

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Mouloud Mammeri
FACULTE DE MEDECINE
TIZI OUZOU



جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵉⵎⵎⴰⵔⵉⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ

Département de Pharmacie
N° D'ORDRE :

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté et soutenu publiquement

Le 10 JUILLET 2018

En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème :

**Impact économique et évaluation des risques liés
au mode de préparation des chimiothérapies et des
thérapies ciblées anticancéreuses.**

Réalisé par :

M^{elle} : LAIFAOUI Sara et M^{elle} : OULD ALI Karima

Encadrées par :

Dr. MERABET Imane

Membres du jury :

Dr. BENSISAID. H	Pharmacien assistant en Chimie Analytique	UMMTO	Président de jury
Dr. MERABET. I	Pharmacienne assistante en Pharmacognosie	UMMTO	Promotrice
Dr. CHERIFI. L	Pharmacienne assistante en Microbiologie	UMMTO	Examinatrice
Dr. LOUADJ. L	Chargé de cours de Pharmacognosie	UMMTO	Examinateur
Dr. SELLAH. N	Pharmacienne assistante en Pharmacognosie	UMMTO	Examinatrice

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur Dr MERABET Imane, pour l'orientation, la confiance et la patience, qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port.

On tient également à remercier :

Tout le personnel de la pharmacie de l'unité Belloua.

Dr DJERBOUA, chef de service du laboratoire de microbiologie de l'unité Belloua, ainsi que tout le personnel de ce service.

Dr SEKLAOUI, chef de service du laboratoire de parasitologie du CHU Tizi-Ouzou.

Dr SEDKAOUI, chef de service d'oncologie, qui nous a autorisé de réaliser notre travail, ainsi que le personnel de ce service qui a participé à notre étude.

Au président du jury Dr BENSISAID, maître assistant en chimie analytique, de nous faire l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail, veuillez trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury, Dr CHERIFI pharmacienne assistante en microbiologie, Dr LOUADJ chargé de cours de pharmacognosie et Dr SELLAH pharmacienne assistante en pharmacognosie, pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner ce travail et de l'enrichir par leurs propositions.

Enfin, nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous les professeurs qui nous ont enseigné et tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

Dédicace :

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers

A mes chers parents

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.

Puisse Dieu, le très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

A mes chères sœurs Louiza et Sara

Merci d'être toujours à mes côtés par votre présence et votre amour.

A mes deux adorables Mohammed et Amira

Je vous souhaite un avenir plein de succès et de bonheur.

A mes chères cousines BENFERHAT Amina et AIT HAMMI Zahra

merci infiniment, je vous souhaite un avenir plein de succès.

A mes chères amies Manel, Zineb et Massilia

A mes très chères amies NACER BEY Fatiha et MAAMER Amel et mon amie et binôme LAIFAOUI Sara

Merci pour votre présence et votre soutien, je vous souhaite un avenir plein de succès et de bonheur.

Karima

Dédicace :

C'est avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie, que je dédie mon travail à mes très chers, respectables et magnifiques parents qui ont consacré leur vie à bâtir la mienne, et qui ont toujours été disponibles pour moi et prêts à m'aider.

Je les remercie pour leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études, si j'en suis là aujourd'hui c'est bien grâce à eux.

Que Dieu le tout puissant les garde, leur procure santé, bonheur et longue vie.

A mes très chers frères : *Fares, Adel, Hicham et Amir* pour leur appui et leur encouragement.

A ma petite sœur *Bouchra* que j'aime énormément.

A tous les membres de ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.

A mon amie *Karima*, mon binôme de toujours, et à mes chères amies *Manel et Zineb*, qui ont partagé avec moi les souvenirs des six ans d'études et qui sont pour moi des sœurs avant d'être des amies.

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux, et le fruit de votre soutien infaillible.

Merci d'être toujours là pour moi.

Sara

Table des matières

Liste des abréviations	vii
Liste des tableaux	viii
Liste des figures	xi
Introduction générale et problématique	1

Partie théorique

Chapitre I : Anticancéreux

1. Cancer.....	2
1.1. Définition.....	2
1.2. Types de cancer.....	2
2. Traitement du cancer.....	3
2.1. But du traitement.....	3
2.2. Choix de la stratégie thérapeutique.....	3
2.3. Types de traitement.....	3
2.3.1. Chirurgie.....	3
2.3.2. Radiothérapie.....	4
2.3.3. Hormonothérapie.....	4
2.3.4. Immunothérapie.....	5
2.3.5. Thérapie ciblée.....	5
2.3.6. Chimiothérapie cytotoxique.....	6

Chapitre II : Préparation des anticancéreux

1. Historique de préparation des anticancéreux.....	9
2. Circuit des agents anticancéreux.....	9
2.1. Prescription.....	9
2.1.1. Les ordonnances.....	10
2.1.2. Prescripteurs.....	10
2.2. Validation.....	10
2.3. Procédures de préparation.....	11
2.3.1. Fiche de fabrication.....	11

2.3.2.	Gestion du feu vert	11
2.3.3.	Système informatique.....	12
2.3.4.	Préparation proprement dite	12
2.3.5.	Contrôle avant dispensation	12
2.3.6.	Documents d'enregistrement de la préparation.....	12
2.4.	Administration des médicaments.....	13
2.5.	Le personnel	13
2.5.1.	Les effectifs	13
2.5.2.	Formation	13
2.5.3.	Protection du personnel.....	14
3.	Bonnes pratiques de préparation.....	14
3.1.	Préparation de médicaments stériles.....	15
3.1.1.	Définitions.....	15
3.1.2.	Locaux et équipements.....	15
3.1.3.	Personnel	17
3.1.4.	Préparation	18
3.2.	Préparation de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement.....	18
3.2.1.	Médicaments dangereux.....	18
3.2.2.	Personnel	19
3.2.3.	Locaux	19
3.2.4.	Matériel	20
3.2.5.	Préparation	20
3.2.6.	Conditionnement	20
3.2.7.	Etiquetage.....	21
3.2.8.	Transport	21
3.2.9.	Rejets et déchets	21
3.2.10.	Gestion des anomalies et réclamations.....	21
4.	Unité de reconstitution des cytotoxiques	21
4.1.	Locaux	22
4.1.1.	Local de travail externe	22
4.1.2.	Local de stockage	22
4.1.3.	Le SAS des matières	22
4.1.4.	Le SAS des déchets	22
4.1.5.	Le SAS du personnel.....	22

4.1.6.	Local de préparation.....	22
4.2.	Equipements	23
4.2.1.	Hottes à flux laminaire vertical	23
4.2.2.	Isolateur.....	25
5.	Impact économique de la reconstitution des anticancéreux.....	27
5.1.	La centralisation des préparations anticancéreuses	28
5.2.	L'arrondi des doses.....	28
5.3.	Gestion du flux des patients.....	29
5.4.	sélection des formats de flacons les plus adaptés	29
5.5.	Réalisation d'étude de stabilité.....	29

Chapitre III : Risques liés à la préparation des anticancéreux

1.	Toxicité pour le personnel.....	30
1.1.	Généralités	30
1.2.	Les sources d'exposition	30
1.2.1.	Contamination des surfaces externes	30
1.2.2.	Contamination lors de la reconstitution	30
1.2.3.	Contamination lors d'administration.....	30
1.2.4.	Contamination par les excréta des patients.....	31
1.3.	Voies d'exposition.....	31
1.3.1.	Voie cutanée	31
1.3.2.	Voie respiratoire	31
1.3.3.	Voie digestive.....	31
1.4.	Types de toxicité.....	31
1.4.1.	Toxicité immédiate.....	31
1.4.2.	Toxicité retardée.....	32
1.5.	Évaluation du niveau d'exposition	34
2.	Risques de contamination microbiologique.....	34
2.1.	Sources de contamination	34
2.1.1.	L'humain	34
2.1.2.	L'environnement	35
2.2.	Agents infectieux impliqués	36
2.2.1.	Bactéries	36
2.2.2.	Champignons.....	36

2.2.3. Virus	36
2.2.4. Parasites.....	36
2.3. Impact clinique de l'administration de médicaments contaminés.....	37

Partie pratique

Matériels et méthodes

1. Matériels	40
1.1. Etude économique	40
1.2. Etude microbiologique	40
1.3. Etude mycologique	40
2. Méthodes.....	41
2.1. Etude économique	41
2.2. Etude microbiologique	42
2.2.1. Prélèvement.....	43
2.2.2. Acheminement	44
2.2.3. Analyse bactériologique.....	45
2.3. Etude mycologique	52
2.3.1. Prélèvement.....	53
2.3.2. Ensemencement.....	53
2.3.3. Incubation.....	53
2.3.4. Identification	54
2.4. Etude des risques pour le personnel manipulateur	55

Résultats et interprétation

1. Résultats de l'étude économique	56
1.1. Fluorouracile 500 mg « 5-FLUOROURACILE® » (solution injectable).....	56
1.3. Fluorouracile 1 g « 5-FLUOROURACILE® » (solution injectable).....	57
1.4. Carboplatine 450 mg (solution injectable)	58
1.5. Methotrexate 50 mg (solution injectable).....	59
1.6. Cyclophosphamide 500 mg (solution injectable)	59
1.7. Fluorouracile 250 mg « 5-FLUOROURACILE® » (solution injectable).....	60
1.8. Etoposide 100 mg « VP16 » (solution injectable).....	61
1.9. Doxorubicine 50 mg (solution injectable)	61

1.10.	Carboplatine 150 mg (solution injectable).....	62
1.11.	Cisplatine 25 mg (solution injectable)	62
1.12.	Epirubicine 50 mg (solution injectable).....	63
1.13.	Carboplatine 50 mg (solution injectable).....	64
1.14.	Doxorubicine 10 mg (solution injectable)	64
1.15.	Oxaliplatine 50 mg « OXIPLAT® » (solution injectable)	65
1.16.	Cisplatine 50 mg (solution injectable)	66
1.17.	Epirubicine 10 mg (solution injectable)	66
1.18.	Paclitaxel 300 mg (solution injectable).....	67
1.19.	Oxaliplatine 100 mg « OXIPLAT® » (solution injectable)	68
1.20.	Vinfulnine 250 mg « JAVLOR® » (solution injectable).....	68
1.21.	Ifosfamide 1g « HOLOXAN® » (solution injectable)	69
1.22.	Irinotécan 100 mg « CAMPTO® » (solution injectable)	70
1.23.	Chlorhydrate de Gemcitabine 1g « GEMZAR® » (solution injectable)	70
1.24.	Cétuximab 100 mg « ERBITUX® » (solution injectable)	71
1.25.	Paclitaxel 100 mg (solution injectable).....	72
1.26.	Panitumumab 100mg « VECTIBIX® » (solution injectable)	72
1.27.	Docétaxel 80 mg « TAXOTERE® » (solution injectable)	73
1.28.	Cétuximab 500 mg «ERBITUX® » (solution injectable)	74
1.29.	Docétaxel 20 mg « TAXOTERE® » (solution injectable)	74
1.30.	Trastuzumab 150 mg « HERCEPTIN® » (solution injectable)	75
1.31.	Trastuzumab150 mg « CANMAB® » (solution injectable).....	76
1.32.	Panitumumab 400 mg « VECTIBIX® » (solution injectable)	76
1.33.	Pemetrexed disodique 500 mg « ALIMTA® » (solution injectable)	77
1.34.	Bévacizumab 400 mg « AVASTIN® » (solution injectable)	78
2.	Résultats de l'étude microbiologique et mycologique.....	82
2.1.	Les bactéries retrouvées dans les prélèvements réalisés.....	82
2.2.	Champignons retrouvés dans les prélèvements réalisés	85
3.	Etude des risques pour le personnel manipulateur	85
Discussion		
1.	Etude économique.....	90
2.	Etude microbiologique et mycologique	91
3.	Etude des risques sur le personnel	92

Conclusion générale et recommandations.....	94
Références bibliographiques	96
Annexes	102
Résumé	

Liste des abréviations

5-FU : 5-Fluorouracile.	GSC : Gélose au Sang Cuit.
ADN : Acide désoxyribonucléique.	GSF : Gélose au Sang Frais.
BCG : Bacilles de Calmette et Guérin.	HEPA : High Efficiency Particulate Air.
BHIB : Brain-Heart Infusion Broth.	HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2.
BPF : Bonnes Pratique de Fabrication.	ICC : Indice de Contact Cytotoxique.
BPP : Bonnes Pratiques de Préparation.	ISO : International Organization for Standardization.
CHU : Centre Hospitalier Universitaire.	Pa : Pascal.
CMV : Cytomégalovirus.	PNN : Polynucléaire Neutrophiles.
CPM : Cyclophosphamide	PSM : Poste de Sécurité Microbiologique.
CTL : Lymphocyte T cytotoxique.	PVC : Polychlorure de vinyle.
DB : Dose-Banding.	TSI : Triple Sugar Iron.
DCI : Dénomination Commune Internationale.	UCPC : Unité Centralisée de Préparation des Chimiothérapie.
EPT : Equivalent Plein Temps.	URCC : Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques.
GB : Globule Blanc.	VP16 : Etoposide.
GN : Gélose Nutritive.	ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification anatomopathologique des cancers.....	2
Tableau 2 : Nombre maximal de particules autorisées par mètre cube en ZAC.....	16
Tableau 3 : Recommandation pour la surveillance microbiologique des zones d’atmosphère contrôlée en activité.	16
Tableau 4 : Surface des locaux d’une UCRC équipée d’une hotte à flux d’air laminaire.	24
Tableau 5 : Surface des locaux d’une UCRC équipée d’un isolateur.	26
Tableau 6 : Principaux résultats des études de génotoxicité réalisées entre 2010 et 2015 chez les professionnels de santé exposés aux médicaments cytotoxiques.	33
Tableau 7 : principales complications infectieuses liées aux hémopathies.....	37
Tableau 8 : Complications infectieuses liées aux différents types d’immunodépression.	38
Tableau 9 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Fluorouracile 500 mg.....	56
Tableau 10 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Cyclophosphamide 200 mg.....	57
Tableau 11 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Fluorouracile 1 g.	57
Tableau 12 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Carboplatine 450 mg.....	58
Tableau 13 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Methotrexate 50 mg.....	59
Tableau 14 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Cyclophosphamide 500 mg.....	59
Tableau 15 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Fluorouracile 250 mg.....	60
Tableau 16 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles d’Etoposide 100 mg.	61
Tableau 17 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Doxorubicine 50 mg.....	61
Tableau 18 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Carboplatine 150 mg.....	62
Tableau 19 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Cisplatine 25 mg.	63
Tableau 20 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de l’Epirubicine 50 mg.	63

Tableau 21 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Carboplatine 50 mg.	64
Tableau 22 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Doxorubicine 10 mg.....	65
Tableau 23 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles d’Oxaliplatine 50 mg.	65
Tableau 24 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Cisplatine 50 mg.	66
Tableau 25 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de l’Epirubicine 10 mg.	67
Tableau 26 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Paclitaxel 300 mg.	67
Tableau 27 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles d’Oxaliplatine 100 mg.....	68
Tableau 28 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Vinflunine 250 mg.	69
Tableau 29 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles d’Ifosfamide 1 g.....	69
Tableau 30 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles d’Irinotécan 100 mg.	70
Tableau 31 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Chlorhydrate de Gemcitabine 1 g.	71
Tableau 32 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles du Cétuximab 100 mg.	71
Tableau 33 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Paclitaxel 100 mg.	72
Tableau 34 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Panitumumab 100 mg.....	73
Tableau 35 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Docétaxel 80 mg.	73
Tableau 36 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles du Cétuximab 500 mg.	74
Tableau 37 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Docétaxel 20 mg.	75
Tableau 38 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles d’HERCEPTIN® 150 mg.....	75
Tableau 39 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de CANMAB® 150 mg.....	76
Tableau 40 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Panitumumab 400 mg.....	77

Tableau 41 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Pemetrexed disodique 500 mg.	77
Tableau 42 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Bévacicumab 400 mg.....	78
Tableau 43 : Estimation de la consommation mensuelle des médicaments sans perte.....	79
Tableau 44 : Coût de consommation et des pertes totales en anticancéreux injectables durant les 6 mois d'étude.....	79
Tableau 45 : Bactéries trouvées dans l'air et sur les surfaces.	83
Tableau 46 : Bactéries trouvées sur les mains des infirmiers et des préparateurs.	84
Tableau 47 : Champignons retrouvés sur l'ensemble des prélèvements.....	85
Tableau 48 : Les réponses recueillies des préparateurs des protocoles des anticancéreux.	86
Tableau 49 : Réponses recueillies des infirmiers assurant l'administration des cures d'anticancéreux.....	87

Liste des figures

Figure 1 : Cibles des principaux anticancéreux cytotoxiques.	6
Figure 2 : Circuit du médicament.	14
Figure 3 : Plan type d'une nouvelle URCC.	23
Figure 4 : Exemple d'une hotte à flux laminaire vertical.	25
Figure 5 : Exemple d'un isolateur.	25
Figure 6 : Schéma du principe d'un isolateur.	27
Figure 7 : Nombre de bactéries émises par l'homme.	35
Figure 8 : Principales sources particulières et tailles respectives.	37
Figure 9 : Technique de prélèvement par écouvillonnage.	43
Figure 10 : Connecteur poche médicament.	44
Figure 11 : Prélèvements acheminés au laboratoire.	45
Figure 12 : Enrichissement dans le bouillon BHIB.	45
Figure 13 : Les milieux de culture ensemencés.	46
Figure 14 : Coloration de GRAM.	47
Figure 15 : Milieu TSI non ensemencé (à gauche), TSI positif	48
Figure 16 : Milieu non ensemencé (à gauche), test indole positif/ uréase négatif (au milieu), test indole positif/uréase positif (à droite).	49
Figure 17 : Matériel nécessaire pour la réalisation du test de la catalase.	49
Figure 18 : Test de catalase négatif (à droite), test de catalase positif (à gauche).	50
Figure 19 : Matériel nécessaire pour la réalisation du test d'oxydase.	50
Figure 20 : Test d'oxydase positif.	50
Figure 21 : Matériel nécessaire pour la réalisation du test de la coagulase.	51
Figure 22 : Test de coagulase positif (à droite), test de coagulase négatif (à gauche).	51
Figure 23 : Paillasse de la hotte.	52
Figure 24 : Ensemencement des milieux de culture.	53
Figure 25 : Comparaison du coût de la consommation et des pertes totales en médicaments anticancéreux injectables durant les 6 mois d'étude.	82
Figure 26 : <i>Staphylococcus aureus</i> sur milieu Chapman.	85
Figure 27 : <i>Staphylococcus aureus</i> sur GSC (à droite) et sur GSF (à gauche).	85
Figure 28 : <i>Enterococcus</i> sp sur GSF.	85
Figure 29 : <i>Escherichia coli</i> sur GN (à droite) et sur milieu Hektoen (à gauche).	86
Figure 30 : <i>Pseudomonas stutzeri</i> sur GN (à gauche) et sur milieu Hektoen (à droite).	86

Figure 31 : <i>Corynebacterium</i> sp sur GSF.....	86
Figure 32 : <i>Staphylococcus epidermidis</i> sur milieu Chapman (à gauche) et <i>Staphylococcus saprophyticus</i> sur GN (à droite).....	87
Figure 33 : <i>Bacillus</i> sp sur milieu Chapman.	87
Figure 34 : <i>Micrococcus</i> sp sur milieu Chapman.....	87
Figure 35 : <i>Actinomyces</i> sp sur GN.	87
Figure 36 : Microscopie de <i>Staphylococcus aureus</i>	88
Figure 37 : Microscopie de <i>Staphylococcus epidermidis</i>	88
Figure 38 : Microscopie de <i>Corynebacterium</i> sp.	88
Figure 39 : Microscopie de <i>Bacillus</i> sp.	88
Figure 40 : Microscopie d' <i>Escherichia coli</i>	89
Figure 41 : Microscopie de <i>Pseudomonas stutzeri</i>	89
Figure 42 : Microscopie d' <i>Enterococcus</i> sp.	89
Figure 43 : Microscopie de <i>Micrococcus</i> sp.	89
Figure 44 : Microscopie <i>Actinomyces</i> sp.	89
Figure 45 : Macroscopie <i>Penicillium chrysogenum</i> recto (à gauche et au milieu) et verso (à droite).	91
Figure 46 : Macroscopie <i>Penicillium expansum</i>	91
Figure 47 : Macroscopie <i>Cladosporium</i> sp recto (à gauche) et verso (à droite).	91
Figure 48 : Macroscopie <i>Alternaria</i> sp recto (à gauche) et verso (à droite).	92
Figure 49 : Macroscopie <i>Acremonium</i> sp recto (à gauche) et verso (à droite).	92
Figure 50 : Macroscopie <i>Rhizopus</i> sp recto (à gauche) et verso (à droite).	92
Figure 51 : Macroscopie <i>Rhodotorula</i> sp recto (à gauche) et verso (à droite).	93
Figure 52 : Microscopie <i>Penicillium expansum</i>	93
Figure 53 : Microscopie <i>Rhodotorula</i> sp.	93
Figure 54 : Microscopie <i>Alternaria</i> sp.	93
Figure 55 : Microscopie <i>Rhizopus</i> sp.	94
Figure 56 : Microscopie <i>Cladosporium</i> sp.	94
Figure 57 : Microscopie <i>Acremonium</i> sp.	94

Introduction générale et problématique

Le cancer est une maladie lourde et douloureuse, classée deuxième cause de mortalité en Algérie avec un pourcentage de 21 % après les maladies cardiovasculaires, plus de 50000 nouveaux cas sont enregistrés chaque année.[1]

Depuis quelques années, la prise en charge de patients atteints de cancer a connu un développement considérable grâce à un diagnostic plus précoce de certains cancers, à une meilleure maîtrise des protocoles, à la prévention de certains effets indésirables, et à la découverte de molécules innovantes.

La reconstitution des anticancéreux constitue un enjeu de santé publique, à la fois en terme de protection du personnel et de l'environnement des risques liés à l'exposition à ces médicaments, de sécurité du patient par la qualité des préparations administrées, et aussi en terme d'économie, compte tenu de l'onérosité des molécules anticancéreuses surtout celle de la thérapie ciblée, et des reliquats engendrés par leur reconstitution.

Dans le cadre de notre étude, nous nous sommes intéressées à l'impact économique et à l'évaluation des risques liés au mode de préparation des médicaments anticancéreux injectables, au sein du service clinique d'oncologie à l'unité Belloua CHU Tizi-Ouzou, pendant une période de 6 mois.

Plusieurs objectifs sont visés par ce travail :

- Evaluer l'impact économique des reliquats engendrés par la reconstitution des médicaments anticancéreux injectables.
- Rechercher d'éventuels germes au niveau des lieux de reconstitution et sur les mains des manipulateurs, pouvant contaminer les préparations.
- Recueillir les symptômes liés à l'exposition aux cytotoxiques à l'aide d'un questionnaire, et déterminer les moyens de protection utilisés.

Enfin, le but final est d'apporter des informations sur les mesures correctives, afin de limiter les pertes économiques, assurer une meilleure protection du personnel et une meilleure sécurité thérapeutique vis-à-vis du patient.

PARTIE
THEORIQUE

Chapitre I
Les anticancéreux

1. Cancer

1.1. Définition

Le cancer est toute tumeur maligne, caractérisée par une prolifération anarchique de certaines cellules qui peuvent se développer à partir de n'importe quelle partie du corps, et qui sont morphologiquement anormales présentant des limites peu nettes avec les tissus avoisinants. Ces cellules sont capables de migrer par voie lymphatique ou sanguine, de s'infiltrer et détruire les tissus voisins, puis coloniser le reste de l'organisme à partir de la tumeur primitive et former des métastases.[2]

1.2. Types de cancer

On répertorie plus de 100 types de cancers qui sont classés :

- Soit selon l'organe principal : comme le cancer du sein, le cancer du poumon, le cancer de la prostate, le cancer du foie, le cancer du rein, le cancer buccal, le cancer du cerveau.
- Soit selon le tissu à partir duquel ils se développent : (classification anatomopathologique)[3].

Tableau 1 : Classification anatomopathologique des cancers.[4]

Tissus		Tumeurs
Epithélium	<ul style="list-style-type: none"> - Glandulaire - Malpighien - Urothélial 	<ul style="list-style-type: none"> - Adénocarcinome - Carcinome épidermoïde - Carcinome urothélial
Conjonctif	<ul style="list-style-type: none"> - Fibroblastique - Adipeux - Muscle strié - Muscle lisse 	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrosarcome - Liposarcome - Rhabdomyosarcome - Léiomyosarcome
Hématopoïétique		- Leucémie, Lymphome
Germinal		- Tératocarcinome
Neuroectodermique		- Mélanome

2. Traitement du cancer

Il existe plusieurs options thérapeutiques contre le cancer, les principales sont : la chirurgie, la radiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie, les thérapies ciblées et la chimiothérapie.

Ces différentes méthodes peuvent être utilisées seules ou combinées, simultanément ou l'une après l'autre, selon le type de tumeur et l'objectif visé.

2.1. But du traitement

Il peut être :

- Curatif : permet d'espérer une guérison définitive.
- Palliatif : ralentit ou stoppe l'évolution avec atténuation des symptômes du cancer afin de permettre au patient de mener une vie aussi proche de la normale que possible. [5]

2.2. Choix de la stratégie thérapeutique

Le traitement est adapté à chaque patient en fonction :

- Des caractéristiques du cancer : son type, sa localisation et son degré d'extension.
- Des données personnelles du malade : âge, état général et antécédents du patient.

Il s'appuie sur les recommandations des bonnes pratiques, et fait l'objet d'une concertation pluridisciplinaire afin de décider et de planifier le traitement, ce dernier sera discuté ultérieurement avec le patient lors d'une consultation spécifique dite consultation d'annonce.[6]

2.3. Types de traitement

2.3.1. Chirurgie

La chirurgie oncologique est la forme la plus ancienne des traitements du cancer. C'est le traitement de base de la plupart des cancers solides.

Il s'agit de l'ablation totale ou partielle de la tumeur et d'une partie variable du tissu sain avoisinant, afin d'éliminer les éventuelles cellules cancéreuses présentes et de limiter le risque de récurrence.

