend de la méthode de compensation utilisée :
  - avec une prise d'air hydrophobe : éviter que du liquide n'entre en contact avec le filtre,
  - avec un système de transfert : aucune difficulté particulière,

- avec la technique de l'aspiration d'air (cf supra) : il y ajout d'une quantité d'air emprisonné dans la seringue et aspiration d'une quantité équivalente de liquide et ainsi de suite jusqu'à aspiration de la quantité nécessaire ; l'excès d'air est rejeté dans le flacon.
- Retirer avec précaution l'aiguille solidaire de sa seringue en ayant soin de placer une compresse stérile autour du goulot.
- Ajuster précisément le volume en rejetant l'excès de liquide dans une compresse stérile.
- Désolidariser l'aiguille ayant servi au prélèvement et la jeter, sans la recapuchonner ou la tordre, dans un conteneur à large ouverture adapté à cet usage.
- Adapter sur la seringue à embout verrouillable (« luer lock ») une aiguille munie de son cache protecteur ou un bouchon, suivant l'usage qui doit en être fait.

Toute préparation correctement identifiée et datée doit être administrée dans les instants qui suivent.

**\*\* Addition d'un médicament à un liquide de rinçage ou de perfusion**

- Maintenir en place ou placer un champ de soin.
- Prélever le produit comme énoncé ci-dessus.
- Ne pas désolidariser l'aiguille ayant servi au prélèvement.
- Désinfecter le bouchon du flacon de perfusion ou de la poche (si nécessaire).
- Transvaser le contenu de la seringue en ayant soin d'entourer l'aiguille et le bouchon d'une compresse stérile pendant toute la durée de l'opération et particulièrement lors du retrait de l'aiguille. Pour les flacons, si le volume à transvaser est important, utiliser une prise d'air hydrophobe.
- Procéder aux opérations habituelles : mélange, mirage, étiquetage.

**ANNEXE 2 : GRILLE D'ÉVALUATION**

## PREPARATION DES CHIMIOETHERAPIES ANTICANCEREUSES

Unité de soins : Service d'Oncologie

Date :

Etablissement : HUIRA Ampefiloha

N° de la grille :

Mode de recueil des données :

Infirmier N° :

Nom de l'évaluateur :

### I. Estimation du niveau d'activité du service

Combien de préparations réalisez-vous en moyenne en une journée de travail ?

### II. Grille d'évaluation

code	CRITERES	0	1	NA	COMMENTAIRES
<b>TENUE DU PREPARATEUR</b>					
1.	Calot ou charlotte recouvrant toute la chevelure				
2.	Lunette de protection				
3.	Masque de protection chirurgicale				
4.	Blouse à manche longue à poignet serré				
5.	Sur chaussures ou sabots propre				
6.	Retrait des bijoux (bracelet, bague)				
<b>CONTROLE DE LA PRESCRIPTION</b>					
7.	Vérification du nom et prénom du patient,				
8.	Vérification du poids et taille du patient,				
9.	Vérification de la surface corporelle du patient				
10.	Vérification du nom du médicament				
11.	Vérification de la dose du médicament				
12.	Vérification du mode d'administration du médicament				
13.	Vérification de la durée d'administration du médicament				
14.	Vérification de la nature du solvant de reconstitution				
15.	Vérification du volume du solvant de reconstitution				
<b>PREPARATION DU PLAN DE TRAVAIL</b>					
16.	Lavage antiseptique des mains				
17.	Nettoyage et désinfection du plan de travail				
18.	Pose d'un champ de soin stérile avec une face imperméable sur le plan de travail de façon aseptique				



code	CRITERES	0	1	NA	COMMENTAIRES
19.	Mise en place des containers de déchets (collecteur d'objet tranchant, containers pour les DASRI, containers pour les DAOM) à proximité de la zone de préparation				
<b>PREPARATION DES MATERIELS</b>					
20.	Mise en place des gants d'examen				
21.	Vérification du nom du médicament				
22.	Vérification de la dose du médicament				
23.	Vérification de l'aspect du médicament				
24.	Vérification de la date de péremption du médicament et du solvant de reconstitution				
25.	Décontamination des matériels non stériles (conditionnement primaire du médicament et du solvant)				
26.	Transfert des matériels décontaminés de façon aseptique sur le champ de soins stérile				
27.	Pelage et dépôt des matériels à usage unique de façon aseptique sur le champ de soin stérile				
<b>TECHNIQUE DE RECONSTITUTION</b>					
28.	Préparation extemporanée de la préparation				
29.	Lavage antiseptiques des mains				
30.	Mise en place des gants stériles				
31.	Désinfection de la pointe de l'ampoule, du site d'injection de la poche et/ou flacon de perfusion, des bouchons après enlèvement de la cupule du flacon de médicament				
32.	Transfert lent du solvant le long du flacon de médicament				
33.	Entourer le col du flacon et l'aiguille d'une compresse stérile durant ce transfert				
34.	Agiter l'ensemble flacon - compresse - seringue de façon à dissoudre totalement le lyophilisat ou la poudre ou de façon à homogénéiser le mélange				
35.	Prélèvement de façon aseptique (sans toucher les bouchons, embout et piston seringue, site d'injection du soluté) du médicament				
36.	Entourer l'aiguille et le bouchon du flacon de médicament d'une compresse stérile durant ce prélèvement				
37.	Pour l'ajustement de la dose, rejeter l'excès du liquide dans une compresse stérile pliée, maintenue à l'extrémité de l'aiguille				

code	CRITERES	0	1	NA	COMMENTAIRES
38.	Transvaser le contenu de la seringue en ayant soins d'entourer l'aiguille et le bouchon d'une compresse stérile pendant toute la durée de l'opération et lors du retrait de l'aiguille				
39.	Existence d'un double contrôle de la préparation				
40.	Vérification du volume du médicament prélevé				
41.	Vérification volume final de la préparation				
42.	Vérification de limpidité de la préparation				
43.	Une étiquette comportant : le nom du patient, le nom et dose/concentration du médicament, la date et heure de la préparation, la durée de l'administration) est colée sur le flacon de perfusion				
44.	Tri et élimination des déchets de chimiothérapie selon leurs types (objets piquant, DASRI et DAOM)				
45.	Nettoyage et désinfection du plan de travail				
46.	Lavage des mains				
47.	Enregistrement de la préparation				



Protection du personnel vis-à-vis des risques chimiques



Protection du patient vis-à-vis des risques d'iatrogénie médicamenteuse



Protection du personnel vis-à-vis des risques de contamination microbiologique



Protection du personnel et du patient

0 : critère non respecté

1 : critère respecté

NA : Non Applicable

## BIBLIOGRAPHIE

## BIBLIOGRAPHIE

1. Document consulté. Registre des consultations. Service d'Oncologie, CHU/JRA, 2009.
2. Document consulté. Registre des consultations. Service d'Oncologie, CHU/JRA, 2010.
3. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutic. New York: McGraw-Hill, 2001: 1380-1382
4. Dauphin A, Boyer I. Pratiques pharmaceutiques Hospitalières en cancérologie. Essor de la chimiothérapie et évolution de la réglementation en France et à l'étranger. APHF. 1999 :1-10.
5. Rousselin X. Les médicaments cytostatiques en milieu de soins. INRS. 1989 ; 45TC36 : 17-25.
6. Brun B, Piedbois P. Chimiothérapies anticancéreuses. Rev Prat. 1998 ; 48 :1587-1600.
7. Cazin JL, Faure P, Hennequin C, Latour JF, Madeleine I, Jacques R, CNHIM. Médicaments utilisés en cancérologie. Paris : MC Husson, 2001 :17-368.
8. Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Occupational Dermal Exposure to Cyclophosphamide in Dutch Hospitals. Ann Occup Hyg. 2004; 48:237-44.
9. Connor TH, Shults M, Fraser MP. Determination of the vaporization of solutions of mutagenic antineoplastic agents at 23 and 37°C using a dessicator technique. Mutat Res. 2000; 470:85-92.