Elle est utilisée souvent en combinaison avec d'autres traitements tels que la chimiothérapie et la radiothérapie. Ces traitements peuvent précéder l'acte chirurgical dans le but de réduire

la taille de la tumeur et de faciliter la chirurgie, ils sont alors appelés néo adjuvants, comme ils peuvent le compléter pour éliminer les cellules cancéreuses qui seraient encore présentes après la chirurgie donc appelés adjuvants.[5] [7]

2.3.2. Radiothérapie

C'est une méthode de traitement locorégional des cancers, dont plus de la moitié des malades atteints d'un cancer y bénéficie à une étape ou à une autre de leurs parcours de soin.

Elle peut être recommandée seule dans la prise en charge des tumeurs particulièrement radiosensibles, ou associée à d'autres traitements.

Son principe consiste à exposer les cellules cancéreuses à des radiations ionisantes, qui vont détruire leurs appareils de reproduction et les rendre incapables de se multiplier, tout en épargnant les tissus sains avoisinants[8]. On distingue :

a. La radiothérapie externe

C'est la technique la plus courante, elle consiste en l'émission de rayons par un appareil accélérateur de particules placé à l'extérieur de l'organisme.[9]

b. Curiethérapie

La source radioactive est implantée à l'intérieur du corps du malade, soit dans la tumeur ou dans une zone à proximité immédiate de la zone à traiter.

c. Radiothérapie métabolique

Elle repose sur l'administration par voie orale ou l'injection intraveineuse, d'éléments radio-pharmaceutiques qui vont se fixer sur les cellules cancéreuses et les détruire.[6]

2.3.3. Hormonothérapie

C'est le traitement de première intention dans le cas des cancers hormono-sensibles.

Les médicaments appartenant à cette famille peuvent agir de deux manières pour empêcher la prolifération de ces tumeurs hormono-dépendantes :

- Soit en bloquant la production des hormones, tels que l'ANASTROZOLE et l'EXEMESTANE qui empêchent l'action de l'aromatase (enzyme nécessaire pour la

transformation des androgènes en œstrogènes, ces dernières ont un rôle sur la croissance de certaines cellules cancéreuses).

- Soit en s'opposant à l'action des hormones, tels que : FULVESTRANT, TAMOXIFENE qui sont des médicaments anti-œstrogènes. Ils entrent en compétition avec les œstrogènes et prennent leurs places au niveau des récepteurs présents à la surface des cellules et bloquent ainsi leurs effets de stimulation sur les cellules cancéreuses.[9]

2.3.4. Immunothérapie

C'est l'une des méthodes de traitement les plus prometteuses en oncologie. Elle consiste à stimuler le système immunitaire du patient[10], on distingue :

2.3.4.1. L'immunothérapie non spécifique

Elle repose sur la stimulation générale du système immunitaire sans cibler spécifiquement les cellules cancéreuses.

Exemple : injection du BCG chez des patients atteints de cancer de la vessie.

2.3.4.2. L'immunothérapie spécifique

Elle induit des réponses immunitaires particulières et propres aux cellules cancéreuses. On en a deux types :

a. L'immunothérapie passive

- Soit par injection d'anticorps monoclonaux obtenus par biotechnologie.
- Soit par transfert adoptif de lymphocytes T cytotoxiques (CTL).

b. L'immunothérapie active ou vaccinale

Elle est réalisée par injection d'un antigène capable d'initier ou de stimuler une réponse immunitaire spécifique. Ces vaccins sont dits thérapeutiques car ils sont conçus pour traiter des cancers déjà présents.[11]

2.3.5. Thérapie ciblée

C'est un groupe de molécules hétérogènes dont le périmètre n'est pas clairement défini, car il partage des caractéristiques communes avec d'autres classes, notamment les

hormonothérapies et les immunothérapies spécifiques de type anticorps. Ces molécules inhibent les mécanismes d'oncogenèse en s'attaquant spécifiquement à certaines anomalies des cellules cancéreuses. On retrouve :

- Les inhibiteurs enzymatiques : ce sont de petites molécules chimiques actives sur le domaine intracellulaire des récepteurs, notamment les inhibiteurs de la protéine kinase (ex : IMATINIB).
- Les anticorps monoclonaux : ce sont des médicaments biologiques actifs sur la partie extracellulaire des récepteurs (ex: TRASTUZUMAB, c'est un anticorps qui cible le domaine extracellulaire du récepteur HER2).[12]

2.3.6. Chimiothérapie cytotoxique

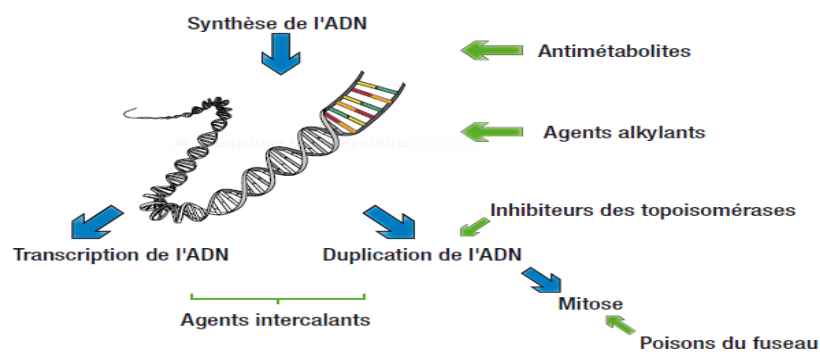


Figure 1 : Cibles des principaux anticancéreux cytotoxiques.[13]

2.3.6.1. Agents alkylants

Ces composés possèdent un ou plusieurs groupements alkyles très nucléophiles, capables d'établir des liaisons chimiques covalentes avec plusieurs groupements tels que : -SH, -OH, -COOH et -NH₂ que l'on retrouve dans l'ADN[14]. Ils peuvent être :

- Monofonctionnels ayant un seul lien avec l'ADN.
- Bi-fonctionnels créant de véritables ponts inter ou intra caténaux en se liant à deux nucléotides adjacents.

Ces réactions vont altérer la structure de l'ADN et empêcher ainsi sa transcription et sa réplication.[15]

Les alkylants sont des cytotoxiques dont l'action n'est pas dépendante du cycle cellulaire, parmi les quels on compte :

- Les dérivés du platine : Carboplatine, Cisplatine, Oxaliplatine.
- Les moutardes à l'azote : Cyclophosphamide, Ifosfamide, Chlorambucil ...
- Les nitroso-urées : Carmustine, Iomustine, Fotemustine, Streptozocine.
- Autres : Mitomycine, Procarbazine, Dacarbazine, Thiotepa ... [16]

2.3.6.2. Agents du fuseau

Ils constituent un ensemble de médicaments anticancéreux d'origine naturelle, qui agissent sur les cellules en division (mitose) et qui ont pour cible les microtubules (organites indispensables à la vie cellulaire, puisqu'ils participent à la constitution du fuseau mitotique). [15]

Ils sont répartis en deux familles principales :

- Les vinca-alcaloïdes : molécules isolées de la pervenche de Madagascar, *Cathartus roseus* ou *Vinca rosea* famille des Apocynacées, qui se lient à la tubuline et empêchent sa polymérisation en microtubules et provoquent la dépolymérisation de ceux déjà constitués, ce qui entrainera un arrêt du cycle cellulaire en phase M et donc la mort cellulaire. Parmi les principaux alcaloïdes de la pervenche : Vinblastine, Vincristine et Vinorelbine. [14] [15]
- Les taxanes : ce sont des molécules extraites de l'écorce de l'if, elles facilitent la polymérisation de la tubuline en microtubule et inhibent sa dépolymérisation, ce qui entrainera une modification du rapport tubuline soluble/microtubule. L'assemblage des microtubules empêchera le déroulement de la mitose. Principaux taxanes : Docétaxel, Paclitaxel. [15] [17]

2.3.6.3. Antimétabolites

Ce sont des molécules qui inhibent la synthèse des acides nucléiques, première étape indispensable à la multiplication cellulaire, en inhibant les enzymes clés qui interviennent dans le métabolisme cellulaire ou en jouant le rôle de substrat piège [14], on distingue :

- Les inhibiteurs enzymatiques, tel que le METHOTREXATE qui est d'une structure assez proche de celle de l'acide folique (vitamine B9), mais qui présente cependant assez de différences pour agir en tant qu'inhibiteur et bloquer alors toutes les réactions suivantes, nécessaires à l'incorporation de nucléotides dans l'ADN. [18]

- Les analogues structuraux des bases puriques et pyrimidiques : ils ont des structures semblables à celles des bases azotées en raison desquelles ils seront acceptés comme substrats, ce qui a pour résultat l'inhibition de la biosynthèse des acides nucléiques et des protéines indispensables pour la multiplication cellulaire[15],

Exemples :

- Les analogues puriques : Fludarabine, Mercaptopurine.
 - Les analogues pyrimidiques : Gemcitabine, Cytarabine ,5-Fluorouracile.
- Parfois les deux processus sont nécessaires pour l'efficacité d'un agent, comme dans le cas de Lonsurf qui est une combinaison de Tribluridine (analogue de la Thymidine) et de Tipiracil (inhibiteur de la thymidine phosphorylase).[16]

2.3.6.4. Inhibiteurs des topo-isomérases

Ces molécules agissent sur les topo-isomérases, classe d'enzymes impliquées dans la régulation de la structure tridimensionnelle de l'ADN, essentielle lors de la transcription et de la réplication de l'ADN.[19]

On distingue :

- Les topo-isomérases I : créent des cassures monocaténares de l'ADN suivies de religation, elles ont pour fonction de relâcher l'ADN en supprimant les superenroulements.
- Les topo-isomérases II : créent des cassures bi-caténares de l'ADN suivies de religation afin de dénouer l'ADN.[20]

Les agents inhibiteurs de topo-isomérases vont stabiliser ces cassures qui sont normalement transitoires et les transformer en lésions permanentes et létales pour la cellule.

- Inhibiteurs de la topo-isomérase I : les dérivés de Camptothécine, Irinotecan, et Topotecan.[16]
- Inhibiteurs de la topo-isomérase II : ils constituent un ensemble de molécules appartenant à diverses familles chimiques, parmi lesquelles on retrouve les anthracyclines (agents intercalants : Doxorubicine, Epirubicine, et les dérivés de la podophyllotoxine.)(14)

Chapitre II
Préparation des
anticancéreux

1. Historique de préparation des anticancéreux

Actuellement, la préparation des anticancéreux par les pharmacies centrales des hôpitaux est une évidence pour tout le monde. A la fin des années 1980, cela n'était pas du tout le cas. Cette activité de préparation était dévolue aux soignants. Principalement pour des raisons de sécurité pour le patient et la santé des soignants, des projets de centralisation de la préparation des anticancéreux injectables ont vu le jour.

Au centre hospitalier universitaire Vaudois (un des premiers hôpitaux en Suisse) la centralisation des préparations anticancéreuses pour le secteur hospitalier a démarré en 1989 avec le service de pédiatrie, la situation est la suivante :

- 1 EPT pharmacien.
- 1230 préparations/an.
- Prescription sur papier.
- 2 postes de sécurité microbiologique de type II à flux d'air laminaire vertical (Classe BPF A dans un environnement Classe BPF D).

En fin 2014 :

- 1 EPT pharmacien.
- 5 EPT préparateurs.
- Prescription informatisée.
- 12 000 préparations/an.
- 3 postes de sécurité microbiologique type III (Classe BPF A dans un environnement Classe BPF C).[21]

2. Circuit des agents anticancéreux

2.1. Prescription

La prescription constitue la première étape du circuit du médicament, elle a ainsi une fonction d'organisation des actes de santé effectués en aval, et elle conditionne la qualité de l'ensemble du circuit. La prescription est informatisée avec un logiciel intégré en réseau entre les unités de soin et l'URCC.[22]

2.1.1. Les ordonnances

C'est le support de la prescription, elles doivent contenir :

- Nom, prénom, âge, sexe, si nécessaire la taille et le poids du patient.
- Nom, qualité, qualification ou titre du prescripteur, son identifiant s'il existe, son adresse, sa signature, et la date de rédaction de l'ordonnance.
- Identification de l'unité de soin, les numéros de téléphone, de télécopie et de message électronique.
- Dénomination du produit prescrit, posologie et mode d'emploi.
- Durée du traitement.[23]

L'accès au dossier patient est possible pour tout contrôle pharmaceutique approprié et relatif :

- A la stratégie thérapeutique: indications conformes aux AMM, aux référentiels nationaux et régionaux.
- Au bon usage du médicament : données physiopathologiques du patient, historique médicamenteux, interactions médicamenteuses, effets indésirables rencontrés.[22]

2.1.2. Prescripteurs

La liste des prescripteurs habilités doit être déposée à la pharmacie.

La prescription est réalisée par : médecin « junior » et médecin « sénior », le degré d'habilitation est déterminé par le chef de service et validé par le pharmacien.[22] [24]

2.2. Validation

Chaque ordonnance d'anticancéreux est validée systématiquement par un pharmacien habilité.

La validation porte sur les éléments suivants :

- Les données légales d'une ordonnance (identification du prescripteur, identification de l'unité fonctionnelle et du service, la date de prescription, identification du patient).[25]
- Les données spécifiques d'une ordonnance (taille du patient, poids, surface corporelle, protocole de référence utilisé, numéro de la cure, ...).
- Le contrôle des doses (par prise, doses cumulées).
- L'adéquation de l'indication aux protocoles de référence.

Le cas échéant : leur adéquation aux paramètres biologiques du patient.[22]

La validation peut comporter si nécessaire une intervention pharmaceutique, par mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage du médicament, proposition de modification de traitement ou de substitution par un médicament équivalent, voire refus motivé de délivrance avec alors obligation d'en référer à l'auteur de la prescription.[23] [24]

Cette étape est donc une garantie supplémentaire de sécurité, le pharmacien vérifie que rien ne lui interdit la délivrance des médicaments prescrits.[23]

2.3. Procédures de préparation

2.3.1. Fiche de fabrication

La fiche de fabrication est éditée à partir d'un modèle validé, intégré au système informatique. Cette fiche est le lien direct avec la prescription, sans saisie manuelle des données[22], elle doit indiquer :

- Le nombre total de flacons à utiliser.
- Le solvant de reconstitution (nature et volume à utiliser).
- Le volume exact de médicament à prélever.
- La forme et le volume du conditionnement final.
- Le calendrier de production selon le schéma de cure.
- Le modèle d'étiquette.[25]

2.3.2. Gestion du feu vert

La reconstitution n'est réalisée qu'après confirmation médicale de la cure prévue en fonction des éléments suivants :

- La tolérance du cycle précédent.
- L'état clinique du patient.
- La vérification des pré-requis biologiques qui concernent essentiellement : l'hématologie (PNN, plaquettes, hématies), la fonction rénale (créatininémie), la fonction hépatique (bilirubine, transaminases).

Dans les hôpitaux du jour, il convient de s'assurer de la présence physique du patient dans le service avant d'effectuer la préparation.[25]

2.3.3. Système informatique

Il est indispensable sur tout le circuit, il permet :

- D'accéder au protocole thérapeutique validé et sécurisé issu du protocole de référence, et à la prescription comportant le calcul de la surface corporelle et des doses.
- L'édition des étiquettes, de la fiche de fabrication.

La conception, la mise en place et l'évolution du système informatique doit impliquer un pharmacien.

Le matériel informatique doit assurer la mise à jour et la sauvegarde de toutes les données et permettre d'éviter tout risque d'erreur.

L'accès au système est protégé par un mot de passe.[22]

2.3.4. Préparation proprement dite

Cette préparation doit répondre en tout point aux normes des BPP, particulièrement au chapitre 6 (Préparation de médicaments stériles) et chapitre 7 (Préparation de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement).[22]

2.3.5. Contrôle avant dispensation

La dispensation d'une préparation n'intervient qu'après contrôle pharmaceutique en regard du dossier de préparation.

Le cas échéant, les préparations terminées, en attente de libération, sont maintenues en quarantaine dans une zone isolée et selon un circuit approprié.

Ces contrôles sont qualitatifs et peuvent être quantitatifs, ils sont réalisés par une personne différente de celle ayant réalisé la préparation.[22]

2.3.6. Documents d'enregistrement de la préparation

Un registre des préparations est tenu conformément à l'annexe A des BPP, chaque préparation se voit attribuer un numéro d'ordre servant de numéro de lot.

Lors de leur dispensation, les préparations sont enregistrées sur un ordonnancier.

La gestion des anomalies, des retours, des réclamations et des rappels de lot est organisée.

Les conditions d'archivage sont encadrées par une procédure. Elles permettent un accès rapide et ciblé aux données recherchées.[22]

2.4. Administration des médicaments

Il existe un plan d'administration des anticancéreux et des adjuvants qui précise :

- Les noms des produits en DCI.
- Les doses à administrer.
- La nature et le volume des véhicules de perfusion à administrer.
- La chronologie et la durée d'administration et toute information utile complémentaire.

Il comporte des consignes de surveillance et les conduites à tenir en cas de complication.

Ce plan est édité autant que possible, informatiquement, en lien direct avec la prescription et le protocole de référence.[22]

2.5. Le personnel

Les préparations sont réalisées par un personnel pharmaceutique uniquement, spécifiquement formé et sous la responsabilité effective du pharmacien habilité.

2.5.1. Les effectifs

L'effectif doit être qualifié, en nombre suffisant :

- Jusqu'à 2500 préparation /an : au moins un pharmacien temps partiel et un préparateur mi-temps.
- De 2500 à 5000 préparation/an : au moins un pharmacien temps plein et un préparateur temps plein.
- Au delà de 5000, il est recommandé de disposer d'un préparateur temps plein par tranche de 5000 et un pharmacien temps plein par tranche de 10000 préparations.

Tout le personnel est surveillé régulièrement par le service de santé qui assure la traçabilité de ce suivi.[22]

2.5.2. Formation

Tout le personnel des unités centralisées doit bénéficier d'une formation initiale spécifique et d'une formation continue, il doit être régulièrement évalué.[22]

2.5.3. Protection du personnel

Basée sur la mise à disposition de mesures de protection individuelles et collectives ainsi que la formation continue des agents.

Une douche d'urgence est installée à proximité de l'URCC. L'accès à un dispositif rince-œil est accessible et la prise en charge ophtalmologique est organisée.

En cas d'incident type coupure, piqûre ou de projection, un kit de réparation est disponible pour l'équipement et un kit de soin pour le personnel, une consultation auprès des médecins du travail est ainsi organisée.

Un kit de casse est disponible dans les zones à risques : local de réception, stockage, préparation, services de soin.[22]

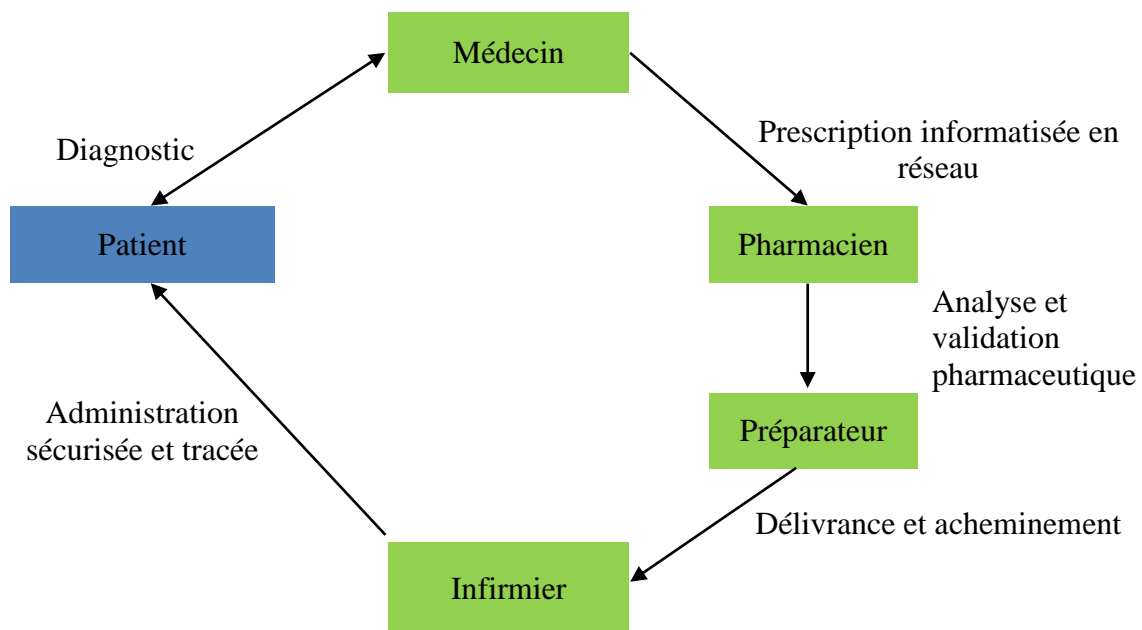


Figure 2 : Circuit du médicament.[23]

3. Bonnes pratiques de préparation

La préparation des médicaments doit être réalisée de façon conforme aux BPP, prévoyant notamment les modalités de suivi, qui permettent d'assurer la traçabilité des médicaments.

3.1. Préparation de médicaments stériles

La préparation de médicaments stériles relève du chapitre 6 des BPP.

3.1.1. Définitions

a. Stérilité

Un médicament stérile répond à trois critères : absence de particules, apyrogénicité, absence de micro-organismes.

La préparation de médicaments stériles impose des exigences particulières. La pharmacopée propose des tests permettant d'assurer que le produit fabriqué répond aux critères précédents.[26]

b. Contamination

La contamination signifie l'introduction non volontaire d'impuretés chimiques ou microbiologiques ou autres matières étrangères à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire ou d'une substance active pendant n'importe quelle étape de la préparation (production, échantillonnage, conditionnement, stockage ou transport).[26]

3.1.2. Locaux et équipements

En raison du risque de contamination, la reconstitution des anticancéreux doit être effectuée dans une salle consacrée uniquement à cette tâche.[27]

La fabrication de médicaments stériles doit obligatoirement se faire dans des zones à atmosphère contrôlée ZAC.[26]

3.1.2.1. Définition ZAC

On entend par ZAC, une pièce dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini, et qui est construite et utilisée de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes.[26]

3.1.2.2. Classification des ZAC : (donnée par ISO-14644-1) :

Les ZAC sont classées selon leur niveau de contamination, chaque opération de préparation nécessite un niveau approprié de propreté de l'environnement.

Tableau 2 : Nombre maximal de particules autorisées par mètre cube en ZAC.[26]

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ de taille égale ou supérieure aux tailles précisées			
	0,5 µm (d)	5 µm	0,5 µm (d)	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	35200	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	Non défini	Non défini

- L'installation au repos s'obtient après 15 à 20 minutes en l'absence du personnel et après la fin des opérations de production.

La classe A : la zone où sont réalisées les opérations à haut risque, tel que le remplissage, l'air doit y être unidirectionnel et avoir une vitesse homogène.

La classe B : la zone où se déroulent les opérations de préparation et de remplissage aseptique.

La classe C et D : destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles.[28]

Tableau 3 : Recommandation pour la surveillance microbiologique des zones d'atmosphère contrôlée en activité.[26]

Classe	Limites recommandées de contamination microbiologique			
	Echantillon d'air UFC /m ³	Boîtes de pétri (diamètre 90 mm) UFC/4h	Gélose de contact (diamètre 55mm) UFC/plaque	Empreintes de gants (5doigts) UFC/gant
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

3.1.2.3. ZAC équipée d'un flux d'air laminaire

Cette zone d'atmosphère contrôlée est constituée de locaux, dont le renouvellement d'air est associé à un système de filtration haute efficacité pour les particules d'air (HEPA) permettant de répondre aux différentes classes d'empoussièrtements.[26]

3.1.2.4. Isolateur

Son installation ne nécessite pas, à ce jour, de disposer d'une pièce à atmosphère contrôlée.

L'isolateur est un système clos stérile (classe A) qui n'échange pas d'air non filtré ou de contaminants avec l'environnement adjacent.

Il réalise une barrière physique, étanche entre la préparation, le manipulateur et l'environnement.[26]

Pour les reconstitutions des anticancéreux avec répartition en système clos, l'isolateur en surpression présente un niveau de protection suffisant, l'objectif étant de protéger l'atmosphère interne vis-à-vis de l'extérieur et de garantir la qualité du produit fini.[29]

➤ Conditions d'accès

- L'entrée dans le local se fait par un SAS permettant l'accès à l'isolateur situé à l'intérieur de ce local.
- Le dispositif de préparation et l'ensemble du matériel nécessaire à la préparation ou au contrôle dans l'isolateur sont obligatoirement soumis à un cycle de stérilisation.
- Une surveillance en routine est effectuée et comprend notamment des essais d'étanchéité de l'isolateur, de ses annexes et des gants de manipulation.[26]

3.1.2.5. Nettoyage – Désinfection – Stérilisation

Les zones doivent être nettoyées de façon approfondie, conformément à une procédure validée. La surveillance microbiologique régulière des ZAC est nécessaire en vue de détecter tout développement microbien.[26]

3.1.3. Personnel

Le nombre de personnes présentes dans les zones de préparation est minimum, l'accès est limité, le déplacement dans ces zones est maîtrisé.

Toutes les personnes (y compris personnels de nettoyage et de maintenance) employées dans ces zones reçoivent une formation appropriée et évaluée comportant également des éléments d'hygiène et de microbiologie.

Une propreté et une hygiène de haut niveau sont essentielles.

Les vêtements, y compris les gants, les masques et autres protections, et leur qualité sont adaptés aux préparations et aux classes des zones de travail.[26]

3.1.4. Préparation

Des précautions sont prises aux différents stades de la préparation pour diminuer les risques de contamination.

Les accessoires, les récipients, le matériel et tout autre article nécessaire en ZAC, doivent être stérilisés et introduits dans la zone selon un système validé ne permettant pas l'introduction de contaminants.

Les mouvements des opérateurs présents dans la zone sont mesurés et méthodiques pour éviter l'émission de particules et d'organismes lors de mouvements trop vifs.[26]

3.2. Préparation de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement

Ce titre relève du chapitre 7 des bonnes pratiques de préparation.

3.2.1. Médicaments dangereux

Un médicament dangereux est défini comme un agent qui en raison de sa toxicité présente un danger pour le personnel.