10. Opiolka S, Mölter W, Goldschmidt R, Erich E, Schöppe G. Evaporation of cytostatic drugs during preparation. *Gefahrst Reinhalt L.* 1998; 58:291-5.
11. Document consulté. Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève. (page consultée le 23/06/11). Utilisation d'un marqueur fluorescent pour simuler la contamination durant la reconstitution d'un cytostatique, [en ligne].  
<http://www.hcuge.ch/Pharmacie/rd/posters.htm>
12. Soave C, Giuliani C, Bartolucci GB, Carrieri M, Festa D, Sannolo N, Miraglia N, Acampora A, Viotti PL. Cyclophosphamide environmental contamination in drug reconstitution units in twenty one Italian Hospitals. *European Journal of Hospital Pharmacy.* 2003; 10:15-9.
13. Sessink PJ, Timmersmans JL, Anzion RB, Bos RP. Assessment of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to 5-fluorouracil. *J Occup Med.* 1994; 36:79-83.
14. Favier B, Gilles L, Ardiet C, Latour JF. External contamination of vials containing cytotoxic agents supplied by pharmaceutical manufacturers. *J Oncol Pharm Practice.* 2003; 9:15-20.
15. Dewerk NA, Wadden RA, Chiou WL. Exposure of hospitals workers to airborne antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm.* 1983; 40:597-601.
16. Crauste-Mancet S. Maîtrise des risques de contamination lors de la fabrication de produits hautement actifs à l'hôpital. *Salles Propres.* 2007 ; 47 :44-5.
17. Falck K, Grohn P, Sorsa , Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet.* 1979; i:1250-1251
18. Anderson RW, Puckett WH, Dana W, Nguyen TV, Theiss JC, Matney TS. Risk of handling injectable antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm.* 1992; 39:1881-7.

19. Backer ES, Connor TH. Monitoring occupational exposure to cancer chemotherapy drugs. *Am J Health-Syst Pharm.* 1996; 53:2713-23.
20. Stucker I, Hirsch A, Doloy T, Bastie-Signeac I, Hemond D. Urine mutagenicity, chromosomal abnormalities and sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Int Arch Occup Environ Health.* 1986; 57:195-205.
21. Kolmodin-Hedman B, Hartvig P, Sorsa M, Falch K. Occupational handling of cytostatic drugs. *Arch Toxicol.* 1983; 54:25-33.
22. Ensslin AS, Huber R, Pethran A, Rimmelt H, Schierl R, Kulka U, Fruhman G. Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs: urinary excretion and cytogenetic studies. *Int Arch Environ Health.* 1997; 70:205-8.
23. Ladik CF, Stoehr G, Maurer M. Precautionary measures in the preparations of the antineoplastics. *Am J Hosp Pharm.* 1980 Sep; 37(9):1184-6.
24. Reynold RD, Igniffo R, Torti LJ et coll. Advance reaction to AMSA in medical personnel. *Cancer treatment Reports.* 1982; 86:1885.
25. McDiarmid M, Egan T. Acute occupational exposure to antineoplastic agents. *J Occup Med.* 1988; 30:984-7.
26. McDiamind M. Controlling occupational exposure to hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm.* 1995; 52:1669-85.
27. Sotianiemi EA, Sutinen S, Arranto AJ, Sutinen S, Sotianiemi KA, Lehtola J, Pilkonen RO. Liver damage in nurses handling cytostatic agents. *Acta Med Scand.* 1993;214(3):181-9.