Ces substances sont identifiées par une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Carcinogénicité.
- Génotoxicité.
- Tératogénicité.
- Toxicité à faible dose.

Les médicaments dangereux englobent les agents cytotoxiques, antinéoplasiques et quelques anticorps monoclonaux. Ainsi le chapitre 7 des BPP s'applique à la préparation des médicaments anticancéreux.[27]

3.2.2. Personnel

Tout le personnel impliqué dans la préparation et l'administration des médicaments cytotoxiques doit être qualifié et formé régulièrement, et doit également être informé des risques liés à l'exposition professionnelle à ces médicaments.[27]

La protection des femmes enceintes ou allaitantes doit être assurée dans les conditions prévues par le droit du travail.

L'habillement et les équipements sont adaptés à l'usage et au risque encouru, notamment au cours des opérations de nettoyage de l'intérieur de la zone de travail et de changement de matériel.[26]

3.2.3. Locaux

Les locaux sont dédiés à cette activité de préparation des substances dangereuses, sauf exception justifiée.[26]

L'aménagement des locaux en différentes zones de caractéristiques définies, intervient pour contribuer à prévenir toute contamination croisée entre les préparations. La communication entre les différents locaux se fait par des SAS adaptés avec des procédures d'asservissement des portes et des dispositifs audio-visuels, le contact visuel entre les locaux est nécessaire pour permettre une intervention rapide en cas d'incident.

Toutes les surfaces (murs, sols, plans de travail ...) sont conçues pour être parfaitement inertes chimiquement et éviter les risques d'adsorption ou de fixation des produits à risque et sont faciles à nettoyer.[22]

Les évacuations d'eau et de fluides disposent des systèmes appropriés pour éviter la contamination de l'environnement. Le système de ventilation des locaux est indépendant et également conçu de façon à éviter la contamination de l'environnement.

Une zone de nettoyage du matériel et des équipements est spécialement affectée aux produits à risque.[26]

3.2.4. Matériel

Le matériel et les dispositions mis en œuvre sont adaptés aux risques encourus (risque de contamination croisée, risque de bio contamination, risque de contact cytotoxique...).

Le matériel de préparation, non à usage unique, utilisé pour les produits à risque est dédié à cette activité. Il est facile à nettoyer pour limiter la contamination chimique.

Les postes de sécurité microbiologique sont de type vertical, adaptés à la fabrication des produits à risque avec une évacuation extérieure appropriée à la protection de l'environnement et sans possibilité de mise en circulation dans le réseau d'air ambiant de l'établissement. Ils sont dans un environnement adapté pour la réalisation de préparations stériles.

Les enceintes sont conçues pour que les filtres soient remplacés et que la maintenance soit assurée en limitant la contamination.[26]

3.2.5. Préparation

La méthode de préparation est maîtrisée et validée pour limiter les risques de contamination des locaux de préparation.

Un système de protection adapté est utilisé : poste de sécurité microbiologique vertical, isolateur ou tout autre système protégeant les personnes, le produit et l'environnement.

La séparation entre l'opérateur et le produit toxique est à privilégier pour éliminer les risques de contact. La qualité des gants, seul contact direct entre le produit et l'opérateur, assure une protection maximale.[26]

3.2.6. Conditionnement

L'intervalle de temps entre le début de la préparation et le conditionnement est le plus bref possible. Si possible, les préparations sont présentées prêtes à l'emploi, c'est-à-dire avec le perfuseur ou le dispositif d'administration connecté et purgé avec le solvant de dilution pour que le personnel infirmier puisse effectuer l'administration sans risque.[26]

3.2.7. Etiquetage

Les préparations doivent être facilement identifiables par tout le personnel impliqué dans leur manipulation, l'étiquette devrait afficher un avertissement clair indiquant la nature cytotoxique des préparations.

La température et les conditions d'éclairages appropriées doivent être clairement étiquetées sur l'emballage externe.

Les instructions à suivre en cas d'urgence, particulièrement lors de déversement ou casse doivent être indiquées.

Il devrait y avoir également la désignation du médicament et les indications essentielles au bon usage de la préparation.[17] [27]

3.2.8. Transport

Les préparations sont transportées dans des conditions ne présentant aucun risque pour les personnes et l'environnement, tout en assurant le maintien de la qualité des préparations.[26]

3.2.9. Rejets et déchets

Des dispositions adaptées sont prises pour éliminer ou traiter les effluents en provenance des locaux de préparation.

Tous les déchets de produits provenant de la préparation sont disposés dans des récipients spéciaux réservés à cet effet.

La durée de stockage des déchets est limitée.[26]

3.2.10. Gestion des anomalies et réclamations

Aucune préparation n'est libérée et distribuée avant que le pharmacien en charge de cette libération ait certifié qu'elle répond aux spécifications établies.

Toute préparation non conforme est identifiée, isolée et conservée dans une protection adéquate jusqu'à la détermination de la cause de la non-conformité. Toute anomalie est examinée et enregistrée, une action corrective est mise en œuvre dans les meilleurs délais.[26]

4. Unité de reconstitution des cytotoxiques

La reconstitution des anticancéreux doit se faire dans une unité construite et structurée de façon à optimiser les opérations et minimiser au mieux les risques d'erreurs ou de contamination.[30]

4.1. Locaux

L'unité de reconstitution des anticancéreux est aménagée en six locaux contigus.

La cascade de pression entre ces différents locaux est de 12.5 Pa à 15 Pa, elle permet de garantir la stérilité du produit fini et le confinement des contaminants chimiques toxiques

4.1.1. Local de travail externe

Son atmosphère n'est pas contrôlée, il est réservé à l'acte pharmaceutique et comprend la documentation, le dossier patient, le système informatique.[22]

4.1.2. Local de stockage

Ce local est conçu au stockage des matières, il doit être contrôlé afin de garantir le respect des conditions de stockage des différentes matières premières, produits ou articles de conditionnement.[30]

4.1.3. Le SAS des matières

Ce local est dédié au transfert des produits entre le local de stockage et celui de préparation et inversement.

4.1.4. Le SAS des déchets

Ce local est dédié à l'évacuation des déchets du local de préparation vers l'extérieur du secteur.

4.1.5. Le SAS du personnel

Il est divisé en deux zones et sert, pour la zone « sale » au déshabillage et au lavage des mains, et pour la zone « propre » à l'habillage stérile, ce SAS est équipé d'un pont de lavage.

4.1.6. Local de préparation

Il est destiné à la préparation stérile proprement dite.

Son aménagement est conforme aux lignes directrices des bonnes pratiques en vigueur et comprend notamment : des surfaces lisses et inertes chimiquement, des angles arrondis, un éclairage intègre ainsi qu'une paroi vitrée afin de permettre le contrôle des différentes étapes de préparation.[22]

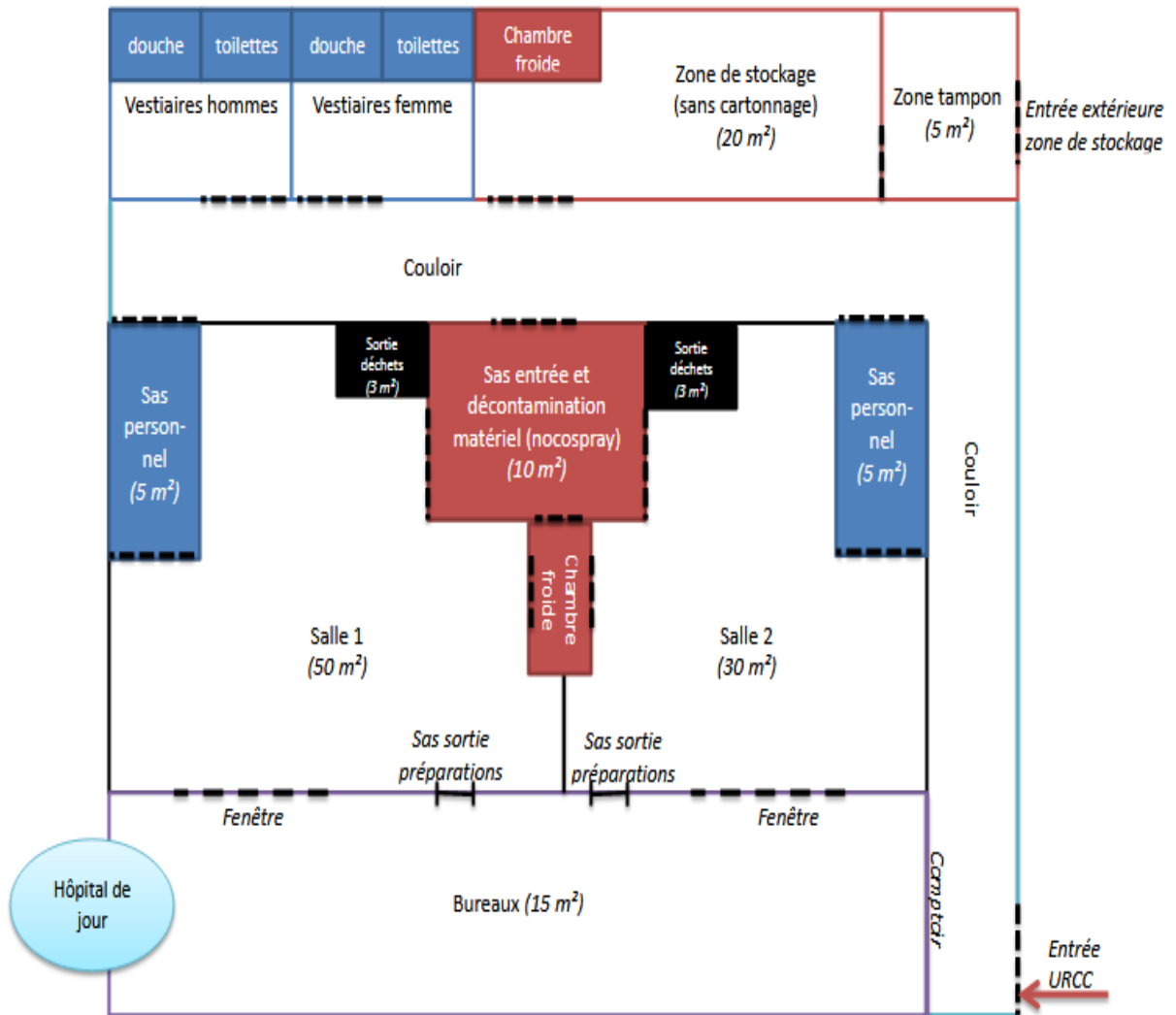


Figure 3 : Plan type d'une nouvelle URCC.

4.2. Equipements

La reconstitution des anticancéreux de manière aseptique doit se faire dans une enceinte de classe A qui sépare le préparateur du produit, il existe aujourd'hui deux grands types d'équipements offrant ces caractéristiques : les hottes à flux laminaire vertical et les isolateurs.[31]

4.2.1. Hottes à flux laminaire vertical

4.2.1.1. Définition

Ce sont des enceintes destinées à assurer une protection des manipulateurs et de l'environnement vis-à-vis des agents biologiques pathogènes.[31]

Tableau 4 : Surface des locaux d'une UCRC équipée d'une hotte à flux d'air laminaire.

Surface	1 hotte	2 hottes
Local de stockage	10 m ²	15 m ²
Local de travail externe	15 m ²	20 m ²
SAS des matières	03 m ²	03 m ²
SAS des déchets	03 m ²	03 m ²
SAS du personnel	05 m ²	05 m ²
Local de préparation	15 m ²	25 m ²
Surface totale	51 m ²	71 m ²

Ces enceintes sont caractérisées par :

- Un schéma de ventilation qui correspond à celui des postes de sécurité microbiologique (PSM) de type II.[32]
- La ventilation de l'espace de travail est assurée par un écoulement d'air filtré, unidirectionnel, descendant appelé laminaire.[31]
- Présence de trois filtres HEPA (haute efficacité pour les particules de l'air) de la classe EU14.
- Absence de filtre pour polluants gazeux.
- Extraction de tout l'air de l'enceinte vers l'atmosphère extérieure, par un dispositif de raccordement indirect sans recyclage.
- Plan de travail non perforé.[32]
- Ouverture frontale.[31]

4.2.1.2. Principe

La dépression qui règne à l'intérieur de l'enceinte permet l'aspiration de l'air extérieur qui est repris.[31]

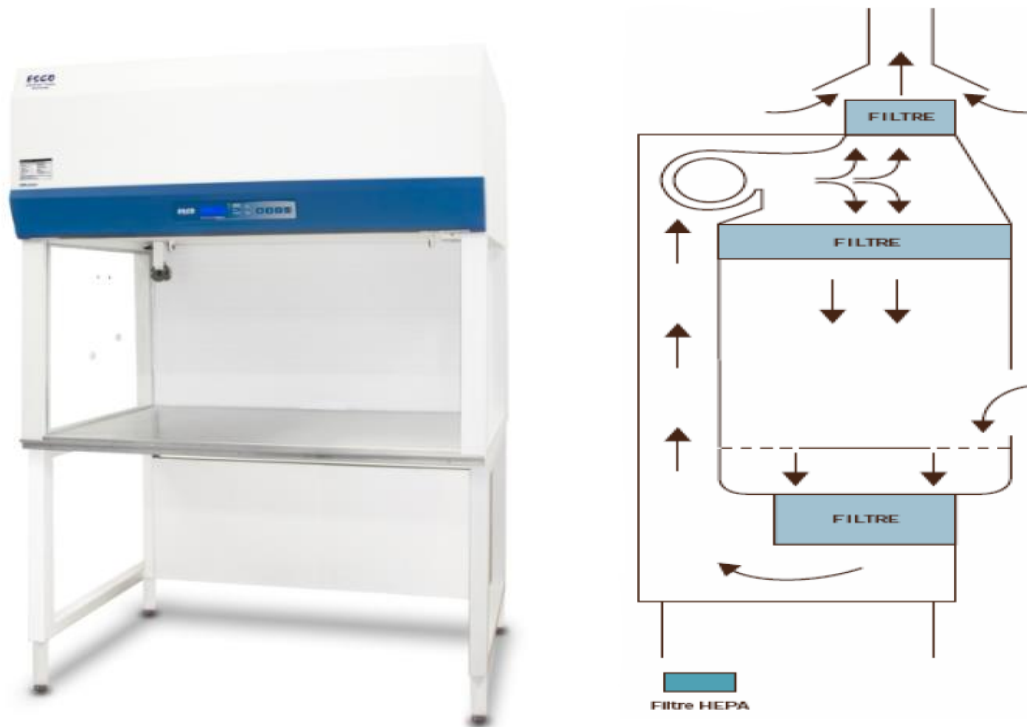


Figure 4: Exemple d'une hotte à flux laminaire vertical.[33]

4.2.2. Isolateur



Figure 5 : Exemple d'un isolateur.[34]

4.2.2.1. Définition

Un isolateur est un dispositif séparatif permettant le traitement et le conditionnement de produits sensibles. C'est un volume clos, étanche, « stérilisable », limité par deux filtres de très haute efficacité (HEPA) dans lesquels les opérateurs interviennent en étant séparés du milieu confiné. Il s'agit donc d'un volume clos grâce à des parois matérialisant une séparation physique entre zone propre et zone non propre.[35]

Tableau 5 : Surface des locaux d'une UCRC équipée d'un isolateur.

Surface	1 isolateur	2 isolateurs
Local de stockage	10 m ²	15 m ²
Local de travail externe	15 m ²	15 m ²
SAS des matières	03 m ²	03 m ²
SAS des déchets	03 m ²	03 m ²
SAS du personnel	05 m ²	05 m ²
Local de préparation	25 m ²	40 m ²
Surface totale	61 m ²	81 m ²

4.2.2.2. Caractéristiques

- La paroi souple (PVC translucide) ou rigide (polyméthacrylate de méthyle et polycarbonate).
- Le système de ventilation autonome par l'intermédiaire de filtres HEPA en amont et en aval permet soit :
 - Une surpression (pression positive par rapport au local) : garantie de la qualité du produit fini.
 - Une dépression (pression négative par rapport au local) : protection du manipulateur lors de la manipulation de matière pulvérisante.
- La manipulation se fait par l'intermédiaire de manchettes équipées de gants ou d'un ou plusieurs hémiscaphandres couplées ou non à des manchettes.
- Le système de transfert permet soit d'unir deux enceintes stériles séparées, soit d'introduire et d'extraire les contenants, les produits et les matériels de l'isolateur sans interférence entre les différentes qualités d'air de l'isolateur et de la pièce de préparation.
- L'agent stérilisant est utilisé à concentration variable soit par évaporation ou nébulisation.
- L'acide paracétique et le peroxyde d'hydrogène sont utilisés comme agents stérilisant.[32]

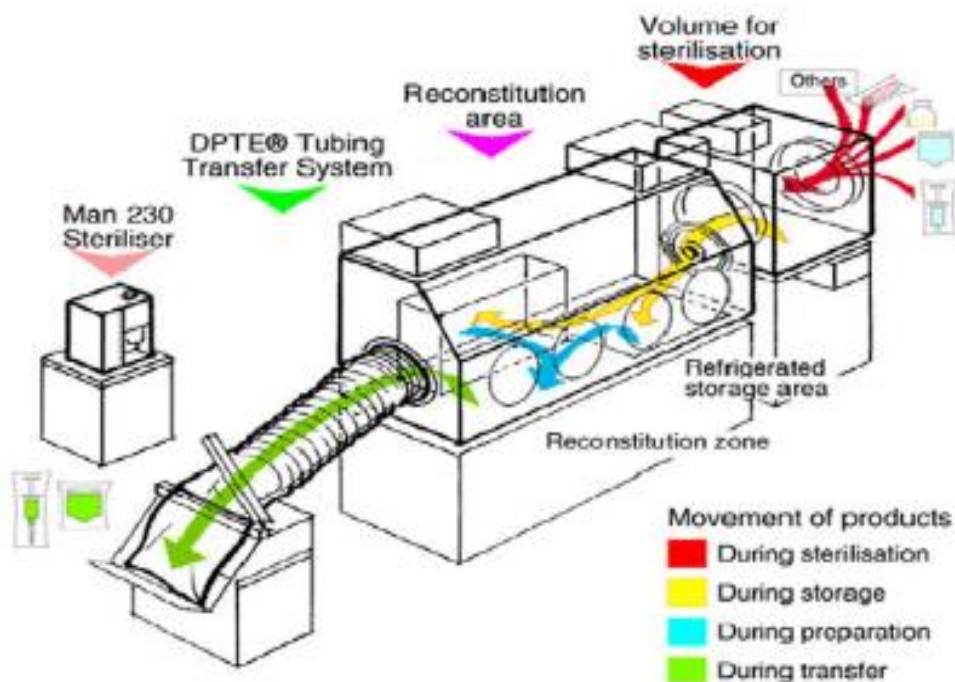


Figure 6 : Schéma du principe d'un isolateur.[31]

5. Impact économique de la reconstitution des anticancéreux

Les médicaments anticancéreux sont caractérisés par une marge thérapeutique étroite avec une toxicité élevée, ce qui fait que les préparations anticancéreuses ne sont pas disponibles sous une forme commercialisée. Chacune est unique, ciblant un seul patient selon le protocole établi par le médecin prescripteur, afin de l'adapter spécifiquement à la pathologie, au poids, à l'état général du malade, afin de garantir l'administration de la dose efficace mais non toxique. Par conséquent, les posologies des anticancéreux sont fréquemment calculées en dose par unité de poids ou de surface corporelle.

La nature du principe actif, des excipients ou de facteurs environnementaux tels que les conditions de conservation (température, exposition à la lumière), conditionne la durée de stabilité des anticancéreux, qui sont généralement conditionnés sous un nombre limité de formats de flacons. Il en résulte que lors de la préparation de spécialités anticancéreuses la quantité contenue dans le flacon du produit peut ne pas correspondre à la dose exacte à administrer au patient. Dans ce cas, un reliquat de produit demeure dans le flacon après prélèvement de la dose nécessaire. Ce reliquat ne peut être conservé que pendant la durée de stabilité de la molécule, en l'absence d'administration à un autre patient sur cette période, il

sera détruit. Lorsqu'il s'agit de molécules onéreuses, la perte de ce reliquat peut engendrer des dépenses significatives. Il apparaît alors essentiel d'essayer de réduire au maximum la perte de ces reliquats pour limiter le gaspillage.[36]

Parmi les méthodes utilisées pour minimiser ces pertes, on retrouve :

5.1. La centralisation des préparations anticancéreuses

L'intérêt d'une préparation centralisée des médicaments anticancéreux est justifié, en plus de la sécurisation du circuit du médicament, par des données économiques démontrées par plusieurs études. Cette économie s'explique par :

- La réduction des stocks (les stocks réalisés au sein des différents services administrateurs ne se font plus qu'au niveau de l'unité centralisée).
- Une meilleure gestion du conditionnement (étant donné la grande quantité de médicaments consommés, ces derniers peuvent être conditionnés dans des emballages plus grands et donc moins coûteux).
- La plus grande partie de l'économie porte sur le réemploi des reliquats permettant d'éviter les gaspillages excessifs de préparation de ces médicaments.[37]

Exemple d'étude :

L'étude de l'impact économique de l'utilisation des reliquats d'OXALIPLATINE dans 3 centres hospitaliers (Hôpital St Antoine Paris, Hôpital Carémeau Nîmes, Centre Léon Bérard Lyon) qui a permis de définir une économie potentielle de 10 à 16% en fonction des centres hospitaliers selon leur organisation.

5.2. L'arrondi des doses

Le dose-banding (DB) est un concept anglo-saxon, initié vers la fin des années 1990. Il est défini comme un « système par lequel, suivant un accord entre la pharmacie et les prescripteurs, les doses calculées d'anticancéreux injectables sont arrondies à une dose standard prédéterminée supérieure ou inférieure. La variation entre la dose standardisée et la dose calculée ne doit pas excéder 5%.

Les doses standardisées permettent une fabrication à l'avance des perfusions par la pharmacie qui vont générer des économies non seulement par l'utilisation de l'intégralité des flacons d'anticancéreux mais également par la possibilité de remise en stock des poches non utilisées lors d'éventuelles annulations de cures, sous réserve de respect des conditions optimales de conservation.[38]

5.3. Gestion du flux des patients

Planifier les administrations de chimiothérapies de sorte que les patients se présentent dans une fenêtre de temps compatible avec les durées de stabilité des molécules.

Regroupement des sessions d'administration de chimiothérapie par pathologie ou molécule.

5.4. sélection des formats de flacons les plus adaptés

Le choix se fait en fonction des prix unitaires et des fréquences de dispensation.

5.5. Réalisation d'étude de stabilité

Permet d'augmenter la durée de conservation des médicaments anticancéreux.[36]

Chapitre III

Risques liés à la préparation des anticancéreux

1. Toxicité pour le personnel

1.1. Généralités

L'exposition du personnel hospitalier aux substances anticancéreuses génère des effets indésirables plus préoccupants que les connaissances restent encore insuffisantes pour en apprécier avec certitude leur impact.

L'expression des symptômes est différente de celle décrite par les patients.[30]

1.2. Les sources d'exposition

Les risques liés à l'exposition aux anticancéreux peuvent survenir tout au long du cycle de vie de ces substances.[39]

1.2.1. Contamination des surfaces externes

- L'extérieur des flacons : livraison par l'industrie pharmaceutique de flacons contaminés.
- Contamination des poches de perfusion.
- Contamination des surfaces (paillasses, surfaces intérieures des isolateurs, sols ...).[40]

1.2.2. Contamination lors de la reconstitution

- La vaporisation de certaines solutions d'anticancéreux (Cyclophosphamide, 5-Fluorouracile) à température ambiante conduit à la formation d'aérosols cytotoxiques non retenus par les filtres HEPA des hottes à flux d'air laminaire, ce qui provoque une contamination parfois très importante au niveau des sites de préparation, hottes à flux laminaire et environnement proche.
- Prélèvement d'une solution.
- Transfert de la solution dans une poche.[41]

1.2.3. Contamination lors d'administration

L'administration du traitement au patient est une occasion de contamination, par contact avec l'emballage ou le médicament lui-même.[40]

1.2.4. Contamination par les excréta des patients

Les excréta du patient (urine, sueur, salive) constituent une source de contamination potentielle souvent sous-estimée, dans lesquels on retrouve les médicaments inchangés ou sous forme de métabolites actifs.

Le traitement du linge sali, de la literie et des poubelles nécessite une attention particulière.[41]

1.3. Voies d'exposition

L'exposition peut se faire par trois voies :

1.3.1. Voie cutanée

C'est la principale voie de contamination qui résulte essentiellement du contact direct des substances cytotoxiques avec la peau et les muqueuses.[41]

1.3.2. Voie respiratoire

Inhalation d'aérosols liquides ou solides (microgouttelettes ou poussières des produits anticancéreux) peut engendrer une contamination.[41]

1.3.3. Voie digestive

La contamination peut se faire en portant à la bouche ses propres mains ou des objets souillés.[41]

1.4. Types de toxicité

Les médicaments anticancéreux ont une action sur les cellules cancéreuses, mais également sur les cellules saines. Les risques liés à leur manipulation par le personnel soignant sont connus depuis longtemps.

1.4.1. Toxicité immédiate

Les accidents de manipulations ou l'absence des mesures de protections peuvent causer une toxicité immédiate, par l'exposition à des quantités non négligeables d'anticancéreux .cette toxicité peu se manifester par des :

a. Réactions générales

- Céphalées, vertiges, étourdissement, perte de cheveux ont été rapportés.
- Rougeur du visage, œdème palpébral, prurit avec rush érythémateux ou réactions urticantes des membres supérieurs, ulcérations de la muqueuse nasale, nausées, réaction asthmatiforme, vomissements, diarrhées, goût métallique.[41]

Exemples

- Asthme allergique démontré chez une infirmière, Walusiak et al 2002.
- Rash cutané d'une aide soignante exposée aux urines de patients (Vincristine, Doxorubicine), Kusnetz and Condon, 2003.
- Nausées, vomissements et diarrhées, après exposition cutanée à la Carmustine, Mc Diarmid and Egan, 1988.[40]

b. Réactions locales

Des irritations plus ou moins graves de la peau, des yeux et des muqueuses dues au contact direct avec le médicament peuvent être observées, ainsi que des nécroses cutanées localisées.[42]

1.4.2. Toxicité retardée

La toxicité retardée est le résultat d'une exposition chronique aux anticancéreux.[42]

a. Effets mutagènes et cancérogènes potentiels

Les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence un risque accru de développer un cancer si les personnes qui fabriquent, préparent ou administrent ces médicaments respectent les mesures de protection recommandées.