28. Lafon D, Rousselin X, Merlin AJ. Production industrielle des cytotoxiques. INRS ; 1989 ; 39TC30 : 225-32.
29. Skov T, Maarup B, Olsen J, Røth M, Winthereik H, Lynge E. Leukemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic Drugs. *Br J Ind Med.* 1992; 49:855-61.
30. Hansen J, Olsen JH. Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians. *Scand J Work Environ Health.* 1994; 20 Suppl 1: S22-6.
31. Hemminki K, Kyronen P, Lindbohm ML. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Community Health.* 1985; 39:141-7.
32. McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, Cherry NM, Côté R, Lavoie J, Nolin AD, Robert D. Congenital defects and work in pregnancy. *Br J Ind Med.* 1998; 45:581-8.
33. Selevan SG, Lindbohm ML, Hornung RW, Hemminki K. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. *N Engl J Med.* 1985; 313:1173-8.
34. Stucker I, Caillard JF, Collin R, Gout M, Poyen D et al. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. *Scand J Work Environ Health.* 1990; 16:102-7.
35. 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; 41:632-8.

36. Peelen S, Roeleveld N, Heederik D, Krombout H, de Kort W. Toxic effects on reproduction in hospital personnel. Dutch Ministry of Social Affairs and Employment. 1999.
37. Saurel-Cubizolles MJ, Job-Spira N, Estry-Behar M. Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs. *The Lancet*. 1993; 341:1169-71.
38. Shortridge L, Le masters G, Valanis B et al. Menstrual cycles in nurses handling antineoplastic agents. *Cancer Nurs*. 1995; 18:439-44.
39. Document consulté. Bonnes Pratiques de Fabrication. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et de la Ville, 5<sup>ème</sup> édition, 1995.
40. Document consulté. Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière. Ministère de l'emploi et de la solidarité, Ministère délégué à la Santé, 1<sup>ère</sup> édition, 2001.
41. Document consulté. Normes et vocabulaires. Association Française de Normalisation (AFNOR). Glossaire relatif à la qualité. 1995
42. Document consulté. L'Audit clinique, Bases méthodologiques de l'évaluation des pratiques professionnelles. [en ligne]. Avril 1999, [consulté le 13/04/11].  
Disponibilité sur Internet : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_271904/l-audit-clinique-basesmethodologiques-de-l-evaluation-des-pratiques-professionnelles](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_271904/l-audit-clinique-basesmethodologiques-de-l-evaluation-des-pratiques-professionnelles)
43. Demeo MP, Mereno S, Debaille AD, Botta A, Laget M, Guiraud H, Dumenil G. Monitoring exposure of hospital personnel handling cytostatic drugs and contaminated materials. *Int Arch occup Environ Health*. 1995; 66:363-8.
44. Document consulté. Groupe de réflexion. Les postes de sécurité pour la manipulation des médicaments cytotoxiques. INRS. 1999 ; 71:219-22.
45. Cornus JC. Les postes de sécurité microbiologiques. INRS. 1997 ; 166:69-89.



46. Augry F, Iltis A, Leterier D, Lopez L, Hazebroucq G. evaluation de l'économie réalisée au sein d'une unité de centralisée de fabrication des médicaments cytotoxiques destinés à la voie parentérale. *J Pharm Clin.* 1996 ; 15:12-4.
47. Anderson M, Brassington D, Bolger J. Development and operation of pharmacy-based intravenous cytotoxic reconstitution service. *British Medical Journal.* 1983; 286: 32-35.
48. Sessink PJ, Friemel NS, Anzion RB, Bos RP. Biological and environmental monitoring of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to methotrexate. *Int Arch Occup Environ Health.* 1994; 65:401-3.
49. Document consulté. Circulaire n° 678 du 3 mars 1987 relatif à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier. BO n° 87.12.
50. Document consulté. Circulaire DGS/OB n° 381 du 2 mars 1990 relative à la formation continue des infirmiers participant aux chimiothérapies anticancéreuses. BO n° 90/10
51. Document consulté. Guide en organisation hospitalière dans les pays en développement. Optimiser les activités de la pharmacie. Ministère des affaires étrangères. Paris 2003.
52. Gratwohi A, Stebler C, Hausman M, Tichelli A, Stern A, Speck B. Accidental overdose of multiple chemotherapeutic agents. *Korean J Intern Med.* 1989; 17:171-3.
53. Augry F, Ravaud P, Lopez I, Letellier D, Iltis A, Bouscary D, Hazebroucq G. Erreur de prescription des médicaments cytotoxiques: étude prospective de 5000 ordonnances. *J Pharm Clin.* 1998 ; 17(1) :20-4.