Toutefois des études plus anciennes posent des doutes car leurs résultats n'ont pas de conséquence clinique décrite :

- Détection de certaines substances anticancéreuses ou de leurs métabolites dans les urines des manipulateurs (Cyclophosphamides, platines, alkylants) ou dans l'ambiance de travail (5-Fluorouracile).

- Mutagenèse in vitro, sur des bactéries, induite l'urine.
- Altérations chromosomiques établies par dénombrement des échanges de chromatides seuls.[41]

Tableau 6 : Principaux résultats des études de génotoxicité réalisées entre 2010 et 2015 chez les professionnels de santé exposés aux médicaments cytotoxiques.[43]

Population exposée étudiée	Type de test	Prise en compte des facteurs de confusion	Résultat	Auteur
Pharmaciens et infirmières	Détection anomalies chromosomiques Chr 5 et 7 : FISH ^a	Oui	+	Mac Diarmid 2010 et 2014
Infirmières	Dommages de l'ADN	+/-	+	Villarini 2011 ^b
Infirmières	Micronoyaux	+/-	-	Villarini 2012 ^b
Infirmières	Test des comètes	Oui	-	Buschini 2013 ^c
Médecins et infirmiers anesthésistes	Aberrations chromosomiques	Oui	+	Musak 2013
Infirmières et pharmaciens	Aberrations chromosomiques, micronoyaux	Oui	+	El-Ebiary 2013
Infirmières	Micronoyaux	Oui	+	Ladeira 2014
Infirmières	Échange de chromatides sœurs	Oui	+	Santovito 2014
Infirmières	Aberrations chromosomiques, micronoyaux	Oui	+	Moretti 2015 ^c

^a FISH : fluorescent in situ hybridation.

^b Populations identiques.

^c Populations identiques.

b. Effets sur la reproduction

▪ Chez la femme

- Fausses couches, malformations congénitales, faible poids à la naissance.
- Perturbation du cycle menstruel, insuffisance ovarienne progressive, ménopause précoce.[44]

▪ Chez l'homme

Des effets sur la spermatogénèse ou sur les fonctions testiculaires :

- Azoospermie ou oligospermie irréversibles.
- Atteinte des cellules Leydings (diminution de la testostérone).[45]

1.5. Évaluation du niveau d'exposition

Elle se fait par le calcul d'indice de contact avec les cytotoxiques.

Indice de contact cytotoxique

$$I_{cc} = (N_p + N_a) / N_{heures}$$

- **I_{cc}** : Indice de contact cytotoxique.
- **N_p**: nombre de reconstitutions ou de préparations réalisées par une même personne pendant une période déterminée.
- **N_a** : nombre d'administrations réalisées par une même personne pendant la même période.
- **N_{heures}** : nombre d'heures de travail de la personne durant la période déterminée.

Niveau 1 : $ICC < 1$ —————> exposition occasionnelle.

Niveau 2 : $1 < ICC < 3$ —————> exposition modérée.

Niveau 3 : $ICC > 3$ —————> exposition intensive.[46]

2. Risques de contamination microbiologique

La reconstitution et l'administration des anticancéreux constituent une source de contamination microbiologique d'où la nécessité de prendre des précautions particulières afin d'éviter au maximum un risque infectieux pour le patient.

Le risque infectieux est majeur chez le malade cancéreux, il représente une cause fréquente de mortalité.

2.1. Sources de contamination

2.1.1. L'humain :

Le personnel constitue la première source de contamination, il peut produire 100000 particules au repos, et 30 millions de particules ($> 0,3 \mu m$) en activité par minute.

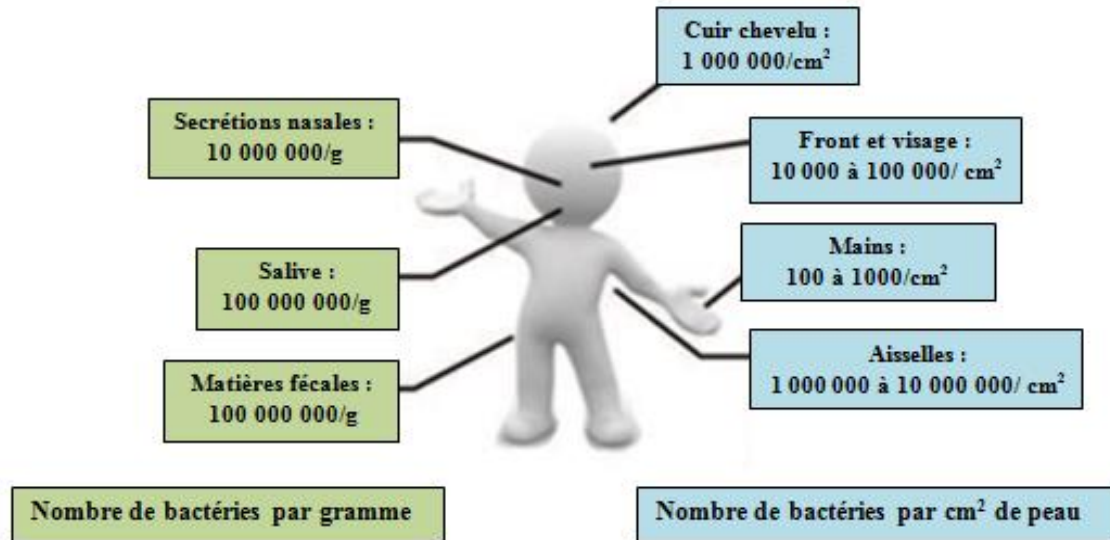


Figure 7 : Nombre de bactéries émises par l'homme.[47]

- Les émissions rhinopharyngées, sont à l'origine d'une grande quantité de particules ayant une taille comprise entre 5 et 100 μm .
- Une minute de conversation libre près de 20000 particules.
- La toux entraîne la dissémination de 700000 particules.
- L'éternuement, quant à lui, peut libérer jusqu'à 1400000 particules.[28]

2.1.2. L'environnement

L'environnement hospitalier est colonisé par de nombreux micro-organismes qui constituent parfois de véritables niches écologiques.

- Air

L'air constitue un réservoir de micro-organismes, qui sont véhiculés par des supports de taille variable : poussières, gouttelettes et microgouttelettes émises par les voies respiratoires humaines.

- Surface

Les surfaces sont contaminées soit par contact, soit par sédimentation des micro-organismes présents dans l'air.

La répartition de la contamination se fait le plus souvent de manière hétérogène.

L'adhérence des bactéries est possible selon l'état des surfaces.[48]

2.2. Agents infectieux impliqués

Tous les agents infectieux peuvent être rencontrés (Bactéries, virus, champignons, parasites) mais les infections bactériennes demeurent de loin les plus fréquentes (90 %).

2.2.1. Bactéries

a. Bactéries d'origine humaine

- Peau et follicules pileux : *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Propionibactéries*, *Corynébactéries*, *Cocci à GRAM + anaérobie*.
- Cavité buccale et voies aériennes supérieures : des streptocoques, les germes anaérobies, *staphylococcus epidermidis*, *Néisseria* non pathogènes, *Corynébactéries*. [28]

b. Bactéries d'origine environnementale

Certaines ont de fréquentes résistances naturelles aux antibiotiques, notamment les bacilles GRAM⁻ comme : *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinétobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Légionella pneumophila* ou les mycobactéries atypiques.[49]

2.2.2. Champignons

Les levures et surtout les champignons filamenteux environnementaux sont très bien adaptés à la survie et la multiplication dans l'environnement[49], il est observé une prédominance des candidoses et des aspergilloses pour les infections mycosiques.[41]

2.2.3. Virus

Les virus peuvent également contaminer l'environnement, le plus souvent à partir du réservoir humain constitué par les patients et le personnel hospitalier.[49]

L'herpès et le CMV prédominent dans les infections virales.[41]

2.2.4. Parasites

Les formes infectantes de certains parasites sont éliminées en très grandes quantités dans la nature à partir des hôtes parasités[49], avec prédominance de *Pneumocystis carinii* pour les infections parasitaires.[41]

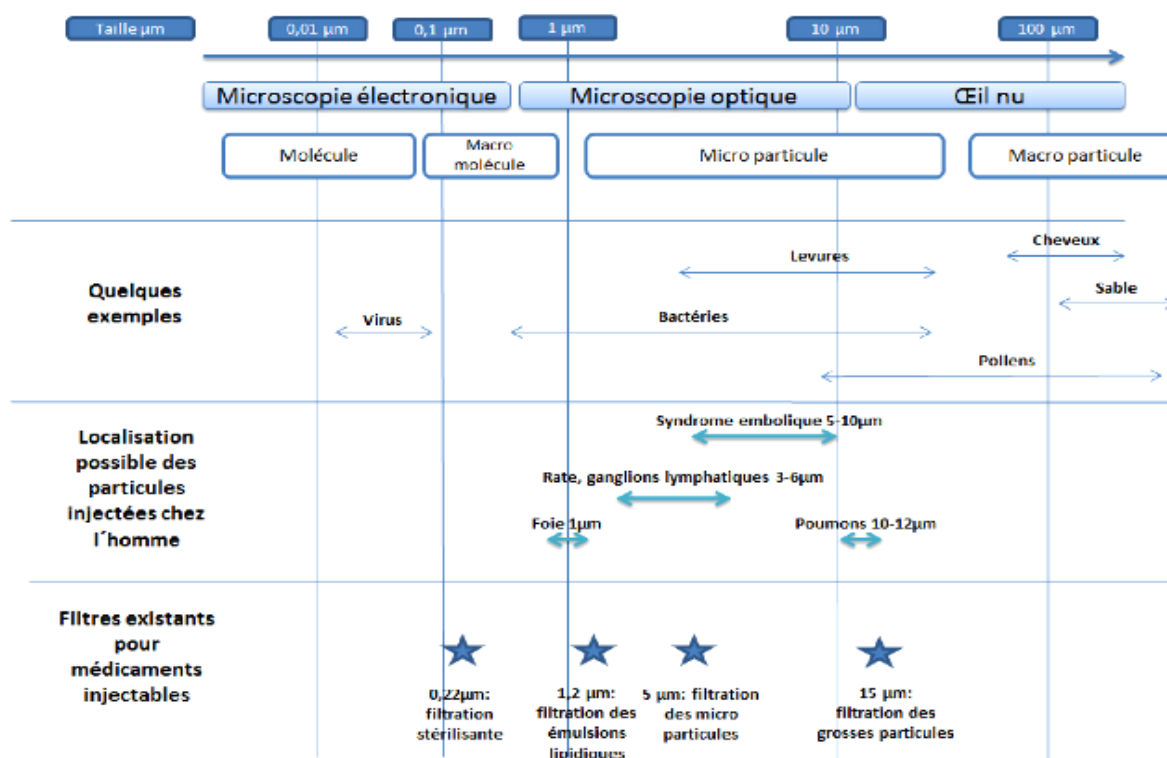


Figure 8 : Principales sources particulaires et tailles respectives.[50]

2.3. Impact clinique de l'administration de médicaments contaminés

L'administration de médicaments contaminés peut provoquer des infections.

Le risque est d'autant plus grand si le patient est immunodéprimé.[30]

Les infections sont courantes chez les personnes qui reçoivent un traitement pour un cancer puisqu'il réduit le nombre de globules blancs (GB). Les GB sont une composante importante du système immunitaire et ils jouent un rôle clé dans la défense du corps contre les agents infectieux.[51]

Tableau 7 : principales complications infectieuses liées aux hémopathies.[52]

	Complications infectieuses
Leucémies aiguës	Infections bactériennes, mycoses
Leucémies tricholeucocytes	Tuberculose, Aspergillose, Légionellose
Lymphomes	Infections intracellulaires
Myélomes /asplénie	Bactéries encapsulées
Syndrome lymphoprolifératifs	Infections à germes intracellulaires, bactéries capsulées
Syndrome myéloprolifératifs	Lors de transformation en leucémie aiguë

La survenue, la présentation clinique et le pronostic des infections sont dépendants du type d'immunodépression.

Tableau 8 : Complications infectieuses liées aux différents types d'immunodépression.[52]

Types d'immunodépression	Complications infectieuses		
	Infections bactériennes	Infections fongiques	Infections virales
Déficit de la fonction phagocytaire Neutropénie	Germes figurés : - Cocci à Gram ⁺ cutanés ou ORL, - Bacilles à Gram ⁻ digestifs	Candidose, aspergillose, mycose.	- <i>Herpès simplex</i> , -virus respiratoire syncytial
Déficit de l'immunité cellulaire	Bactéries intracellulaires: -Bactéries atypiques, -Mycobactéries	cryptococcose, pneumocystose.	<i>Herpès simplex</i> , varicelle,zona, <i>Cytomégalovirus</i> , Herpes virus type 6, virus <i>Epstein-Barr</i> ; <i>Adénovirus</i> .
Déficit de l'immunité humorale /asplénie	En particulier germes capsulés (pneumocoque, <i>Hemophilus</i>)		virus respiratoire syncytial, <i>Influenzae</i> et <i>Para-influenzae</i> ; <i>Parvovirus</i> ; <i>Astrovirus</i> .

**PARTIE
PRATIQUE**

Matériels et méthodes

Notre étude a été réalisée au niveau du service d'oncologie de l'unité Belloua CHU Tizi-Ouzou, sur une période de six mois (du 1^{er} Novembre 2017 au 30 Avril 2018).

Ce service est organisé en plusieurs compartiments :

- Deux (02) salles de soins : consacrées aux patients hospitalisés au niveau du service.
- L'hôpital du jour : organisé en cinq salles, munies de fauteuils, il est destiné à l'administration des cures de chimiothérapies pour les patients non hospitalisés.
- Deux petites salles pour la préparation des anticancéreux injectables, chacune est dotée d'une hotte à flux laminaire vertical, l'une est destinée à la préparation des cytotoxiques, elle est munie d'un réfrigérateur et d'une armoire pour le stockage des médicaments, l'accès à cette salle est limité au personnel préparateur. L'autre salle est destinée à la préparation des anticorps monoclonaux.

Vu le manque de personnel préparateur, la première salle est souvent utilisée pour toutes les préparations y compris la thérapie ciblée (anticorps monoclonaux).

L'approvisionnement du service par les médicaments anticancéreux est hebdomadaire et se fait à partir de la pharmacie centrale de l'unité Belloua, une partie de ces médicaments est délivrée directement au service sur des bons de commandes, tandis que les molécules les plus onéreuses telles que les anticorps monoclonaux passent initialement par la pharmacie annexe du service, et sont ensuite délivrées par le pharmacien du service d'oncologie, sur la base d'ordonnances nominatives.

Durant cette étude nous nous sommes basées sur la reconstitution des médicaments anticancéreux injectables, ces préparations sont effectuées quotidiennement sauf les vendredis. Les samedis, il n'y a que trois médicaments qui sont préparés : AVASTIN[®] (DCI :Bévacizumab), HERCEPTIN[®] (DCI : Trastuzumab), CANMAB[®] (DCI : Trastuzumab).

Nous avons réalisé dans une première partie, une étude statistique consistant à évaluer les pertes financières liées au mode actuel de préparation des médicaments anticancéreux.

Dans la deuxième partie de notre travail expérimental, nous avons effectué une étude microbiologique et mycologique pour la recherche de germes sur les manipulateurs et les

lieux de préparation, ainsi que sur le conditionnement du produit fini, susceptibles de contaminer les préparations de chimiothérapies anticancéreuses.

Et dans une troisième et dernière partie, nous nous sommes intéressées à l'impact de ces préparations de chimiothérapie anticancéreuse sur la santé des manipulateurs (préparateurs et infirmiers) et ce à la base d'un questionnaire.

1. Matériels

Dans le cadre de notre étude différents matériels et supports ont été utilisés.

1.1. Etude économique

- Les protocoles nominatifs de chimiothérapie (prescriptions des anticancéreux injectables).
- Le logiciel Epipharm (support de gestion).
- Nous avons utilisé le logiciel Excel pour le traitement des données.

1.2. Etude microbiologique

- Ecouvillons stériles.
- Pince.
- Boîtes de pétri.
- Pipettes Pasteur.
- Lames et lamelles.
- Tubes à essai.
- Bec bunsen.
- Microscope.
- Etuve.
- Eau physiologique.
- Plasma citraté.
- Huile d'immersion.
- Milieux utilisés : gélose nutritive, BHIB, gélose au sang frais, gélose au sang cuit, Chapman, Hektoen, Muller-Hinton.
- Galerie biochimique classique.
- Réactifs : violet de gentiane, lugol, alcool, fuschine, eau oxygénée, disque d'oxydase.

1.3. Etude mycologique

- Ecouvillons stériles.
- Lames et lamelles.
- Bec bunsen.
- Eau physiologique.
- Microscope.
- Etuve.

- Portoir.
- Milieux utilisés : Sabouraud+Chloramphénicol et Sabouraud+Chloramphénicol+Actidione.
- Cahier de formation - biologie médicale [N°25] [Avril 2002] - les moisissures d'intérêt médical.

2. Méthodes

2.1. Etude économique

Il s'agit d'une étude prospective sur une période de six mois (du 1^{er} Novembre 2017 au 30 Avril 2018) qui consiste à quantifier et à estimer le coût de la consommation des anticancéreux injectables utilisés dans la préparation des cures d'anticancéreux, ainsi qu'à évaluer les pertes financières liées au mode de préparation de ces médicaments.

Durant ces six mois, nous avons recueilli les données à partir des protocoles de chimiothérapie comportant les prescriptions des médicaments anticancéreux injectables afin de relever les quantités prescrites et les quantités délivrées.

Lorsque la posologie prescrite correspond au dosage du médicament, la totalité de ce dernier est utilisée et donc y'aura pas de pertes.

Lorsque la posologie prescrite ne correspond pas au dosage du médicament, d'importantes pertes sont générées vu que la quantité délivrée est supérieur à celle nécessaire à la préparation.

En raison de la courte durée de stabilité des médicaments anticancéreux reconstitués qui ne dépasse pas les 24 heures, le pharmacien du service essaie de minimiser les pertes au maximum en utilisant les reliquats d'une première préparation pour une deuxième préparation.

Exemple : Prescription du Panitumumab (VECTIBIX®) pour deux patients.

-Dosage disponible : flacons de 400 mg.

- Patient01 :

- Quantité prescrite : 360 mg.

- Quantité servie : 1 flacon (400mg) → génération d'une perte de 40 mg.

- Patient 02 :

- Quantité prescrite : 420 mg.

- Quantité servie : 1 flacon + 20 mg du reliquat de la première préparation.

Donc l'utilisation du reliquat a permis de réduire la perte de 40 mg à 20 mg.

Les prix des différentes molécules ont été consultés sur le logiciel Epipharm.

Pour chaque molécule, nous avons procédé comme suit :

- Evaluation de la consommation mensuelle (quantité + coût correspondant).
- Evaluation des pertes mensuelles (quantité + coût correspondant).

2.2. Etude microbiologique

L'étude microbiologique a été réalisée pour rechercher d'éventuelles bactéries pouvant contaminer les préparations des anticancéreux.

Les prélèvements ont été effectués selon un programme mensuel dans l'environnement du travail où se font les préparations, et ont été analysés dans le service de microbiologie de l'unité Belloua du CHU Tizi-Ouzou avec l'assistance du pharmacien microbiologiste.

Sites de prélèvement

Nous nous sommes limités aux sites de prélèvements suivants :

- Hotte
 - Un prélèvement réalisé sur la surface de la paillasse où se fait la reconstitution des médicaments anticancéreux.
 - Un prélèvement de l'air interne de la hotte.
- Les mains
 - Un prélèvement sur la main d'un manipulateur qui prépare les cures de chimiothérapies anticancéreuses.
 - Un prélèvement sur la main d'un infirmier qui injecte le produit reconstitué au patient.

- Bouteille de sérum
 - Un prélèvement au niveau de l'emplacement de la tubulure de perfusion, immédiatement après la fin de la perfusion au patient.

2.2.1. Prélèvement

a. Paillasse : par écouvillonnage.

Le prélèvement a été fait après désinfection de la paillasse et pendant la reconstitution, sur une surface de 5x5 cm², avec un écouvillon humidifié par l'eau physiologique stérile, dans les trois axes pour couvrir un maximum de surface et en faisant tourner l'écouvillon pour le charger au maximum.[53]

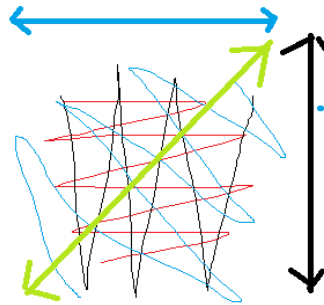


Figure 9 : Technique de prélèvement par écouvillonnage.

b. Air : technique par sédimentation sur boîte.

Cette méthode peut servir pour évaluer le risque de contamination du produit ou de la surface par voie aérienne, en déterminant les particules sédimentées sur la boîte en fonction du temps d'exposition (au maximum 4 heures).

Après désinfection de la hotte, on désinfecte l'extérieur des boîtes de pétri fermées à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool à 70 %, et on dépose la boîte au fond de la surface de travail dans la hotte, on ouvre les boîtes et on laisse les couvercles à côté pendant 4 heures, au même temps que les préparations se font à l'intérieur de la hotte.

Une fois la durée est écoulée, on ferme les boîtes, on désinfecte l'extérieur avec l'alcool et on les fait sortir de la hotte, on colle le pourtour à l'aide d'un ruban adhésif. [54]

Milieu utilisé : gélose nutritive ordinaire.

c. Les mains : par empreinte gélosée.

Cette technique consiste à utiliser une boîte de pétri contenant un milieu enrichi, sur le dos de laquelle on trace par un feutre un trait pour la diviser en deux compartiments. Sur le premier compartiment, la personne à contrôler dépose 3 doigts (l'index, le majeur et l'annulaire), sur le deuxième compartiment, la personne dépose le pouce et l'auriculaire, le contact avec la gélose dure une dizaine de secondes en exerçant une petite pression pour couvrir notamment les crevasses des empreintes. [53]

Milieu utilisé : Muller-Hinton.

d. Bouteille de sérum : par écouvillonnage.

À l'aide d'un écouvillon stérile, un brossage a été réalisé sur toute la surface interne du connecteur poche médicament.[53]



Figure 10 : Connecteur poche médicament.

2.2.2. Acheminement

L'ensemble des boîtes de pétriensemencées, ainsi que les écouvillons, ont été immédiatement transportés au laboratoire de microbiologie de l'unité Belloua dans un récipient propre, et traités à température ambiante.

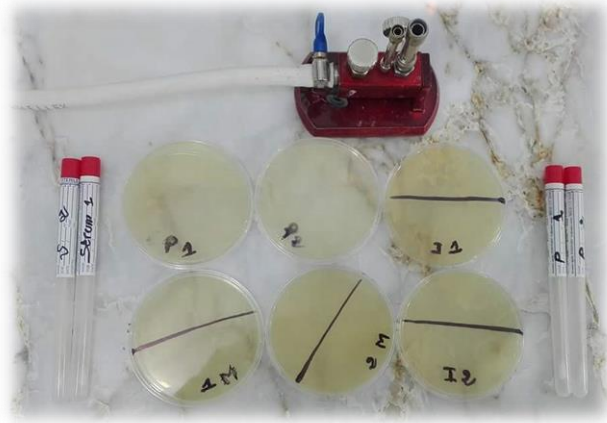


Figure 11 : Prélèvements acheminés au laboratoire.[55]

2.2.3. Analyse bactériologique

2.2.3.1. Enrichissement

- L'enrichissement va concerner uniquement les prélèvements réalisés par écouvillonnage.
- Les écouvillons utilisés pour la réalisation des prélèvements (au niveau de la paillasse et des bouteilles de sérum) sont introduits dans un bouillon nutritif (BHIB).



Figure 12 : Enrichissement dans le bouillon BHIB.[55]

2.2.3.2. Ensemencement

- À partir de chaque bouillon nutritif (ayant servi à l'enrichissement d'un écouvillon), nous avons ensemencé quatre milieux : gélose au sang cuit, gélose au sang frais, Chapman et Hektoen par la méthode des quadrants.

- Pour les prélèvements au niveau des mains par empreinte gélifiée : L'ensemencement sur milieu de culture étant fait au même moment que le prélèvement.
- Pour les prélèvements d'air : Les boîtes de Pétri contenant les géloses ayant servi aux prélèvements ont été fermées et acheminées rapidement au laboratoire où elles sont incubées.

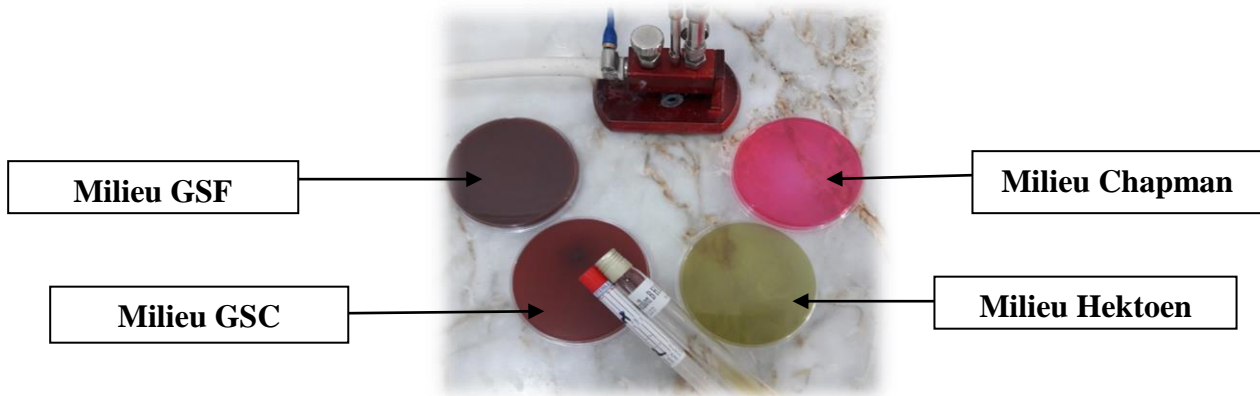


Figure 13 : Les milieux de culture ensemencés.[55]

2.2.3.3. Incubation

Toutes les boîtes de pétri ensemencées sont incubées à $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ pendant 24 heures à l'étuve.