54. Schmitt E. Iatrogénie médicamenteuse liée à la prescription en chimiothérapie anticancéreuse. GERPAC [en ligne]. Sep 2000, [consulté le 27/06/11]. Disponibilité sur Internet : <http://www.gerpac.Org>.
55. Lesar TS, Briceland LL, Delcoure K, Parmalee JC, Masta-Gornic V, Pohl H. medication prescribing errors in a teaching hospitals. JAMA. 1990; 17:2329-34.
56. Ignoffo RJ. Preventing chemotherapy erros. Am J Health-Syst Pharm. 1996; 53:737-746.

## **VELIRANO**

*Mianiana aho, eto anatrehan'ireo mpampianatra rehetra ato amin'ny sampam-pampianarana momba ny fahasalamana sy ny filan-kevitra ao amin'ny aro fenitry ny farmasianina ary ireo mpiara-mianatra amiko rehetra, fa :*

- *Hanome voninahitra ao anatin'ny fitsipika mifehy ny asako ireo rehetra namolavola sy nanofana ahy ary hahatsiaro mandrakariva ny soa lehibe nataon'izy ireo ka hitandro hatrany ny fampianarana nomeny ahy ;*
- *Hanatanteraka ny asako am-pahamendrehana sy am-pahamalinana ary am-pahamarinana ka tsy hanararaotra na hitady tombony mihoatran'izay lazain'ny lalàna ary hanaja an-tsakany sy an-davany ny lalàna rehetra manankery mifehy izany mba ho tombon-tsoa ambonin'ny fahasalamam-bahoaka ;*
- *Tsy hanadino mihitsy ny adidy aman'andraikitro amin'ireo marary sy ny hasin'ny maha-olona ;*
- *Tsy hanaiky mihitsy hampiasa ny fahalalako sy ny fahefako mba ho fitaovana handikana ny maha-olona sy hanatanterahana heloka famonoana olona na amin'inona na amin'inona ary na rahoviana na rahoviana*

*Enga anie mba ho hajain'ny mpiara-monina aho raha manaja an-tsakany sy an-davany izao fianianako izao, fa kosa ho feno henatra sy ho halan'ireo mpiara-miasa raha tsy manaja izany.*

**PERMIS D'IMPRIMER**

LU ET APPROUVE

Le Président de Thèse

Signé : Professeur RAFARAMINO JOSOA Florine

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Signé : Professeur RAPELANORO RABENJA Fahafahantsoa

**First name and name** : RASOANIRINA Bakoliarisoa Nivomalala Voahangy

**Title of the thesis** : Practice's assessment of the cytotoxic reconstitution in  
the oncology service of HJRA Ampefiloha