2.2.3.4. Identification

Après 24 heures d'incubation, identification des bactéries avec les techniques usuelles de bactériologie.

2-2-3-4-1- Coloration de Gram

a. préparation du frottis

- Déposer une goutte d'eau physiologique sur une lame en verre.
- A l'aide d'une pipette stérile prélever une colonie de bactéries.
- Frotter la pipette dans la goutte d'eau.
- Laisser sécher à l'air.
- Passer 3 fois la lame dans la petite flamme du bec Bunsen pour fixer l'échantillon à la chaleur.[56]

b. coloration

- Couvrir la lame avec du violet de Gentiane (pendant 1 minute), toutes les bactéries sont colorées en violet. Puis, rincer à l'eau.
- Mordançage au lugol : étaler le lugol et laisser agir 1 minute, rincer à l'eau. Cette étape permet de stabiliser la coloration violette.
- Décoloration à l'alcool : verser goutte à goutte l'alcool sur la lame inclinée obliquement. Surveiller la décoloration (5 à 10 secondes). Rincer sous un filet d'eau déminéralisée.
 - Si l'alcool pénètre dans la paroi bactérienne, les bactéries décolorées sont des Gram⁻.
 - Si l'alcool ne traverse pas la paroi, on est en présence de bactéries Gram⁺ qui apparaissent violettes.
- Contre coloration avec de la Fuchsine : Recouvrir la lame de Fuchsine et laisser agir 30 secondes, laver doucement à l'eau. Les bactéries Gram⁻ sont colorées en rose.
- Séchage.[56]

c. Lecture

La lecture du frotti se fait au microscope optique après ajout de l'huile à immersion au grossissement 10x100.

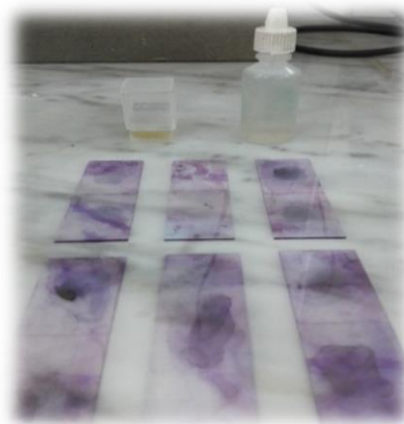


Figure 14 : Coloration de Gram.[55]

2-2-3-4-2- Tests biochimiques pour l'identification

a. Milieu TSI (Triple Sugar Iron)

Ce milieu est composé essentiellement de 3 sucres : Glucose, Lactose, Saccharose, il contient également du sulfate ferreux, du thiosulfate de sodium, du rouge de phénol et des peptones.

- À partir d'une colonie prélevée à l'aide d'une pipette Pasteur, on a ensemencé la pente (la surface inclinée) par des stries, puis le culot par piqure centrale.
- Incubation du milieu TSI à $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ pendant 24 heures.
- La fermentation des glucides provoque une production d'acide, cette acidification est détectée par l'indicateur du rouge de phénol et le milieu vire au jaune.
- Une alcalinisation se révèle par une coloration rouge foncé.
- La gélose TSI fournit quatre (04) renseignements principaux :
 - Fermentation du glucose :
 - Culot rouge : glucose non fermenté.
 - Culot jaune : glucose fermenté.
 - Fermentation du lactose et/ou du saccharose :
 - Pente inclinée rouge : lactose et/ou saccharose non fermentés.
 - Pente inclinée jaune : lactose et/ou saccharose fermentés.
 - Production de gaz :
 - Apparition du gaz dans le culot ou décollement de la gélose.
 - Fermentation d' H_2S :
 - Noircissement du milieu.[57]



Figure 15 : Milieu TSI non ensemencé (à gauche), TSI positif d'*Escherichia coli* : Lactose (+), saccharose (+), glucose (+), gaz (+), H_2S (-) (à droite).[55]

b. Milieu urée-tryptophane (Urée – Indole)

Ce milieu contient de l'urée, du tryptophane, et du rouge de phénol comme indicateur de pH.

- L'urée sous l'action d'une uréase bactérienne se transforme en carbonate d'ammonium alcalin, entraînant une coloration rose-rouge du milieu qui indique une uréase positive (+).
- Le tryptophane sous l'action d'une tryptophanase bactérienne s'hydrolyse et produit l'indole, ce dernier donne un anneau rouge en surface du milieu, révélé par l'addition de 4 à 5 gouttes du réactif de Kovacs.[57]



Figure 16 : Milieu non ensemencé (à gauche), test indole positif/ uréase négatif (au milieu), test indole positif/uréase positif (à droite).[55]

c. Test de la Catalase

Sur une lame en verre, on dépose une goutte d'eau oxygénée avec une colonie bactérienne. Si la bactérie est productrice de catalase, on observe la libération d'oxygène gazeux qui apparaît sous forme de bulles.[57]

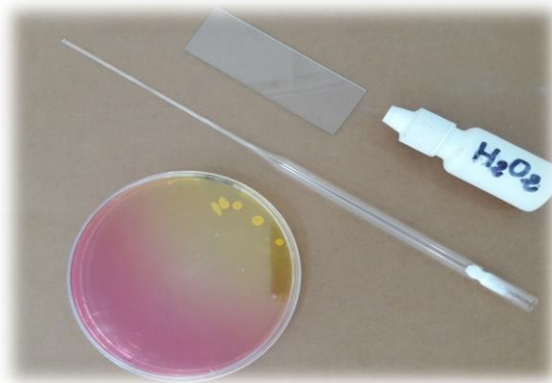


Figure 17 : Matériel nécessaire pour la réalisation du test de la catalase. [54]

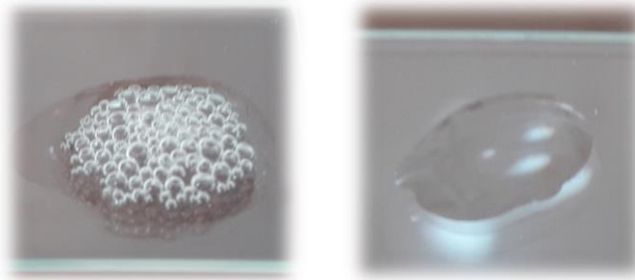


Figure 18 : Test de catalase négatif (à droite), test de catalase positif (à gauche).[55]

d. Test d'Oxydase

Déposer sur une lame propre un disque d'oxydase, prélever une colonie bactérienne avec une pipette Pasteur et l'écraser sur le disque pendant une dizaine de secondes :

- Apparition de couleur violette : Résultat positif : Oxydase (+).
- Incolore : Résultat négatif : Oxydase (-).[57]

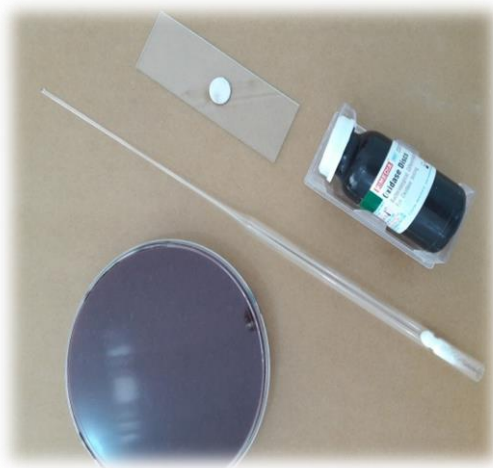


Figure 19 : Matériel nécessaire pour la réalisation du test d'oxydase.[55]



Figure 20 : Test d'oxydase positif.[55]

e. Test de la coagulase

La mise en évidence de la coagulase permet la différenciation des espèces du genre *Staphylococcus*. En effet, seule l'espèce *Staphylococcus aureus* peut posséder cette enzyme qui joue un rôle important dans le pouvoir pathogène de la bactérie.

La coagulase est mise en évidence par du plasma citraté du jour.

- Dans un tube sec, on prend 0.5 ml de plasma dans lequel on émulsionne une colonie de *Staphylococcus*.

- On place le tube à l'étuve à 37°C, et on observe à partir de 30 min et jusqu'à 24 heures.
- La lecture se fait en comparant avec un tube témoin positif réalisé à partir d'une souche témoin de *Staphylococcus aureus*, et un tube témoin négatif réalisé à partir d'eau physiologique.
- Si le germe possède la coagulase, il y aura une coagulation du plasma visible à l'œil nu, en moins de 24 heures.[57]

Souche coagulase positive (+) : Orientation vers *Staphylococcus aureus*.

Souche coagulase négative (-) : Orientation vers *Staphylococcus non aureus*.

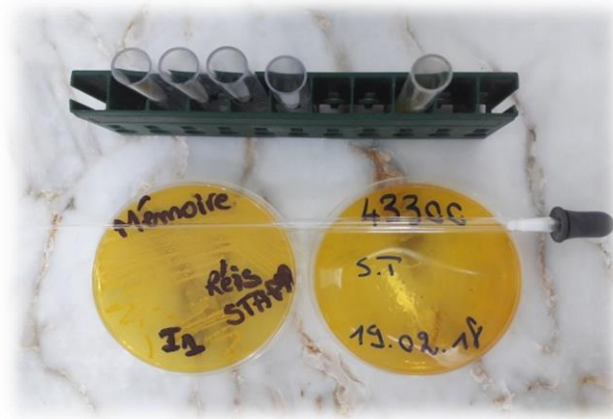


Figure 21: Matériel nécessaire pour la réalisation du test de la coagulase.[55]

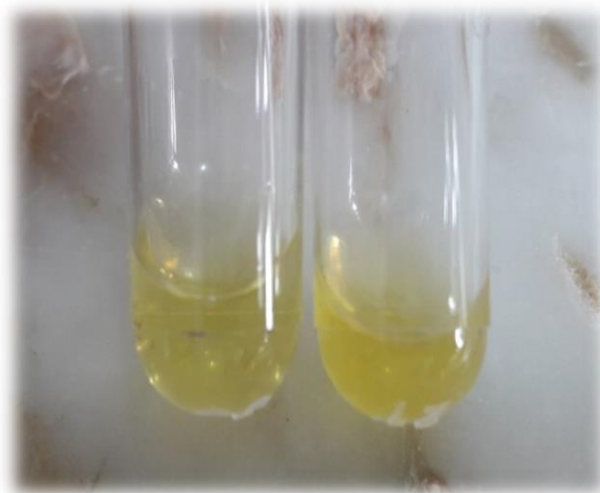


Figure 22 : Test de coagulase positif (à droite), test de coagulase négatif (à gauche).[55]

2.3. Etude mycologique

Cette étude a été réalisée pour rechercher d'éventuelles contaminations mycologiques des préparations anticancéreuses.

Trois prélèvements ont été effectués à raison d'un prélèvement chaque deux mois dans l'environnement de travail où se faisaient les préparations.

Sites de prélèvement

Nous nous sommes limités aux sites de prélèvements suivants :

- Hotte
 - Un prélèvement réalisé sur la surface de la paillasse où se fait la reconstitution des médicaments anticancéreux.
- Les mains
 - Un prélèvement sur la main d'un manipulateur qui prépare les cures de chimiothérapies anticancéreuses.
 - Un prélèvement sur la main d'un infirmier qui administre le produit reconstitué au patient.
- Bouteille de sérum
 - Un prélèvement au niveau de l'emplacement de la tubulure de perfusion, immédiatement après la fin de la perfusion au patient.



Figure 23 : Paillasse de la hotte.[55]

2.3.1. Prélèvement

Les prélèvements ont été réalisés par simple écouvillonnage à l'aide d'écouvillons stériles, préalablement imbibés d'eau physiologique stérile.

Une fois les prélèvements réalisés, tous les échantillons ont été scellés pour prévenir une contamination ultérieure, ensuite acheminés rapidement au laboratoire pour empêcher une perte de viabilité de l'échantillon ou une dénaturation des structures, ce qui empêcherait une bonne identification.

2.3.2. Ensemencement

Les milieux utilisés sont :

- Sabouraud + chloramphénicol.
- Sabouraud + chloramphénicol + actidione.

L'addition d'antibiotiques est nécessaire pour inhiber la prolifération des bactéries dont le but est de les séparer des champignons et obtenir une culture pure.



Figure 24 : Ensemencement des milieux de culture.[55]

2.3.3. Incubation

Les milieux ont été incubés à l'étuve à 25°C.

La durée de l'incubation dépendait de la poussée des champignons.

2.3.4. Identification

L'identification mycologique des colonies de champignons était basée sur leurs caractères macroscopiques et microscopiques.

a. Identification macroscopique

- L'aspect des colonies : les colonies peuvent avoir une texture lisse, brillante, laineuse, poudreuse, cotonneuse, duveteuses, veloutée, granuleuse ou encore glabre.
- La forme des colonies.
- La consistance qui peut être molle, friable ou dure.
- La taille des colonies.
- La coloration des colonies à l'endroit et à l'envers des cultures avec la présence ou l'absence de pigment sur la gélose.
- La vitesse de la poussée et l'évolution du mycélium.

b. Identification microscopique

Un fragment de colonies a été déposé entre lame et lamelle avec une goutte d'eau physiologique et observé au microscope optique.

La lecture a été faite au grossissement (x 10) pour visualiser le meilleur champ de lecture et déterminer la longueur des filaments pour certaines espèces, puis au grossissement (x 40) qui nous a permis de bien préciser les éléments d'identification (les filaments mycéliens, les spores et les levures bourgeonnantes) et déduire l'espèce fongique. Quelques fois nous avons utilisé le grossissement (x 100) pour plus de détails.

Lors de cette lecture microscopique, nous nous sommes basés sur plusieurs critères nécessaires à l'identification des moisissures :

- L'apparence et la disposition de l'ensemble des mycéliums :
 - Le thalle végétatif : septé ou siphonné.
 - La couleur du thalle : hyalin et clair ou foncé.
- La morphologie des cellules spécialisées produisant les spores.

- La morphologie et la disposition des spores.
- La dimension de toutes les structures observées.

2.4. Etude des risques pour le personnel manipulateur

L'objectif de cette étude est de déterminer les conditions de manipulation des médicaments anticancéreux et de recueillir les symptômes liés à l'exposition ainsi que d'évaluer le niveau d'exposition du personnel infirmier et préparateur en calculant l'Icc.

La population concernée est représentée par le personnel infirmier (chargé de l'administration des cures de chimiothérapie) et préparateur (chargé de la reconstitution des médicaments anticancéreux injectables) dans le service d'oncologie unité Belloua CHU Nedir Tizi-Ouzou, 11 sujets dont 5 préparateurs (1 homme et 4 femmes) et 6 infirmières ont participé à cette enquête.

Les données ont été recueillies sur les lieux du travail à l'aide d'un questionnaire préétabli et inspiré du questionnaire publié par l'INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité).

Un exemplaire du questionnaire est présenté dans la partie annexe.

*Résultats et
interprétation*

1. Résultats de l'étude économique

Pour chaque médicament anticancéreux injectable étudié, nous avons établi un tableau comportant :

- La consommation mensuelle du médicament (en flacons), ainsi que le coût correspondant.
- La quantité de pertes mensuelles du médicament (en mg et en flacons), ainsi que le coût correspondant.

L'évaluation de la perte a été faite en calculant pour chaque molécule, la différence entre les quantités totales servies et les quantités totales prescrites. Cette différence est ensuite convertie en nombre de flacons perdus dont le coût correspondant est calculé.

1.1. Fluorouracile 500 mg « 5-FLUOROURACILE® » (solution injectable)

Prix unitaire : 588,47 DA.

Tableau 9 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Fluorouracile 500 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	57	33 542,79	204	0,40	240,095
Décembre	34	20 007,98	180	0,36	211,849
Janvier	36	21 184,92	0	0	0
Février	103	60 612,41	35	0,07	41,192
Mars	35	20 596,45	150	0,3	176,541
Avril	185	108 866,95	0	0	0
Total	450	264 811,5	569	1,138	669,678

- La perte est faible durant les 6 mois d'étude, elle est nulle en mois de janvier et d'avril à cause de l'utilisation de plusieurs dosages de Fluorouracile (250 mg et 1 g).
- Le coût de la consommation totale est de **264 811,5 DA**.
- Le coût de la perte totale est de **669,678 DA**.
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} * 100 = \frac{669,678}{264811,5} * 100 = 0,25 \%$$

1.2. Cyclophosphamide 200 mg (solution injectable)

Prix unitaire : 83,23 DA.

Tableau 10 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Cyclophosphamide 200 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	127	10 570,21	233	1,16	96,962
Décembre	27	2 247,21	536	2,68	223,056
Janvier	172	14 315,56	350	1,75	145,652
Février	6	499,38	705	3,52	293,385
Mars	0	0	0	0	0
Avril	2	166,46	2	0,01	0,832
Total	334	27 798,82	1826	9,13	759,889

- La consommation est nulle en mois de mars à cause de la rupture de stock.
- Le coût de la consommation totale est de **27798,82 DA**.
- Le coût de la perte totale est de **759,889 DA**.
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{759,889}{27798,82} \times 100 = 2,73 \%$$

1.3. Fluorouracile 1 g « 5-FLUOROURACILE® » (solution injectable)

Prix unitaire : 812,45 DA.

Tableau 11 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Fluorouracile 1 g.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	129	104 806,05	107	0,10	86,932
Décembre	114	92 619,3	137	0,13	111,305
Janvier	86	69 870,7	345	0,34	280,295
Février	156	126 742,2	117	0,11	95,056
Mars	121	98 306,45	393	0,39	319,292
Avril	103	83 682,35	0	0	0
Total	709	576 027,05	1099	1,09	892,882

- De faibles pertes, voire nulles (en mois d'avril) ont été enregistrées durant la période d'étude, cela est dû à l'existence de plusieurs dosages de Fluorouracile (250 mg et 500 mg).
- Le coût de la consommation totale est de **576 027,05 DA**.
- Le coût de la perte totale est de **892,882 DA**.
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{892,882}{576027,05} \times 100 = 0,15 \%$$

1.4. Carboplatine 450 mg (solution injectable)

Prix unitaire : 3 084,28 DA.

Tableau 12 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Carboplatine 450 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	55	169 667,85	50	0,11	342,763
Décembre	53	163 498,11	55	0,12	377,039
Janvier	58	178 922,46	7	0,01	47,986
Février	55	169 667,85	50	0,11	342,763
Mars	55	169 667,85	0	0	0
Avril	49	151 158,63	50	0,11	342,763
Total	325	1 002 582,8	212	0,47	1 453,316

- La perte est faible durant les 6 mois d'étude, elle est nulle en mois de mars, vu l'existence d'autres dosages (Carboplatine 150 mg et Carboplatine 50 mg).
- Le coût de la consommation totale est de **1 002 582,8 DA**.
- Le coût de la perte totale est de **1 453,316 DA**.
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{1453,316}{1002582,8} \times 100 = 0,14 \%$$

1.5.Methotrexate 50 mg (solution injectable)

Prix unitaire : 292,44 DA.

Tableau 13 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Methotrexate 50 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	2	584,88	28	0,56	163,766
Décembre	7	2 047,08	61,4	1,22	359,116
Janvier	4	1 169,76	42	0,84	245,649
Février	5	1 462,2	56	1,12	327,532
Mars	4	1 169,76	31	0,62	181,312
Avril	8	2 339,52	57	1,14	333,381
Total	30	8 773,2	275,4	5,50	1 610,759

- Le coût de la consommation totale est de **8 773,2 DA.**
- Le coût de la perte totale est de **1 610,759 DA.**
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{1610,759}{8773,2} \times 100 = 18,36 \%$$

1.6.Cyclophosphamide 500 mg (solution injectable)

Prix unitaire : 806,76 DA.

Tableau 14 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Cyclophosphamide 500 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	76	61 313,76	0	0	0
Décembre	105	84 709,8	0	0	0
Janvier	14	11 294,64	40	0,08	64,540
Février	104	83 903,04	20	0,04	32,270
Mars	97	78 255,72	610	1,22	984,247
Avril	91	73 415,16	344	0,68	555,050
Total	487	392 892,12	1014	2,03	1 636,109

- La perte est nulle en mois de novembre et décembre vu l'utilisation du Cyclophosphamide 200 mg, et maximale en mois de mars où le Cyclophosphamide 200 mg est tombé en rupture.
- Le coût de la consommation totale est de **392 892,12 DA.**
- Le coût de la perte totale est de **1 636,109 DA.**
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{1636,109}{392892,12} \times 100 = 0,42 \%$$

1.7. Fluorouracile 250 mg « 5-FLUOROURACILE® » (solution injectable)

Prix unitaire : 252,35 DA.

Tableau 15 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Fluorouracile 250 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	0	0	0	0	0
Décembre	61	15 393,35	515	2,06	519,841
Janvier	19	4 794,65	400	1,6	403,76
Février	41	10 346,35	738	2,95	744,937
Mars	19	4 794,65	610	2,44	615,734
Avril	33	8 327,55	552	2,20	557,188
Total	173	43 656,55	2815	11,26	2 841,461

- La consommation est nulle en mois de novembre vu la rupture de stock.
- Le coût de la consommation totale est de **43 656,55 DA.**
- Le coût de la perte totale est de **2 841,461 DA.**
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{2841,461}{43656,55} \times 100 = 6,51 \%$$

1.8. Etoposide 100 mg « VP16 » (solution injectable)

Prix unitaire : 709,20 DA.

Tableau 16 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles d'Etoposide 100 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	53	37 587,6	80	0,8	567,36
Décembre	25	17 730	30	0,3	212,76
Janvier	22	15 602,4	50	0,5	354,6
Février	48	34 041,6	98	0,98	695,016
Mars	38	26 949,6	85	0,85	602,82
Avril	39	27 658,8	115	1,15	815,58
Total	225	159 570	458	4,58	3 248,136

- Le coût de la consommation totale est de **159 570 DA**.
- Le coût de la perte totale est de **3 248,136 DA**.
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{3248,136}{159570} \times 100 = 2,04 \%$$

1.9. Doxorubicine 50 mg (solution injectable)

Prix unitaire : 1 311,94 DA.

Tableau 17 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Doxorubicine 50 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	125	163 992,5	0	0	0
Décembre	123	161 368,62	34	0,68	892,119
Janvier	65	85 276,1	15	0,3	393,582
Février	85	111 514,9	20	0,4	524,776
Mars	71	93 147,74	60	1,2	1 574,328
Avril	60	78 716,4	25	0,5	655,97
Total	529	694 016,26	154	3,08	4 040,775

- La perte est nulle en mois de novembre, expliquée par la grande consommation de Doxorubicine 10 mg durant ce mois.
- Le coût de la consommation totale est de **694 016,26 DA.**
- Le coût de la perte totale est de **4 040,775 DA.**
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{4040,775}{694016,26} \times 100 = 0,58 \%$$

1.10. Carboplatine 150 mg (solution injectable)

Prix unitaire : 1 629,79 DA.

Tableau 18 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Carboplatine 150 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	27	44 004,33	0	0	0
Décembre	36	58 672,44	50	0,3333333	543,263
Janvier	35	57 042,65	127	0,8466667	1 379,888
Février	26	42 374,54	40	0,2666667	434,610
Mars	41	66 821,39	29	0,1933333	315,092
Avril	39	63 561,81	150	1	1629,79
Total	204	332 477,16	396	2,64	4 302,645

- La perte est nulle en mois de novembre.
- Le coût de la consommation totale est de **332 477,16 DA.**
- Le coût de la perte totale est de **4 302,645 DA.**
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{4302,645}{332477,16} \times 100 = 1,29 \%$$

1.11. Cisplatine 25 mg (solution injectable)

Prix unitaire : 369,59 DA.

Tableau 19 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Cisplatine 25 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	78	28 828,02	45	1,8	665,262
Décembre	22	8 130,98	50	2	739,18
Janvier	35	12 935,65	20	0,8	295,672
Février	52	19 218,68	106	4,24	1 567,061
Mars	38	14 044,42	92	3,68	1 360,091
Avril	20	7 391,8	40	1,6	591,344
Total	245	90 549,55	353	14,12	5 218,610

- Le coût de la consommation totale est de **90 549,55 DA.**
- Le coût de la perte totale est de **5 218,610 DA.**
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{5218,610}{90549,55} \times 100 = 5,76 \%$$

1.12.Epirubicine 50 mg (solution injectable)

Prix unitaire : 3 826,05 DA.

Tableau 20 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de l'Epirubicine 50 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	21	80 326,05	20	0,4	1 530,02
Décembre	28	107 101,4	0	0	0
Janvier	49	187 427,45	20	0,4	1 530,02
Février	62	237 153,1	10	0,2	765,01
Mars	39	149 176,95	15	0,3	1 147,515
Avril	43	164 477,15	5	0,1	382,505
Total	242	925 662,1	70	1,4	5 355,07

- La perte est nulle en mois de décembre.
- Le coût de la consommation totale est de **925 662,1 DA.**

- Le coût de la perte totale est de **5 355,07 DA.**
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{5355,07}{925662,1} \times 100 = 0,58 \%$$

1.13. Carboplatine 50 mg (solution injectable)

Prix unitaire : 1 004,03 DA.

Tableau 21 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Carboplatine 50 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	17	17 068,51	20	0,4	401,612
Décembre	21	21 084,63	18	0,36	361,450
Janvier	22	22 088,66	86	1,72	1 726,931
Février	21	21 084,63	99	1,98	1 987,979
Mars	55	55 221,65	50	1	1 004,03
Avril	30	30 120,9	35	0,7	702,821
Total	166	166 668,98	308	6,16	6 184,824

- Le coût de la consommation totale est de **166 668,98 DA.**
- Le coût de la perte totale est de **6 184,824 DA.**
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{6184,824}{166668,98} \times 100 = 3,71 \%$$

1.14. Doxorubicine 10 mg (solution injectable)

Prix unitaire : 444,21 DA.

Tableau 22 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Doxorubicine 10 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	86	38 202,06	20	2	888,42
Décembre	68	30 206,28	18	1,8	799,578
Janvier	19	8 439,99	30	3	1 332,63
Février	42	18 656,82	56	5,6	2 487,576
Mars	20	8 884,2	20	2	888,42
Avril	18	7 995,78	22	2,2	977,262
Total	253	112 385,13	166	16,6	7 373,886

- Le coût de la consommation totale est de **112 385,13 DA**.
- Le coût de la perte totale est de **7 373,886 DA**.
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} * 100 = \frac{7373,886}{112385,13} * 100 = 6,56 \%$$

1.15.Oxaliplatine 50 mg « OXIPLAT® » (solution injectable)

Prix unitaire : 1 507,56 DA.

Tableau 23 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles d'Oxaliplatine 50 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	0	0	0	0	0
Décembre	0	0	0	0	0
Janvier	0	0	0	0	0
Février	10	15 075,6	15	0,3	452,268
Mars	17	25 628,52	95	1,9	2 864,364
Avril	23	34 673,88	137	2,74	4 130,714
Total	50	75 378	247	4,94	7 447,346

- L'Oxaliplatine 50 mg a été reçu pour la première fois au niveau de la pharmacie de Belloua à partir du mois de février.
- Le coût de la consommation totale est de **75 378 DA.**
- Le coût de la perte totale est de **7 447,346 DA.**
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{7447,346}{75378} \times 100 = 9,88 \%$$

1.16. Cisplatine 50 mg (solution injectable)

Prix unitaire : 882,42 DA.

Tableau 24 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Cisplatine 50 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	33	29 119,86	40	0,8	705,936
Décembre	35	30 884,7	44	0,88	776,529
Janvier	30	26 472,6	80	1,6	1 411,872
Février	50	44 121	140	2,8	2 470,776
Mars	66	58 239,72	140	2,8	2 470,776
Avril	37	32 649,54	45	0,9	794,178
Total	251	221 487,42	489	9,78	8 630,067

- Le coût de la consommation totale est de **221487, 42 DA.**
- Le coût de la perte totale est de **8630,067 DA.**
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} * 100 = \frac{8630,067}{221487,42} * 100 = 3,90 \%$$

1.17. Epirubicine 10 mg (solution injectable)

Prix unitaire : 1 127,10 DA.

Tableau 25 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de l'Epirubicine 10 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	3	3 381,3	0	0	0
Décembre	8	9 016,8	12	1,2	1 352,52
Janvier	6	6 762,6	21	2,1	2 366,91
Février	23	25 923,3	18	1,8	2 028,78
Mars	23	25 923,3	10	1	1 127,1
Avril	52	58 609,2	22	2,2	2 479,62
Total	115	129 616,5	83	8,3	9 354,930

- La perte est nulle en mois de novembre.
- Le coût de la consommation totale est de **129 616,5 DA**.
- Le coût de la perte totale est de **9 354,930 DA**.
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{9354,93}{129616,5} \times 100 = 7,22 \%$$

1.18. Paclitaxel 300 mg (solution injectable)

Prix unitaire : 14 947,72 DA.

Tableau 26 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Paclitaxel 300 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	55	822 124,6	122	0,40	6 078,739
Décembre	38	568 013,36	103	0,34	5 132,050
Janvier	47	702 542,84	43	0,14	2 142,506
Février	37	553 065,64	230	0,76	11 459,918
Mars	38	568 013,36	127	0,42	6 327,868
Avril	31	463 379,32	210	0,7	10 463,404
Total	246	3 677 139,12	835	2,78	41 604,487

- Le coût de la consommation totale est de **3 677 139,12 DA**.

- Le coût de la perte totale est de **41 604,487 DA.**
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{41604,487}{3677139,12} \times 100 = 1,13 \%$$

1.19. Oxaliplatine 100 mg « OXIPLAT® » (solution injectable)

Prix unitaire : 2 507,43 DA.

Tableau 27 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles d'Oxaliplatine 100 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	197	493 963,71	477	4,77	11 960,441
Décembre	239	599 275,77	455	4,55	11 408,807
Janvier	173	433 785,39	408	4,08	10 230,314
Février	197	493 963,71	81	0,81	2 031,018
Mars	196	491 456,28	200	2	5 014,86
Avril	158	396 173,94	195	1,95	4 889,488
Total	1160	2 908 618,8	1816	18,16	45 534,929

- Les pertes ont régressé considérablement à partir du mois de février avec l'arrivée d'Oxaliplatine 50 mg.
- Le coût de la consommation totale est de **2 908 618,8 DA.**
- Le coût de la perte totale est de **45 534,929 DA.**
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{45534,929}{2908618,8} \times 100 = 1,57 \%$$

1.20. Vinflunine 250 mg « JAVLOR® » (solution injectable)

Prix unitaire : 132 658,25 DA.

Tableau 28 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Vinflunine 250 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	4	530 633	100	0,4	53063,3
Décembre	0	0	0	0	0
Janvier	4	530 633	0	0	0
Février	0	0	0	0	0
Mars	5	663 291,25	0	0	0
Avril	4	530 633	0	0	0
Total	17	2 255 190,25	100	0,4	53 063,3

- La consommation est nulle en mois de décembre et de février vu la rupture de stock.
- La perte est nulle en mois de janvier, mars et avril car la dose prescrite correspond souvent au dosage du médicament.
- Le coût de la consommation totale est de **2 255 190,25 DA**.
- Le coût de la perte totale est de **53 063,3 DA**.
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{53063,3}{2255190,25} \times 100 = 2,35 \%$$

1.21.Ifosfamide 1g « HOLOXAN® » (solution injectable)

Prix unitaire : 2 334,77 DA.

Tableau 29 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles d'Ifosfamide 1 g.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	193	450 610,61	6500	6,5	15 176,005
Décembre	181	422 593,37	6500	6,5	15 176,005
Janvier	196	457 614,92	3000	3	7 004,31
Février	262	611 709,74	3000	3	7 004,31
Mars	254	593 031,58	3000	3	7 004,31
Avril	165	385 237,05	2000	2	4 669,54
Total	1251	2 920 797,3	24000	24	56 034,48

- Le coût de la consommation totale est de **2 920 797,3 DA.**
- Le coût de la perte totale est de **56 034,48 DA.**
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{56034,48}{2920797,3} \times 100 = 1,92 \%$$

1.22.Irinotécan 100 mg « CAMPTO® » (solution injectable)

Prix unitaire : 3 018,50 DA.

Tableau 30 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles d'Irinotécan 100 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	167	504 089,5	450	4,5	13 583,25
Décembre	156	470 886	530	5,3	15 998,05
Janvier	106	319 961	260	2,6	7 848,1
Février	122	368 257	530	5,3	15 998,05
Mars	140	422 590	360	3,6	10 866,6
Avril	147	443 719,5	625	6,25	18 865,625
Total	838	2 529 503	2755	27,55	83 159,675

- Le coût de la consommation totale est de **2 529 503 DA.**
- Le coût de la perte totale est de **83 159,675 DA.**
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{83159,675}{2529503} \times 100 = 3,29 \%$$

1.23.Chlorhydrate de Gemcitabine 1g « GEMZAR® » (solution injectable)

Prix unitaire : 4 678,79 DA.

Tableau 31 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Chlorhydrate de Gemcitabine 1 g.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	147	687 782,13	4230	4,23	19 791,282
Décembre	187	874 933,73	4530	4,53	21 194,919
Janvier	174	814 109,46	4225	4,22	19 767,888
Février	184	860 897,36	5050	5,05	23 627,89
Mars	202	945 115,58	6125	6,12	28 657,589
Avril	211	987 224,69	7580	7,58	35 465,228
Total	1105	5 170 063	31740	31,74	148 504,8

- Le coût de la consommation totale est de **5 170 063 DA**.
- Le coût de la perte totale est de **148 504,8 DA**.
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{148504,8}{5170063} \times 100 = 2,87 \%$$

1.24.Cétuximab 100 mg « ERBITUX® » (solution injectable)

Prix unitaire : 29 494,28 DA.

Tableau 32 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles du Cétuximab 100 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	45	1 327 242,6	100	1	29 494,28
Décembre	41	1 209 265,48	150	1,5	44 241,42
Janvier	27	796 345,56	10	0,1	2 949,428
Février	29	855 334,12	120	1,2	35 393,136
Mars	21	619 379,88	0	0	0
Avril	22	648 874,16	125	1,25	36 867,85
Total	185	5 456 441,8	505	5,05	148 946,114

- La perte est nulle en mois de mars.

- Le coût de la consommation totale est de **5 456 441,8 DA.**
- Le coût de la perte totale est de **148 946,114 DA.**
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{148946,114}{5456441,8} \times 100 = 2,73 \%$$

1.25.Paclitaxel 100 mg (solution injectable)

Prix unitaire : 7 522,94 DA.

Tableau 33 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Paclitaxel 100 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	38	285 871,72	282	2,82	21 214,691
Décembre	32	240 734,08	534	5,34	40 172,5
Janvier	49	368 624,06	449	4,49	33 778,001
Février	26	195 596,44	384	3,84	28 888,09
Mars	23	173 027,62	275	2,75	20 688,085
Avril	68	511 559,92	402	4,02	30 242,219
Total	236	1 775 413,8	2326	23,26	174 983,58

- Le coût de la consommation totale est de **1 775 413,8 DA.**
- Le coût de la perte totale est de **174 983,58 DA.**
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{174983,58}{1775413,8} \times 100 = 9,86 \%$$

1.26.Panitumumab 100mg « VECTIBIX® » (solution injectable)

Prix unitaire : 84 054,28 DA.

Tableau 34 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Panitumumab 100 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	0	0	0	0	0
Décembre	0	0	0	0	0
Janvier	0	0	0	0	0
Février	5	420 271,4	20	0,2	16 810,856
Mars	13	1 092 705,6	140	1,4	117 675,99
Avril	6	504 325,68	50	0,5	42 027,14
Total	24	2 017 302,7	210	2,1	176 513,99

- Le Panitumumab 100 mg a été reçu pour la première fois au niveau de la pharmacie de Belloua à partir du mois de février.
- Le coût de la consommation totale est de **2 017 302,7 DA**.
- Le coût de la perte totale est de **176 513,99 DA**.
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{176513,99}{2017302,7} \times 100 = 8,75 \%$$

1.27. Docétaxel 80 mg « TAXOTERE® » (solution injectable)

Prix unitaire : 66 550 DA.

Tableau 35 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Docétaxel 80 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	94	6 255 700	0	0	0
Décembre	137	9 117 350	42	0,52	34 938,75
Janvier	68	4 525 400	50	0,63	41 593,75
Février	114	7 586 700	20	0,25	16 637,5
Mars	135	8 984 250	34	0,42	28 283,75
Avril	98	6 521 900	68	0,85	56 567,5
Total	646	42 991 300	214	2,67	178 021,25

- La perte est nulle en mois de novembre.
- Le coût de la consommation totale est de **42 991 300 DA.**
- Le coût de la perte totale est de **178 021,25 DA.**
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{178021,25}{42991300} \times 100 = 0,41 \%$$

1.28.Cétuximab 500 mg «ERBITUX® » (solution injectable)

Prix unitaire : 150 288,92 DA.

Tableau 36 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles du Cétuximab 500 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	26	3 907 511,92	170	0,34	51 098,232
Décembre	29	4 358 378,68	160	0,32	48 092,454
Janvier	35	5 260 112,2	70	0,14	21 040,448
Février	27	4 057 827,84	0	0	0
Mars	29	4 358 378,68	280	0,56	84 161,795
Avril	17	2 554 911,64	0	0	0
Total	163	24 497 120,96	680	1,36	204 392,931

- La perte est nulle en mois de février et d'avril.
- Le coût de la consommation totale est de **24 497 121 DA.**
- Le coût de la perte totale est de **204 392,93 DA.**
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{204392,93}{24497121} \times 100 = 0,83 \%$$

1.29.Docétaxel 20 mg « TAXOTERE® » (solution injectable)

Prix unitaire : 16170 DA.

Tableau 37 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Docétaxel 20 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	256	4 139 520	41	2,05	33 148,5
Décembre	74	1 196 580	43	2,15	34 765,5
Janvier	36	582 120	40	2	32 340
Février	118	1 908 060	70	3,5	56 595
Mars	153	2 474 010	98	4,9	79 233
Avril	47	759 990	40	2	32 340
Total	684	11 060 280	332	16,6	268 422

- La consommation est maximale en mois de novembre, ce qui explique la perte négative du Docétaxel 80 mg dans le même mois.
- Le coût de la consommation totale est de **11 060 280 DA**.
- Le coût de la perte totale est de **268 422 DA**.
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{268422}{11060280} \times 100 = 2,43 \%$$

1.30.Trastuzumab 150 mg « HERCEPTIN® » (solution injectable)

Prix unitaire : 41 844,95 DA.

Tableau 38 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles d'HERCEPTIN® 150 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	90	3 766 045,5	362	2,41	100 985,813
Décembre	119	4 979 549,05	126	0,84	35 149,758
Janvier	101	4 226 339,95	88	0,58	24 549,037
Février	82	3 431 285,9	143	0,95	39 892,185
Mars	119	4 979 549,05	54	0,36	15 064,182
Avril	98	4 100 805,1	277	1,84	77 273,674
Total	609	25 483 574,6	1050	7	292914,65

- Le coût de la consommation totale est de **25 483 574,6 DA.**
- Le coût de la perte totale est de **292 914,65 DA.**
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{292914,65}{25483574,6} \times 100 = 1,15 \%$$

1.31.Trastuzumab150 mg « CANMAB® » (solution injectable)

Prix unitaire : 37 704,05 DA.

Tableau 39 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de CANMAB® 150 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	93	3 506 476,65	242	1,61	60 829,200
Décembre	184	6 937 545,2	278	1,85	69 878,172
Janvier	164	6 183 464,2	383	2,55	96 271,007
Février	181	6 824 433,05	478	3,18	120 150,239
Mars	261	9 840 757,05	508	3,38	127 691,049
Avril	211	7 955 554,55	434	2,89	109 090,385
Total	1094	41 248 230,7	2323	15,48	583910,054

- Le coût de la consommation totale est de **41 248 230,07 DA.**
- Le coût de la perte totale est de **583 910,054 DA.**
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{583910,054}{41248230,07} \times 100 = 1,42 \%$$

1.32.Panitumumab 400 mg « VECTIBIX® » (solution injectable)

Prix unitaire : 335 961,77 DA.

Tableau 40 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Panitumumab 400 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	16	5 375 388,3	220	0,55	184 630,47
Décembre	19	6 383 273,6	509	1,27	427 167,78
Janvier	11	3 695 579,5	210	0,525	176 238,18
Février	10	3 359 617,7	100	0,25	83 922,943
Mars	15	5 039 426,6	160	0,4	134 276,71
Avril	17	5 711 350,1	330	0,82	276 945,71
Total	88	29 564 636	1529	3,82	1 283 181,8

- Le coût de la consommation totale est de **29 564 636 DA**.
- Le coût de la perte totale est de **1 283 181,8 DA**.
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{1283181,8}{29564636} \times 100 = 4,34 \%$$

1.33.Pemetrexed disodique 500 mg « ALIMTA® » (solution injectable)

Prix unitaire : 136 797,15 DA.

Tableau 41 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Pemetrexed disodique 500 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	35	4 787 900,3	680	1,36	186 044,12
Décembre	26	3 556 725,9	1210	2,42	331 049,1
Janvier	28	3 830 320,2	1445	2,89	395 343,76
Février	28	3 830 320,2	840	1,68	229 819,21
Mars	32	4 377 508,8	1565	3,13	428 175,08
Avril	17	2 325 551,6	965	1,93	264 018,5
Total	166	22 708 327	6705	13,41	1 834 449,8

- Le coût de la consommation totale est de **22 708 327 DA.**
- Le coût de la perte totale est de **1 834 449,8 DA.**
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{1834449,8}{22708327} \times 100 = 8,08 \%$$

1.34. Bévacizumab 400 mg « AVASTIN® » (solution injectable)

Prix unitaire : 139 064,99 DA.

Tableau 42 : Estimation de la consommation et des pertes mensuelles de Bévacizumab 400 mg.

Mois	Nombre de flacons utilisés	Prix (DA)	Perte (mg)	Perte en nombre de flacons	Coût de perte (DA)
Novembre	148	20 581 618,5	3190	7,975	1 109 043,3
Décembre	165	22 945 723,4	1912	4,78	664 730,652
Janvier	179	24 892 633,2	2230	5,575	775 287,319
Février	200	27 812 998	1680	4,2	584 072,958
Mars	225	31 289 622,8	1817	4,5425	631 702,717
Avril	197	27 395 803	1581	3,9525	549 654,373
Total	1114	154 918 399	12410	31,025	4 314 491,31

- Le coût de la consommation totale est de **154 918 399 DA.**
- Le coût de la perte totale est de **4 314 491,31 DA.**
- Pourcentage de la perte :

$$\text{Pourcentage de la perte} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{4314491,31}{154918399} \times 100 = 2,79 \%$$

Certains médicaments n'engendrent pas de pertes vu que la quantité administrée correspond à la quantité livrée, les consommations mensuelles de ces médicaments sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 43 : Estimation de la consommation mensuelle des médicaments sans perte.

Médicaments		Acide zolédronique (Zométa)	Bléomycine	Dénosumab (X-Géva®)	Mitomycine	Vinfulnine (Javlor®)	Vincristine
Dosage		4 mg	15 mg	120 mg	10 mg	50 mg	1 mg
Nombre de flacons utilisés par mois	Novembre	51	10	16	26	0	6
	Décembre	50	6	13	33	0	5
	Janvier	56	5	8	12	0	0
	Février	52	22	15	29	0	0
	Mars	69	11	19	104	1	10
	Avril	65	6	21	32	1	4
	Total	343	60	92	236	2	25
Prix unitaire (DA)		10 114,58	2 395,06	38 630,48	2 318,07	29 531,64	170
Prix total (DA)		3 469 300,9	143 703,6	3 554 004,2	547 064,52	59 063,28	4 250

Le coût total des médicaments anticancéreux injectables utilisés au service d'oncologie ainsi que celui des pertes engendrées par leur reconstitution sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 44 : Coût de consommation et des pertes totales en anticancéreux injectables durant les 6 mois d'étude.

Médicaments	Dosage (mg)	Estimation de la consommation totale (DA)	Estimation de la perte (DA)
5-FU	500	264 811,5	669,678
CPM	200	27 798,82	759,889
5-FU	1000	576 027,05	892,882
Carboplatine	450	1 002 582,8	1 453,316
Methotrexate	50	8 773,2	1 610,759
CPM	500	392 892,12	1 636,109
5-FU	250	43 656,55	2 841,461

VP16	100	159 570	3 248,136
Doxorubicine	50	694 016,26	4 040,775
Carboplatine	150	332 477,16	4 302,645
Cisplatine	25	90 549,55	5 218,610
Epirubicine	50	925 662,1	5 355,07
Carboplatine	50	166 668,98	6 184,824
Doxorubicine	10	112 385,13	7 373,886
Oxaliplatine	50	75 378	7 447,346
Cisplatine	50	221 487,42	8 630,067
Epirubicine	10	129 616,5	9 354,93
Paclitaxel	300	3 677 139,1	41 604,487
Oxaliplatine	100	2 908 618,8	45 534,929
Javlor	250	2 255 190,3	53 063,3
Ifosfamide	1000	2 920 797,3	56 034,48
Campto	100	2 529 503	83 159,675
Gemzar	1000	5 170 063	148 504,8
Cétuximab	100	5 456 441,8	148 946,11
Paclitaxel	100	1 775 413,8	174 983,58
Panitumumab	100	2 017 302,7	176 513,99

Taxotère	80	42 991 300	178 021,25
Cétuximab	500	24 497 121	204 392,93
Taxotère	20	11 060 280	268 422
Herceptin	150	25 483 575	292 914,65
Canmab	150	41 248 231	583 910,05
Panitumumab	400	29 564 636	1 283 181,8
Alimta	500	22 708 327	1 834 449,8
Avastin	400	154 918 399	4 314 491,3
Javlor	50	59 063,28	0
Vincristine	1	4 250	0
Mitomycine	10	547 064,52	0
X-Géva	120	3 554 004,2	0
Bléomycine	15	143 703,6	0
Zométa	4	3 469 300,9	0
Total	-	394 184 078	9959 149,54

La consommation totale du service d'oncologie en médicaments anticancéreux injectables est de **394 184 078 DA**.

Les pertes financières engendrées par la reconstitution des médicaments anticancéreux durant la période de notre étude sont estimées à **9 959 149,54 DA**.

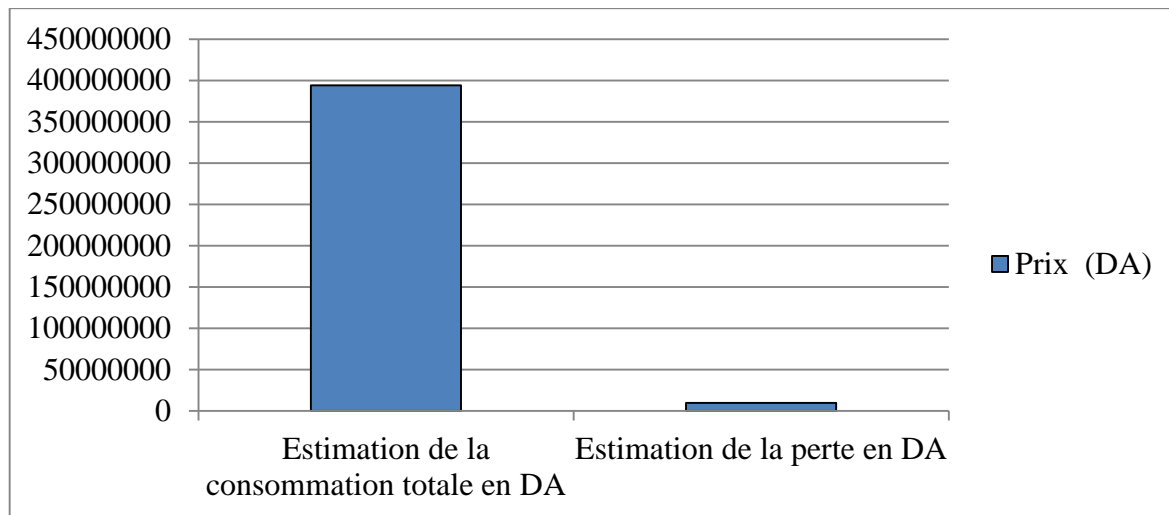


Figure 25 : Comparaison du coût de la consommation et des pertes totales en médicaments anticancéreux injectables durant les 6 mois d'étude.

Pourcentage des pertes en anticancéreux injectables

$$\text{Pourcentage des pertes} = \frac{\text{perte totale}}{\text{consommation totale}} \times 100 = \frac{9959149,54}{394184078} \times 100 = 2,53 \%$$

La perte totale représente 2,53% de la consommation totale en médicaments anticancéreux injectables durant cette étude de 6 mois.

2 Résultats de l'étude microbiologique et mycologique

Les images correspondantes à la macroscopie et la microscopie des bactéries et champignons retrouvés figurent dans l'annexe VI.

2.1. Les bactéries retrouvées dans les prélèvements réalisés

L'ensemble des bactéries retrouvées au niveau de la hotte (air interne et paillasse), les bouteilles de sérum et sur les mains des préparateurs, durant les 6 mois d'étude sont organisées dans les tableaux suivant :

Tableau 45 : Bactéries trouvées dans l'air et sur les surfaces.

Sites de prélèvements mois d'étude	L'air à l'intérieur de la hotte	Paillasse de la hotte	Bouteille de sérum
Novembre	<i>Bacillus</i> sp + <i>Micrococcus</i> sp	<i>Bacillus</i> sp	<i>Corynebacterium</i> sp
Décembre	Négatif	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Micrococcus</i> sp
Janvier	<i>Bacillus</i> sp	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Micrococcus</i> sp
Février	<i>Micrococcus</i> sp + <i>Bacillus</i> sp	<i>Bacillus</i> sp	<i>Enterococcus</i> sp
Mars	négatif	négatif	<i>Corynebacterium</i> sp
Avril	Négatif	<i>Bacillus</i> sp	<i>Bacillus</i> sp + <i>Actinomyces</i> sp

Tableau 46 : Bactéries trouvées sur les mains des infirmiers et des préparateurs.

Sites de prélèvements Mois d'étude	Mains (infirmiers)	Mains (préparateurs)
Novembre	<i>Micrococcus</i> sp + <i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
Décembre	<i>Bacillus</i> sp + <i>Micrococcus</i> sp	<i>Bacillus</i> sp + <i>Staphylococcus epidermidis</i>
Janvier	<i>Enterococcus</i> sp	<i>Bacillus</i> sp + <i>Staphylococcus epidermidis</i>
Février	<i>Bacillus</i> + <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Enterococcus</i> sp + <i>Staphylococcus aureus</i>
Mars	<i>Bacillus</i> sp + <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterococcus</i> sp + <i>Pseudomonas stutzeri</i>
Avril	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Micrococcus</i> sp

- Pour ce qui est du *Micrococcus* sp, *Bacillus* sp et *Enterococcus* sp, ils ont été isolés à plusieurs reprises notamment au niveau des surfaces, de l'air à l'intérieur de l'hotte et des mains.
- *Corynebacterium* sp a été retrouvé deux fois, tandis qu'*Actinomyces* sp une seule fois, et cela au niveau des bouteilles de sérum.
- Pour *Escherichia coli* et *Pseudomonas stutzeri*, ils n'ont été isolés qu'une seule fois au niveau des mains.
- *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, et *Staphylococcus saprophyticus*, ont été trouvés plusieurs fois sur la paillasse de l'hotte et sur les mains.

2.2. Champignons retrouvés dans les prélèvements réalisés

Tableau 47 : Champignons retrouvés sur l'ensemble des prélèvements.