**Heading:** QUALITY INSIRANCE

**Number of figure:** 04

**Number of the page:** 52

**Number of schedules:** 02

**Number of the bibliographic reference:** 56

**Number of tables:** 19

### SUMMARY

The cytotoxic chemotherapy constitutes the principal medical treatment of cancers used by the service of oncology of the university hospital center Joseph Ravoahangy Adriaivalona which is the referential center of cancer cure in Madagascar. However, the handling of these drugs presents some risks for the preparer, the patient and the preparation itself. The objective of this prospective study consisted to evaluate the conformity of the practice and the preparation of cytotoxic drugs in this service compared to the referential method: Good Practice of the cytotoxic drugs. The first stage of the study consisted in carrying out a discussion with the nurses to obtain some information about the activity level of the service. Then, their practices were evaluated using a binary quotation evaluation (0/1) conceived from this referential method. All of the different stages of the reconstitution were formulated from some targeted criteria like the asepsis of the preparation, the protection of the personnel and the patient. 47 criteria were selected for this study. The evaluation was repeated 20 times for each nurse. The service carries out about 28 preparations per day for the different types of hospitalization. 80 grids were filled corresponding to 3736 criteria. The conformity of the asepsis of the preparation, of the protection of the personnel and the patient compared to the referential method are respectively 58.02%; 36.77% and 61.11%. The detected dysfunctions were mainly related to the lack of average material and human. Corrective measures such as the creation of the multidisciplinary workshop gathering the concerned various professionals to define the projects of improvement were proposed.

**Key words** : asepsis, chemotherapy cytotoxic, patient, preparer, preparation,  
recommendations, reconstitution, risks.

**Director of the thesis** : Professor RAFARAMINO JOSOA Florine

**Reporter of the thesis:** Doctor RASETARINERA RABARISOA Ony Andriaivalona

**Address of the author:** VR6JAV Ambohidreny Mahazoarivo Antananarivo 102

**Nom et Prénoms** : RASOANIRINA Bakoliarisoa Nivomalala Voahangy  
**Titre de la thèse** : Evaluation de la pratique de la reconstitution des cytotoxiques au dans  
le service d'Oncologie de l' HUIRA Ampefiloha  
**Rubrique** : ASSURANCE QUALITE **Nombre de figures** : 04  
**Nombre de page** : 52 **Nombre d'annexe** : 02  
**Nombre de références bibliographiques** : 56 **Nombre de tableaux** : 19

## RESUME

La chimiothérapie cytotoxique constitue le principale traitement médical des cancers utilisé par le service d'oncologie du l'Hôpital Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona qui est le centre de référence de cancer à Madagascar. Or la manipulation de ces médicaments comporte des risques pour le préparateur, pour le patient et pour la préparation. L'objectif de cette étude prospective a consisté à évaluer la conformité de la pratique de la préparation des cytotoxiques dans ce service par rapport à un référentiel : Bonnes Pratiques de reconstitution des médicaments cytotoxiques. La première étape de l'étude a consisté à effectuer un entretien avec les 4 infirmiers afin d'obtenir le niveau d'activité du service. Puis leurs pratiques ont été évaluées à l'aide d'une grille d'évaluation à cotation binaire (1/0) élaborée à partir de ce référentiel. Toutes les étapes de la reconstitution ont été formulées sous forme de critères ciblés sur l'asepsie de la préparation, la protection du personnel et du patient et qui sont au nombre de 47. L'évaluation a été répétée 20 fois par infirmier. Le service réalise en moyenne 22 préparations par jour en hôpital du jour et 6 en hospitalisation complète. 80 grilles ont été remplies soit 3760 critères. La conformité de l'asepsie de la préparation, de la protection du personnel et de la protection du patient par rapport au référentiel sont respectivement 58,02% ; 36,77% ; 61,11%. Les dysfonctionnements détectés étaient principalement liés au manque de moyen matériel et humain. Des mesures correctives telles que l'élaboration d'un référentiel local, la création d'un atelier multidisciplinaire regroupant les différents professionnels concernés pour définir des projets d'amélioration ont été proposées.

**Mots clés** : aseptie, chimiothérapie cytotoxiques, patient, préparateur,  
préparation, recommandations, reconstitution, risques.

**Directeur de thèse** : Professeur RAFARAMINO JOSOA Florine

**Rapporteur de thèse** : Docteur RASETARINERA RABARISOA Ony Andrianavalona

**Adresse de l'auteur** : Lot VR6 7 terAA Ambohidreny Mahazoarivo Antananarivo 102