Sites de prélèvements Mois d'étude	Paillasse	Mains (préparateurs)	Mains (infirmiers)	Bouteille de sérum
Décembre	<i>Penicillium chrysogenum</i> + <i>Rhizopus</i> sp	négatif	<i>Acremonium</i> sp	<i>Penicillium expansum</i>
Février	<i>Rhizopus</i> sp	<i>Penicillium expansum</i>	<i>Rhizopus</i> sp + <i>Penicillium chrysogenum</i>	<i>Penicillium expansum</i> + <i>Cladosporium</i> sp
Avril	négatif	<i>Penicillium chrysogenum</i> + <i>Rhizopus</i> sp	<i>Cladosporium</i> sp + <i>Rhodotorula</i> sp	<i>Alternaria</i> sp

- Les espèces *Acremonium* sp et *Rhodotorula* sp, ont été retrouvées une seule fois au niveau des mains.
- *Alternaria* sp n'a été retrouvée qu'une seule fois au niveau d'une bouteille de sérum.
- Pour ce qui est de *Penicillium* et *Rhizopus* sp, ils ont été isolés plusieurs fois dans différents endroits

3. Etude des risques pour le personnel manipulateur

Les réponses des préparateurs et des infirmiers sur le questionnaire proposé, sont organisées dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 48 : Les réponses recueillies des préparateurs des protocoles des anticancéreux.

Préparateurs	Préparateur 1	Préparateur 2	Préparateur 3	Préparateur 4	Préparateur 5	
Sexe	Féminin	Féminin	Masculin	Féminin	Féminin	
Age	30 ans	50 ans	30 ans	37 ans	31 ans	
Ancienneté d'exposition	3 ans	8 ans	5 ans	4 ans	4 ans	
Formation sur la manipulation des cytotoxiques	Non	Non	Non	Non	Non	
Signes cliniques	Réactions allergiques	Respiratoires cutanées	respiratoires	respiratoires	Non	cutanées
	Troubles oculaires	conjonctivite	oui	non	Non	conjonctivite
	Troubles digestifs	Non	Non	Non	Non	Non
	Saignements de nez	Non	Non	Non	Non	Non
	Céphalées	Non	Oui	Oui	Non	Non
	Vertiges	Non	Oui	Oui	Non	Non
	Chute de cheveux	Non	Oui	Non	Oui	Oui
	Goût métallique	Oui	Non	Oui	Oui	Non
	Sensation de main glacée	Non	Oui	Non	Non	Oui
	Sensation de brûlure cutanée	Oui	Non	Non	Non	Non
	Troubles de reproduction	Non	Non	Néant	Non	Néant
	Autres	Néant	Asthénie	Brûlures de la gorge	Néant	Asthénie
Moyens de protection	Blouse	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	Gants imperméables	En latex	En latex	En latex	En latex	En latex
	Masque	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	Calot	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	Lunettes de protection	Oui	Non	Non	Non	Oui
	Surchaussures	Non	Non	Non	Non	Non
	Travail sous hotte	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

Tableau 49 : Réponses recueillies des infirmiers assurant l'administration des cures d'anticancéreux.

infirmier		Infirmier 1	Infirmier 2	Infirmier 3	Infirmier 4	Infirmier 5	Infirmier 6
Sexe		Féminin	Féminin	Féminin	Féminin	Féminin	Féminin
Age		28 ans	24 ans	25 ans	45 ans	27 ans	27 ans
Ancienneté d'exposition		1 an	1 an	5 ans	6 ans	6 ans	1 an
Formation sur la manipulation des cytotoxiques		Non	Non	Non	Non	Non	Non
Signes cliniques	Réactions allergiques	Cutanées	Respi.	Respi.	Respi.	Respi.	Respi.
	Troubles oculaires	Non	Non	Conj.	Non	Conj.	Conj.
	Troubles digestifs	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non
	Saignement de nez	Non	Non	Non	Non	Non	Non
	Céphalées	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	Vertiges	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	Chute de cheveux	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
	Goût métallique	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non
	Sensation de main glacée	Non	Non	Non	Non	Non	Non
	Sensation de brûlure cutanée	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
	Troubles de reproduction	Fausse couche	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant
Autres	asthénie	Asthénie Anémie	Asthénie anémie	Néant	Néant	Asthénie anémie	
Moyens de protection	Blouse	oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	Gants imperméables	En latex	En latex	En latex	En latex	En latex	En latex
	Masque	Non	Non	Non	Non	Non	Non
	Calot	Non	Non	Non	Non	Non	Non
	Lunettes de protection	Non	Non	Non	Non	Non	Non
	Surchaussures	Non	Non	Non	Non	Non	Non

Respi. : Réactions respiratoires / Conj. : Conjonctivite

Plusieurs signes cliniques ont été signalés par l'ensemble des préparateurs et des infirmiers :

- Des réactions allergiques :
 - 8 personnes sur 11 présentent des réactions allergiques de type respiratoire.
 - 3 personnes sur 11 présentent des réactions allergiques de type cutané.

- Des troubles oculaires (6 personnes sur 11).
- Des troubles digestifs (2 personnes sur 11).
- Céphalées (8 personnes sur 11).
- Vertiges (8 personnes sur 11).
- Chute de cheveux (8 personnes sur 11).
- Gout métallique (7 personnes sur 11).
- Sensation de main glacée (2 personnes sur 11).
- Troubles de reproduction (sur les 11 sujets interviewés y'avait qu'une seule infirmière qui avait signalé avoir fait de fausse couche).

Parmi les autres signes cliniques mentionnés :

- Asthénie (6 personnes sur 11)
- Anémie (3 personnes sur 11)
- Brulures de la gorge (une seule personne des 11 personnes interviewées).

Les moyens de protection utilisés :

- Pour les préparateurs :
 - Blouse imperméable.
 - Gants imperméables.
 - Calot.
 - Masque de type FP3 (à 3 filtres).
 - Lunettes de protection.

Le travail se fait sous hotte à flux laminaire.

- Pour les infirmiers :
 - Blouses blanches.
 - Gants imperméables en latex.

Cet habillage n'est pas souvent respecté par l'ensemble des préparateurs et des infirmiers.

L'indice de contact cytotoxique (I cc)

L'ICC est un outil qui permet l'appréciation du risque lié au contact des cytotoxiques, encouru pour les préparateurs et les infirmiers.

Il prend en compte la fréquence des préparations et des administrations pendant une période définie pour une même personne, sur la durée de présence de cette personne pendant la même période.

$$\text{I cc} = (\text{N p} + \text{N a}) / \text{N heures.}$$

- **N p** : nombre de reconstitutions ou de préparations réalisées par une même personne pendant une période déterminée.
- **Na** : nombre d'administrations réalisées par une même personne pendant la même période.
- **N heures** : nombre d'heures de travail de la personne durant la période déterminée.

Niveau 1 : $\text{I cc} < 1$ —————> exposition occasionnelle.

Niveau 2 : $1 < \text{I cc} < 3$ —————> exposition modérée.

Niveau 3 : $\text{I cc} > 3$ —————> exposition intensive.

Concernant notre étude :

La moyenne des préparations journalières est d'environ 70, réparties entre deux préparateurs, en raison de 35 préparations pour chacun, et 3 infirmiers pour l'administration des cures, en raison d'environ 23 administrations pour chacun.

Le nombre d'heures que prennent les préparations et l'administration est d'environ 4 heures.

- I cc infirmier : $\text{I cc} = (0+23)/4 \text{ heures} = 5,75$
- I cc préparateur : $\text{I cc} = (35+0)/4 \text{ heures} = 8,75$

L'indice de contact au cytotoxique est supérieur à 3 pour les deux cas, il s'agit donc du niveau d'exposition 3 : exposition intensive au anticancéreux.

Discussion

Discussion**1. Etude économique**

Durant notre étude, les pertes financières engendrées par la préparation des médicaments anticancéreux ont été de l'ordre de 9 959 149,54 DA soit 2,53 % du coût total de la consommation.

Bien que la programmation des préparations par protocole ont minimisé les pertes, mais ces dernières restent énormes, et sont dues essentiellement au mode de préparation des médicaments anticancéreux qui n'est pas conforme aux bonnes pratiques de préparation.

La mise en place d'une unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques (URCC) apparaît comme un moyen d'optimiser les coûts des traitements en cancérologie. L'intérêt économique de la centralisation des préparations des médicaments anticancéreux a été démontré dans plusieurs études.[58] [59] [60] [61] [62] [63] [64] [65]

La réduction du coût de traitement variait de 3,5 % à 46,7 %.[59]

Exemple : La centralisation a permis une économie sur le budget annuel, allant de 6 % pour le CHU de Bordeaux, jusqu'à 14,7 % pour le centre Claudius-Regaud de Toulouse.[37]

La gestion des reliquats d'anticancéreux permet également de réaliser des économies significatives pour les établissements de santé. On trouve :

- Les arrondis de doses :

L'étude de Francis et al consistant à estimer les bénéfices potentiels de la réalisation d'arrondis de doses sur 3 anticancéreux : Bévacicumab, Trastuzumab, et Cétuximab a démontré que les pertes ont été réduites de 16 %, 25 %, et 61 % pour Bévacicumab, Trastuzumab, et Cétuximab, respectivement.[36]

- La réalisation d'études de stabilité permettant d'augmenter la durée de conservation des anticancéreux :

La stabilité des anticancéreux après reconstitution varie en fonction des conditions de dilution (concentration, solvant, contenant) et de conservation (température et abri de lumière).[66]

La présence de réfrigérateur à l'intérieur des isolateurs permet de conserver et de réutiliser les produits dans la limite de leur stabilité, après une première utilisation ou après reconstitution.[59]

Exemple : Paul et al ont démontré qu'une solution de Bévacizumab à 25 mg/ml conditionnée en seringue de propylène, est stable 90 jours à 4°C et à l'abri de la lumière.[67]

Dans notre étude la perte engendrée par le Bévacizumab seul est de 4 314 491,31 DA, soit 43,32 % de la valeur totale des pertes.

- Aussi, nous avons pu observer que la mise à disposition d'un plus grand nombre de formats de flacons permet de limiter les pertes.

2. Etude microbiologique et mycologique

Les résultats obtenus lors du contrôle de la biocontamination de la salle de préparation des anticancéreux injectables, et des mains du personnel (préparateurs et infirmiers) durant les 6 mois d'étude, montrent que le niveau d'asepsie n'est pas satisfaisant.

L'identification des germes isolés a mis en évidence la présence de plusieurs espèces bactériennes appartenant aux genres : *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Pseudomonas*, *Bacillus*, *Micrococcus* et *Escherichia*, ainsi que différents champignons : *Cladosporium*, *Alternaria*, *Penicillium*, *Rhodotorula* et *Rhizopus*.

Plusieurs de ces germes sont incriminés dans les infections nosocomiales.[68] [69]

L'immunodépression des patients atteints de cancer constitue un des facteurs de risque les plus importants des infections nosocomiales.[68]

Durant la période que nous avons passé au service oncologie, nous avons pu remarquer certains actes du personnel, qui peuvent être à l'origine d'éventuelles contaminations :

- Utilisation de téléphones lors de la préparation.
- Le port de bijoux et de produits cosmétiques.
- Les opérateurs changent rarement les gants entre les préparations.
- Le personnel peut sortir de la salle de préparation et revenir sans se désinfecter.

Tous ces actes reviennent au non formation du personnel. Ce dernier doit donc bénéficier d'une formation appropriée en techniques aseptiques, et doit être régulièrement évalué afin de réduire le taux de contamination.

Selon l'étude menée par Austin et Elia, les opérateurs en pharmacie (ayant bénéficié d'une formation) contaminent moins les préparations comparés aux infirmiers (0 % contre 6,9 %).[70]

L'utilisation d'une salle blanche pour la préparation des anticancéreux pourrait être la meilleure stratégie pour réduire le taux de contamination des solutions, d'où la nécessité de la mise en place d'une URCC.

3. Etude des risques sur le personnel

Dans notre étude nous avons réalisé un questionnaire afin d'étudier la relation entre l'exposition professionnelle au anticancéreux et la présence de signes cliniques chez le personnel, et d'avoir aussi une idée globale sur les conditions de manipulation des chimiothérapies dans le service d'oncologie.

Le personnel de notre étude manipule les médicaments cytostatiques depuis en moyenne 4 ans sans respect des mesures de prévention, du fait probablement du manque d'information et de sensibilisation vis-à-vis du risque particulier lié à ce type de produit.

Plusieurs manifestations cliniques ont été signalées par le personnel, certains peuvent témoigner d'une imprégnation des produits anticancéreux dans l'organisme : gout métallique dans la bouche, sensation de mains glacées et de brûlures cutanées, qui sont retrouvées également chez les patients traités par chimiothérapie[45]. La présence de médicaments anticancéreux dans l'organisme du personnel exposé a été prouvée par plusieurs études qui ont mis en évidence une excrétion urinaire du Cyclophosphamide chez les manipulateurs.[71] [72] [73] [74]

Le nombre de cas d'avortements spontanés décrits n'est pas significatif. Cependant, plusieurs études ont rapporté une fréquence élevée d'avortements chez des infirmières et des pharmaciennes manipulant ce type de médicaments.[75] [76]

Même si l'indice de contact cytotoxique ne permet pas de quantifier l'exposition, il évalue cependant, d'une manière simple, l'intensité de l'exposition et conditionne la mise en œuvre des mesures de prévention correspondant à chaque niveau. L'indice de contact cytostatique est supérieur à 3 chez l'ensemble des infirmiers et préparateurs du service correspondant à la préparation et l'administration de façon intensive, justifiant donc une unité de reconstitution centralisée équipée soit d'un isolateur, soit d'une ou plusieurs hottes à flux laminaire vertical.[77]

De plus, les équipements de protection individuelle (blouses, gants, masques, calots, lunettes...), qui représentent les moyens minimums que doit porter toute personne entrant en contact avec les cytotoxiques, ne sont portés de manière régulière que par une proportion faible des personnels, et parfois non disponibles dans le service.

L'élimination du risque à la source n'est pas envisageable car il n'y a pas d'alternative aux agents cytotoxiques. La prévention repose donc sur des mesures de protection collectives et individuelles et la mise en place d'une préparation centralisée à type d'isolateur.

L'information du personnel exposé sur les risques de manipulation des cytotoxiques ainsi que la formation sont nécessaires.

Conclusion générale et recommandations

Conclusion générale et recommandations

Les résultats des différentes études réalisées dans cet exposé (économique, microbiologique et mycologique et étude des risques sur le personnel), ont montré que le mode actuel de préparation des anticancéreux ne répond pas aux exigences des bonnes pratiques.

La perte des reliquats représente un enjeu économique important pour les établissements de santé, l'étude réalisée au niveau du service d'oncologie, a permis d'estimer un coût de 9 959 149,54 DA qui représente 2,53 % du coût total de la consommation en médicaments anticancéreux injectables.

Les reliquats semblent être inévitables, même avec le système de cumul des doses journalières adapté par les pharmaciens, l'application d'autres méthodes de gestion des reliquats est nécessaire. On trouve notamment les arrondis de doses, la réalisation d'études de stabilité permettant d'augmenter la durée de conservation des médicaments, l'acquisition d'autres dosages plus adéquats disponibles sur le marché, ainsi que la mise en place d'une unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques.

Concernant les études microbiologiques et mycologiques, menées au sein du service d'oncologie, l'analyse de contamination de l'environnement de travail et du personnel a mis en évidence plusieurs espèces bactériennes et mycologiques, responsables d'infections nosocomiales.

L'injection de médicaments anticancéreux contaminés, constitue un très grand risque sur la sécurité du patient, la préparation et l'administration de médicaments stériles est donc un challenge pour le personnel manipulateur, qui impose de nombreuses exigences.

Le respect des bonnes pratiques, et en particulier les règles d'asepsie, c'est-à-dire l'ensemble des mesures destinées à empêcher tout apport extérieur de germes, représente un moyen de prévention important. Notamment, tout le personnel manipulateur doit bénéficier d'une formation appropriée comportant les éléments d'hygiène et de microbiologie, et doit être évalué régulièrement.

Aussi, la mise en place d'une unité centralisée de reconstitution, conduit à un meilleur contrôle de la contamination, et donc minimise le risque infectieux pour les patients.

Bien qu'employés comme traitements, les cytotoxiques possèdent des propriétés cancérigènes, tératogènes et mutagènes préjudiciables, ainsi que des effets toxiques pour le personnel de santé les manipulant.

Ces effets sont d'autant plus fréquents que l'I cc est supérieur à 3, lorsque les moyens de protection utilisés ne sont pas suffisants, et que les opérateurs manquent de formation et d'information sur la manipulation de ces molécules dangereuses et les risques parcourus comme est le cas dans notre étude.

La centralisation des préparations cytotoxiques semble être le meilleur moyen pour réduire l'exposition et la contamination du personnel et de l'environnement par ces molécules toxiques. Toutefois il existe certaines actions qui peuvent limiter cette exposition tels que :

- La diminution des contaminations de surface, principale source d'exposition, par la maîtrise des sources d'exposition et la mise en place de protocoles de décontamination performants.
- La formation et l'information du personnel manipulant ces substances.
- L'utilisation d'équipements de protection adaptés, de matériels performants, sécurisés et évalués pour la manipulation.

Références bibliographiques

1. L'Algérie compte près de 480 000 malades du cancer [Internet]. Le Matin d'Algérie. [cité 10 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.lematindz.net/news/23236-lalgerie-compte-pres-de-480-000-malade-du-cancer.html>
2. Serge K. Guide de chimie médicinale et médicaments. Lavoisier; 2010. 899 p.
3. Vincent Lévy, Michèle Lévy-Soussan. canceologie. 1996. (MEDLINE).
4. Somogyi A, Azagury M, Arassus L. cancerologie. 2007.
5. Ligue nationale contre le cancer-les traitements des cancers [Internet]. [cité 2 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/shared/brochures/traitements-cancers.pdf>
6. Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 3 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/>
7. International Agency for Research on Cancer-prise en charge du cancer [Internet]. [cité 3 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.iarc.fr/fr/publications/pdfs-online/wcr/2003/wcrf-6.pdf>
8. Roche France | Entreprise de santé [Internet]. [cité 3 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.roche.fr/>
9. Institut National Du Cancer - Accueil [Internet]. [cité 3 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/>
10. decryptage_immunotherapie_2015.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2018]. Disponible sur: https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/decryptage_immunotherapie_2015.pdf
11. L'immunothérapie des tumeurs : une nouvelle arme contre le cancer [Internet]. [cité 3 juin 2018]. Disponible sur: http://sciences.inserm.fr/system/files/private/Immunoth%C3%A9rapie%20def%20Nov%2015-2_MALD.pdf
12. Médecine de précision : les thérapies ciblées - Les thérapies ciblées | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 3 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Medecine-de-precision-les-therapies-ciblees>
13. Sébastien Faure. Actualités Pharmaceutiques. juin 2010;Pages 51-54.
14. Morère J-F, Mornex F, Soulières D. Thérapeutique du cancer. Springer Science & Business Media; 2011. 1005 p.
15. Soria J-C, Vignot S, Massard C, Mir O. Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer: XXVIIIe cours de l'Institut Gustave Roussy - 2013. John Libbey Eurotext; 2014. 532 p.
16. VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux [Internet]. VIDAL. [cité 4 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>

17. Robert J. Les poisons du fuseau. *Oncologie*. nov 2007;9(11):766-72.
18. Oncoprof [Internet]. [cité 4 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.oncoprof.net/index.php>
19. Stora D. *Pharmacologie et thérapeutique* 2e édition - Editions Lamarre. Initiatives Sante; 2013. 563 p.
20. Étienne J, Clauser É, Housset C, Roingard P. *Biochimie génétique, biologie moléculaire*. Elsevier Masson; 2006. 326 p.
21. Grouzmann M, Podilsky G, Sadeghipour F. Évolution de la préparation des anticancéreux depuis 25ans dans une pharmacie centrale d'un hôpital universitaire. *Pharm Hosp Clin*. 1 sept 2015;50(3):340.
22. Cahier des charges des Unités Centralisées en Pharmacie pour la préparation des agents anticancéreux dans les sites du réseau. 2009;12.
23. Juillard-Condât B, Jouglan J, Souyri C, Vié M, Pomies S, Bellon B, et al. Apport d'un automate centralisé de délivrance nominative dans la sécurisation du circuit du médicament Expérience du CHU de Toulouse. *Actual Pharm Hosp*. 1(3):35-44.
24. Le Comité de rédaction de DDS. HAD et circuit du médicament. *Droit Déontologie Soins*. déc 2012;12(4):460-5.
25. Descoutures J-M. Reconstitution des chimiothérapies anticancéreuses. *Ann Pharm Fr*. 1 janv 2006;64(1):7-16.
26. Agence Française de sécurité Sanitaire des Produits de Santé. (2007). *Bonnes pratiques de préparation*.
27. International Society of Oncology Pharmacy Practicioners Standards Committee. ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2007;13 Suppl:1-81.
28. mylene frongia. maitrise de la contamination dans un isolateur de répartition aseptique- experience menée lors de la qualification initiale d'un nouvel équipement ajouté au sein d'un isolateur de répartition. [nantes]: faculté de pharmacie; 2013.
29. Descoutures J-M. Reconstitution des chimiothérapies anticancéreuses. /data/revues/00034509/00640001/7/ [Internet]. 20 févr 2008 [cité 10 juin 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/87932>
30. Isabelle Castella. *Evaluation du niveau d'asepsie lors de la reconstitution et de la préparation de médicaments injectables en unité de soins*. [Genève]: Faculté des sciences de l'Université de Genève; 2011.
31. DESMARIS Patricia. *Optimisation du fonctionnement d'une unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques: complémentarité PSM-isolateur*. [Lyon]: Claude Bernard Lyon 1; 2015.

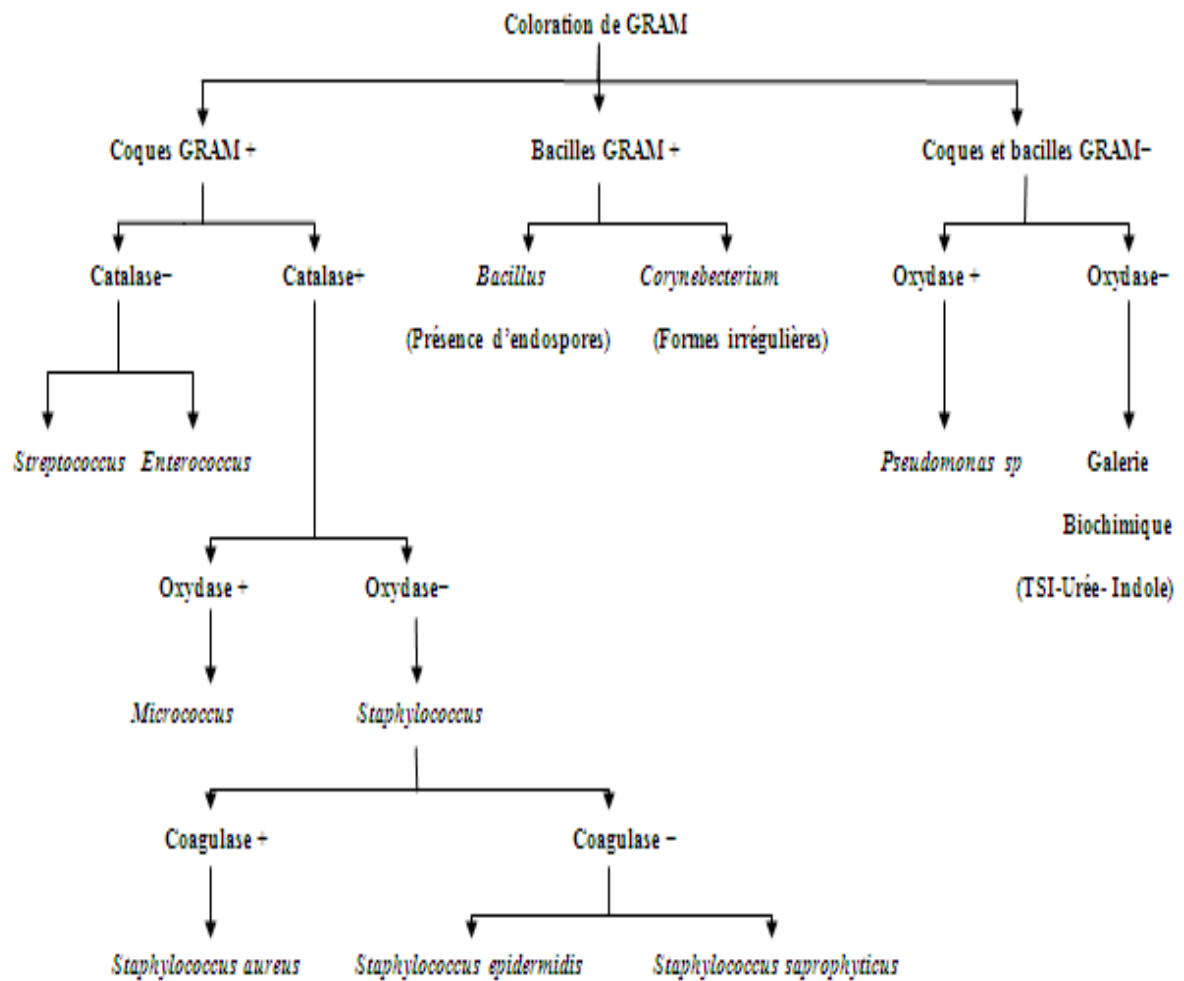
32. Recommandations pour la manipulation des médicaments cytotoxiques - CCLIN SO. 2002.
33. Hotte à flux laminaire horizontal Airstream LHG-3AG-F8 - Largeur : 900 mm - ESC [Internet]. [cité 12 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.laboandco.com/hotte-a-flux-laminaire-horizontal-airstreamlhg-3ag-f8-0-9-m-esco.html>
34. Isolateurs pour établissements hospitaliers JCE-Biotechnology [Internet]. [cité 12 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.jcebiotechnology.com/produits-solutions/isolateurs/isolateurs-pour-etablissements-hospitaliers/>
35. Isabelle T-P. Maîtriser les risques industriels de contamination. Lavoisier; 2014. 242 p.
36. Laura Cornic. Evaluation de l'impact économique de la perte de reliquat des médicaments onéreux en oncologie. RENNES 1; 2016.
37. Touroude P, Gosso F. Centralisation des préparations de cytostatiques. La technologie des isolateurs. RBM-News. juill 1999;21(4):76-83.
38. LOBODA Caroline. Standardisation des doses d'anticancéreux : enquête européenne et extension du concept aux services d'Hépatogastroentérologie, de Pneumologie et de Neurologie du CHU de Nancy. LORRAINE FACULTÉ DE PHARMACIE; 2014.
39. VILLA A. Evaluation du risque pour les soignants des nouvelles techniques de chimiothérapie. :87.
40. Podilsky DG. Manipulation des cytotoxiques-Risques et précautions. :79.
41. Dossier du CNHIM. Médicaments utilisés en cancérologie (4e édition) évaluation thérapeutique, 2001.
42. Médicaments cytotoxiques et soignants. Manipuler avec précaution - Affiche - INRS [Internet]. [cité 12 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=A%20761>
43. Exposition du personnel des établissements de soin aux médicaments anticancéreux : de l'évaluation à la prévention - PDF Free Download [Internet]. kundoc.com. [cité 12 juin 2018]. Disponible sur: <https://kundoc.com/pdf-exposition-du-personnel-des-etablissements-de-soin-aux-medicaments-anticancereuxbcd6956f8c6ff6096305c4268432cf412611.html>
44. Prévention du personnel exposé aux cytostatiques à partir d'un état des lieux (CH Dax et Bayonne) [Internet]. [cité 12 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.gerpac.eu/prevention-du-personnel-expose-aux-cytostatiques-a-partir-d-une-etat-des-lieux-ch-dax-et-bayonne-575>
45. Exposition du personnel de soins aux cytostatiques. L'expérience des centres hospitaliers de Dax et de Bayonne - Article de revue - INRS [Internet]. [cité 11 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TF%20112>
46. Dossier du CNHIM. Médicaments utilisés en cancérologie (7e édition) évaluation thérapeutique, 2013.

47. Callewaert Régis. la classification de propreté particulaire et la qualification des zones à atmospheres controlées : exemple d'un site de protection de médicaments stériles injectables. université de Rouen; 2015.
48. Philippe Hartemann. vigilance environnementale-controles microbiologiques de l'environnement hospitalier. Vol. VIII. 2000.
49. Surveillance microbiologique de l'environnement dans les établissements de santé Air, eaux et surfaces. Ministère chargé de la santé, DGS/DHOS, CTIN, 2002.
50. Painchart L, Odou P, Bussièrès J-F. Présence de particules associées à la préparation de médicaments provenant d'ampoules de verre : revue de littérature. Ann Pharm Fr. 1 janv 2018;76(1):3-15.
51. Infection - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 12 juin 2018]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/managing-side-effects/infection/?region=qc>
52. F. Blot. Pronostic des infections en oncohématologie. [Service de réanimation polyvalente, institut Gustave-Roussy]; 2003.
53. Surveillance microbiologique de l'environnement dans les établissements de santé Guide de bonnes pratiques Edition 2016.
54. Jean-François Bussièrès, Diane Larocque, Sonia Prot-Labarthe. Mise en place d'un protocole de validation microbiologie en hématologie-oncologie.
55. photo prise par nous-mêmes(ould ali .k et laifaoui .S)
56. la coloration de Gram - BiOutils [Internet]. [cité 16 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.bioutils.ch/protocoles/5-la-coloration-de-gram>
57. Denis F, Ploy M-C, Martin C, Bingen PE, Quentin R. Bactériologie médicale: Techniques usuelles. 2e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2011. 640 p.
58. Rohrbach P, Collinot J-P, Arth A, Dehove M. Reconstitution centralisée des cytotoxiques en isolateur : incidence économique. J Pharm Clin. 6 févr 2000;18(4):273-6.
59. Legat C, Limat S, Coutet J, D'attoma F, Jacquet M, Woronoff-Lemsi M-C. Impact économique de la préparation centralisée des médicaments anticancéreux. J Pharm Clin. 1 oct 2003;22(4):181-5.
60. Favier M, Fliche E, Bressolle F. Economic benefit of a centralized reconstitution unit of cytotoxic drugs in isolator. J Oncol Pharm Pract. 1 sept 1996;2(3):182-5.
61. Kinoo J, Becker A. Incidence économique des préparations de cytostatiques. Pharm Hosp Fr 1993 ; 103 : 5-14.
62. Breton P, Rollin C, Sales P, Prugnaud JL. Gains de productivité par centralisation des préparations d'anticancéreux et antiviraux. J Pharm Clin 1994 ; 4 : 356-7.

63. Pinguet F, Canal P, Favre G, Verdier A, Soula G, Carton M. Expérience de préparation centralisée des anticancéreux : conséquences économiques. *J Pharm Clin* 1989 ; 9 : 55-60.
64. Augry F, Iltis A, Letellier D. Evaluation de l'économie réalisée au sein d'une unité centralisée de fabrication des médicaments cytotoxiques destinés à la voie parentérale. *J Pharm Clin*.
65. Lazzarotti A, Coret B. Prix de revient moyen d'une préparation de cytostatique prête à l'emploi au CHG Robert-Ballanger. *J Pharm Clin* 1993 ; 4 : 309-11.
66. Réseau de cancerologie de la region Auvergne, Modalités de reconstitution-dilution des spécialités anti-cancéreuses, Données des Stabilités. 2017.
67. Pauline LIDER. Évolution de la base de données Stabilis® : Création d'un système de cotation des publications relatives aux études de stabilité de médicaments anticancéreux. université de Lorraine; 2013.
68. Barbut F. Les Infections Nosocomiales De L'Adulte En 2005 : Bilan Et Perspectives. *Rev Francoph Lab*. 1 nov 2005;2005(376):27-36.
69. Diongue K, Badiane AS, Seck MC, Ndiaye M, Diallo MA, Diallo S, et al. Composition qualitative de la flore fongique de l'environnement de 07 services à risque d'infections fongiques au CHU Aristide Le Dantec (Dakar). *J Mycol Médicale*. 1 mars 2015;25(1):e39-43.
70. Austin P, Elia M. Improved aseptic technique can reduce variable contamination rates of ward-prepared parenteral doses. *J Hosp Infect*. févr 2013;83(2):160-3.
71. Ensslin AS, Stoll Y, Pethran A, Pfaller A, Römmelt H, Fruhmann G. Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Occup Environ Med*. avr 1994;51(4):229-33.
72. Ensslin AS, Huber R, Pethran A, Römmelt H, Schierl R, Kulka U, et al. Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs: urinary excretion and cytogenetics studies. *Int Arch Occup Environ Health*. 1997;70(3):205-8.
73. Urinary cyclophosphamide excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antieoplastic agents - PDF Free Download [Internet]. kundoc.com. [cité 12 juin 2018]. Disponible sur: <https://kundoc.com/pdf-urinary-cyclophosphamide-excretion-and-chromosomal-aberrations-in-peripheral-blo.html>
74. Sessink PJ. Monitoring of occupationnal exposure to antineoplastic agents. Nijmegen. University of Nijmegen ;1996.
75. Dranitsaris G., Johnston M., Poirier S., et al. : Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of literature. *J Oncol Pharm Practice*, 2005 ; 11 : 69-78.

76. Stucker I., Caillard J.F., Collin R., et al. : Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. Scand J Work Environ Health, 1990 ; 16 : 102-107.
77. Martine BOULEY. la reconstitution des anticancereux à l'hôpital : demarche qualité et inspection. Ecole nationale de la santé publique; 2002.

Annexes

Annexe I**Organigramme des étapes d'identification microbiologique.**

Annexe II:**Moyens de protection adéquats dans une URCC.**

HOTTE A FLUX LAMINAIRE	ISOLATEURS
Vêtement	
Veste + pantalon ou combinaison stérile : veste couvrante, à manches longues resserrées aux poignets, col montant sur la cagoule, bas du pantalon enserré dans les bottes	Vêtement protecteur normal (blouse, pantalon et veste...) non stérile, couvrant, à manches longues resserré aux poignets
Masque	
respiratoire à usage unique (type FFP2 ou FFP3) <i>Si utilisation correcte de la hotte, le port du masque est facultatif.</i>	Non
Lunettes de protection	
Facultatives si utilisation correcte de la hotte	Non
Gants*	
Stériles, usage unique, latex, non poudrés, <i>épaisseur au moins égale à 0,009 inches ou 230 µm (épaisseur équivalente à celle des gants de chirurgie)</i> double paire (la première paire en dessous des poignets de la blouse stérile, la deuxième paire à manchette longue recouvrant les poignets de la tunique) jonction entre le gant et le vêtement : absence de partie découverte du poignet et du bras	Stériles, latex
Cagoule	
Couvrant l'ensemble de la chevelure	
Chaussures spécifiques	
Bottes désinfectées ou stérilisées	Surchaussures

* L'utilisation d'un gant intérieur en nitrile et d'un gant externe en latex peut être envisagée.

Annexe III**Liste de médicaments antinéoplasiques et autres médicaments dangereux selon la NIOSH. [40]****(National Institute for Occupational Safety and Health)**

Sample List of Drugs that Should be Handled as Hazardous*

Drug	Source	AHFS Pharmacologic-therapeutic classification
Aldesleukin	4,5	10:00 Antineoplastic agents
Alefacept	6	84:92 Miscellaneous skin and mucous membrane agents
Alemtuzumab	1,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Alitretinoin	3,4,5	84:36 Miscellaneous skin and mucous membrane agents (retinoid)
Altretamine	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Amsacrine	3,5	Not in AHFS (antineoplastic agent)
Anastrozole	1,5	10:00 Antineoplastic agents
Arsenic trioxide	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Asparaginase	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Azacitidine	3,5	10:00 Antineoplastic agents
Azathioprine	2,3,5	92:44 Unclassified therapeutic agents (immunosuppressant)
Bacillus Calmette-Guerin (BCG) [†]	1,2,4	80:12 Vaccines
Bexarotene	2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Bicalutamide	1,5	10:00 Antineoplastic agents
Bleomycin	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Bortezomib	6	10:00 Antineoplastic agents
Bosentan	6	24:12.92 Vasodilating agents
Busulfan	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Capecitabine	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Carboplatin	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Carmustine	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Cetorelix acetate	5	92:40 Unclassified therapeutic agents (GnRH antagonist)
Chlorambucil	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Chloramphenicol	1,5	8:12.08 Antibacterials
Choriogonadotropin alfa	5	68:18 Gonadotropins
Cidofovir	3,5	8:18.32 Antiviral nucleoside
Cisplatin	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Cladribine	1,2,3,4,5	10:00 Antineoplastic agents
Clofarabine	6	10:00 Antineoplastic agents

(Continued)

Annexe IV

Liste des médicaments qui ne sont plus répertoriés avec les médicaments dangereux.[40]

Les médicaments toxiques

Mise à jour de la liste NIOSH

Les anticorps monoclonaux

NE sont PLUS répertoriés

NIOSH did not include these drugs as the majority of reviewers did not recommend that they be included on the Hazardous Drug List.

Abilify	aripiprazole
Apokyn	apomorphine HCl
astin	bevacizumab
ilect	rasagiline mesylate
raclude	entecavir
antix	varenicline
ardarone	amidarone HCl
Depacone	valproate Na
Depakene	valproic acid
Depakote	divalproex Na
Elidel	pimecrolimus
Erbitux	cetuximab
Geodon	ziprasidone
Gleevec	imatinib mesylate
Increlex	mecasermin (rDNA origin)
Lunesta	eszopicline
Lyrca	pregagalin
Mycamine	micafungin sodium
Myozyme	alglucosidase alfa
Orencia	abatacept
Photofrin	porfimer sodium
Rituxan	rituximab
Rozerem	ramelteon
Seroquel	quetiapine fumerate
Spiriva Handihaler	tiotropium bromide
Sustiva	efavirenz
Tarceva	erlotinib HCl
Tindamax	tinidazole
Trileptal	oxcarbazepine
Tygacil	tigcycline
Tysabri	natalizumab
Viramune	nevirapine
Viread	tenofovir
Vision Blue	trypan blue

Annexe V**Exemplaire du questionnaire. [45]****Questionnaire sur la manipulation des cytostatiques**Fonction : infirmier préparateur

Age : Sexe : Ancienneté dans le service :

Exposition

Ancienneté d'exposition

*Autres services avec préparation de chimiothérapie et combien de temps :

*Fréquence des préparations :

*Formation sur la manipulation des cytostatiques:
oui non **Signes cliniques éventuels lors des préparations ou a posteriori**Réactions allergiques : oui non

Si oui :

Respiratoire cutanées *Troubles oculaires : kératite, conjonctivite
oui non *Troubles digestifs (nausées ...) :
oui non *Saignements de nez : oui non *Céphalées : oui non *Vertiges oui non *Chute de cheveux : oui non *Goût métallique : oui non *Sensation de main glacée : oui non *Sensation de brûlure cutanée : oui non

Autres :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Cadre familiale

*Nombre d'enfants :

Pathologies éventuelles (asthme...) :.....

*Problèmes d'infertilité ou de stérilité: oui non *Avortements spontanés (fausses couches) :
oui non

Si oui combien :.....

*Grossesses extra-utérines : oui non

Si oui combien :.....

*Enfants malformés : Oui non

Si oui combien :.....

Nombre d'enfants décédés :

Protection**Moyens de protection utilisés***Blouse : oui non Imperméable : oui non *Gants Imperméables : oui non
vinyle latex autre *Masque : oui non Chirurgical : oui non Autre *Lunettes de protection : oui non *Surchaussures : oui non *Calot : oui non *Les préparations se font-elles sous hotte ? oui non Régulièrement : oui non Occasionnellement : oui non

Annexe VI

1. Bactéries retrouvées

1.1. Macroscopie [55]

Les caractères macroscopiques des différentes bactéries isolées dans notre étude sont présentés comme suit :



Figure 26 : *Staphylococcus aureus* sur milieu Chapman.

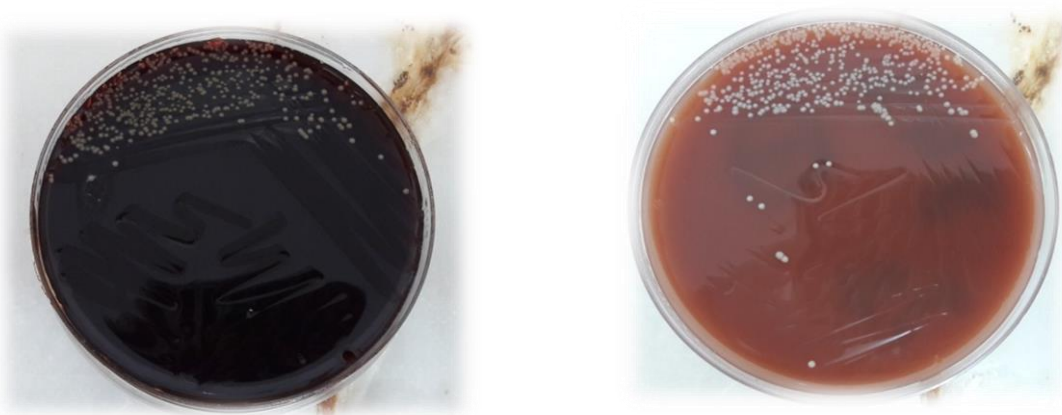


Figure 27 : *Staphylococcus aureus* sur GSC (à droite) et sur GSF (à gauche).



Figure 28 : *Enterococcus* sp sur GSF.



Figure 29 : *Escherichia coli* sur GN (à droite) et sur milieu Hektoen (à gauche).

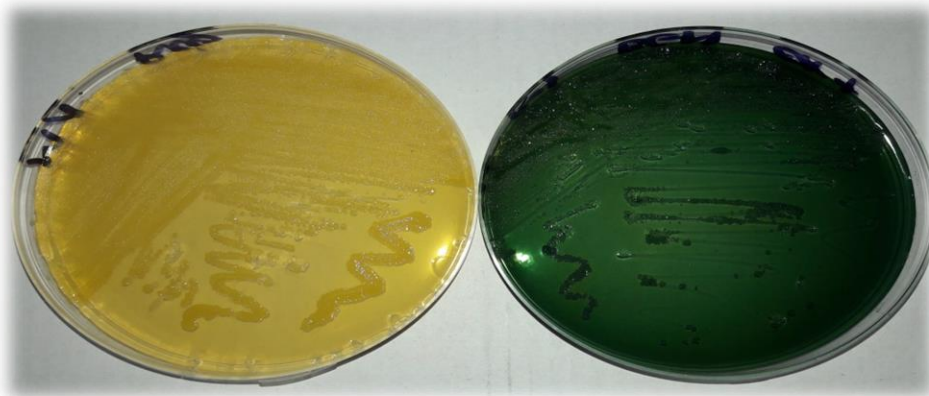


Figure 30 : *Pseudomonas stutzeri* sur GN (à gauche) et sur milieu Hektoen (à droite).



Figure 31: *Corynebacterium* sp sur GSF.

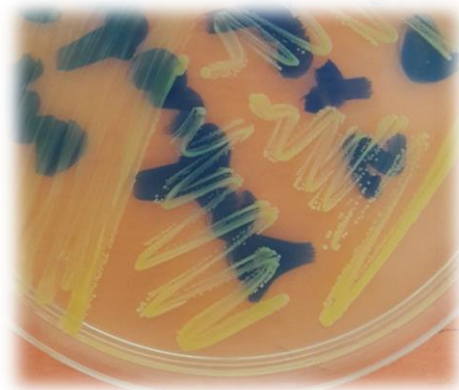
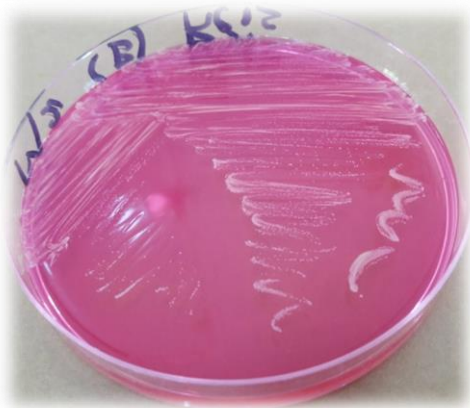


Figure 32 : *Staphylococcus epidermidis* sur milieu Chapman (à gauche) et *Staphylococcus saprophyticus* sur GN (à droite).

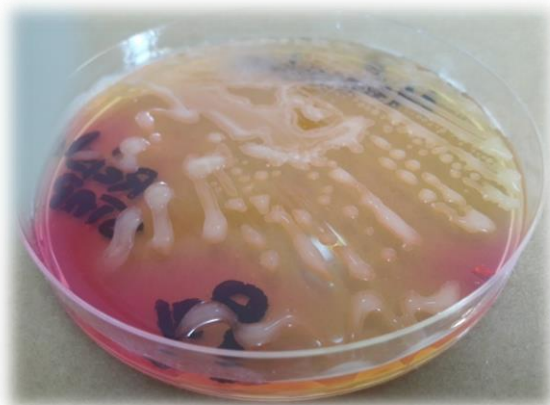


Figure 33 : *Bacillus* sp sur milieu Chapman.

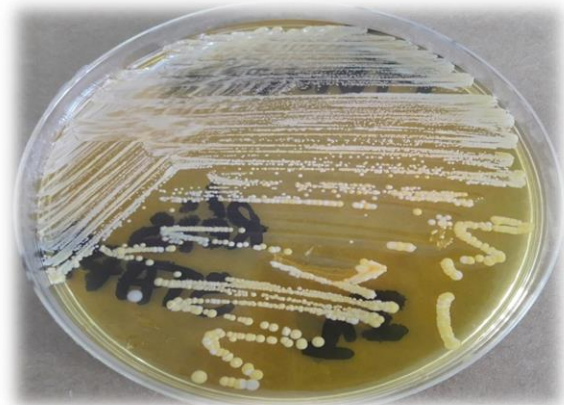


Figure 34 : *Micrococcus* sp sur milieu Chapman.



Figure 35 : *Actinomyces* sp sur GN.

1.2. Microscopie [55]

Les caractères microscopiques des bactéries retrouvées sont présentés dans les figures suivantes :

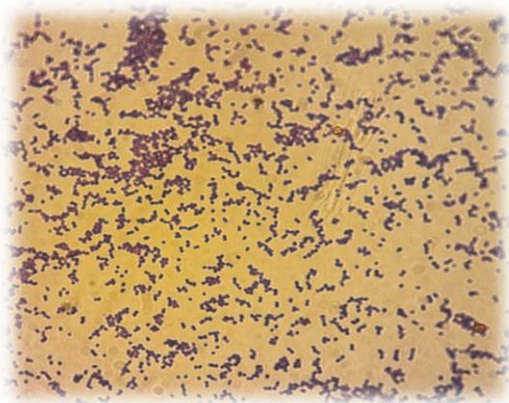


Figure 36 : Microscopie de *Staphylococcus aureus*.

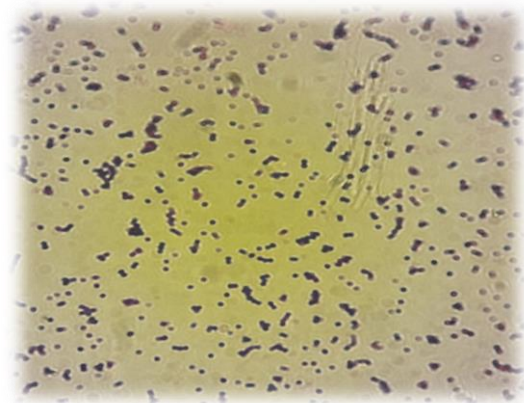


Figure 37 : Microscopie de *Staphylococcus epidermidis*.

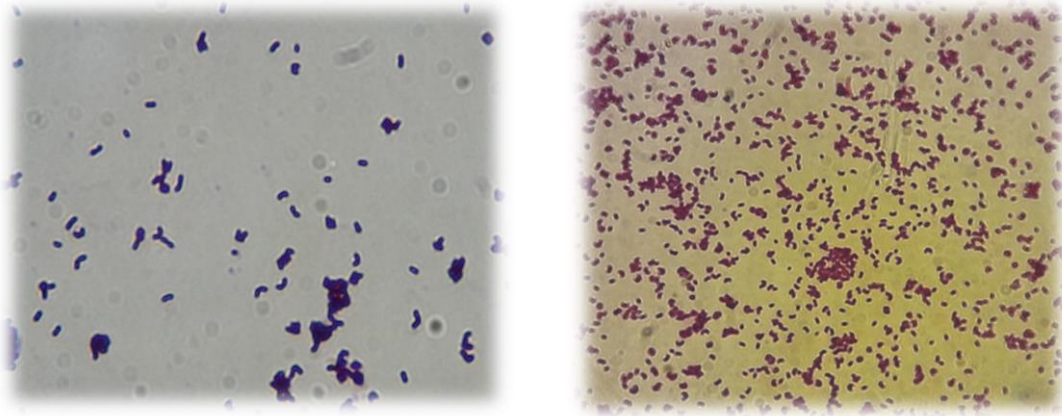


Figure 38 : Microscopie de *Corynebacterium* sp.

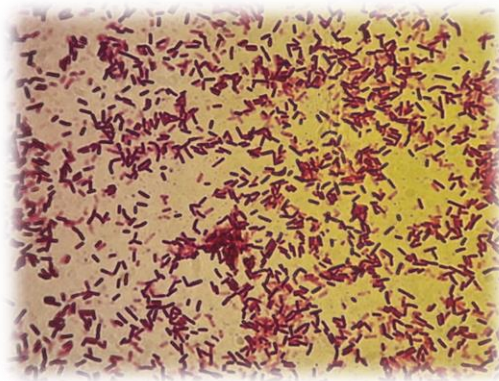


Figure 39 : Microscopie de *Bacillus* sp.

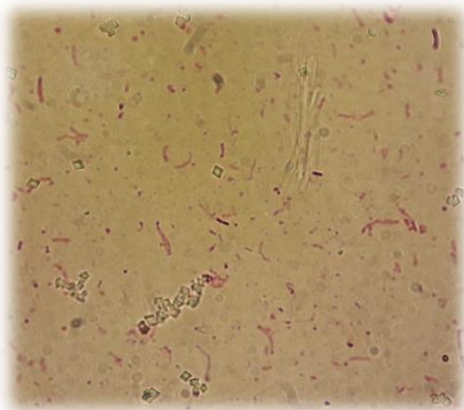


Figure 40 : Microscopie d'*Escherichia coli*.

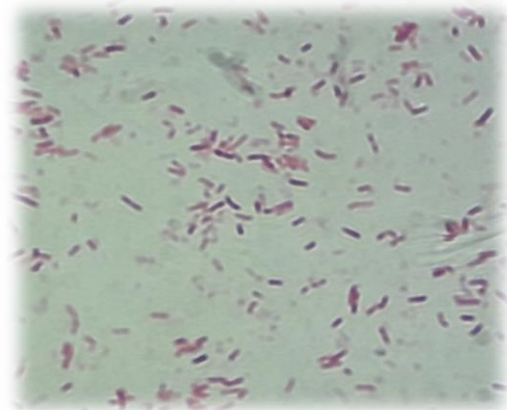


Figure 41 : Microscopie de *Pseudomonas stutzeri*.

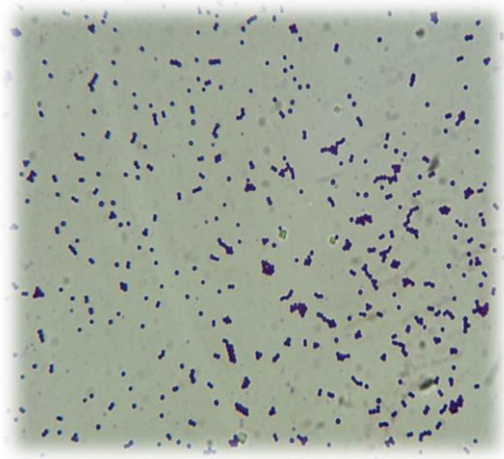


Figure 42 : Microscopie d'*Enterococcus* sp.

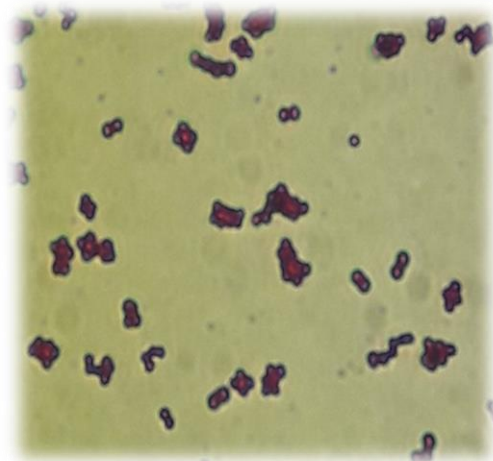


Figure 43 : Microscopie de *Micrococcus* sp.

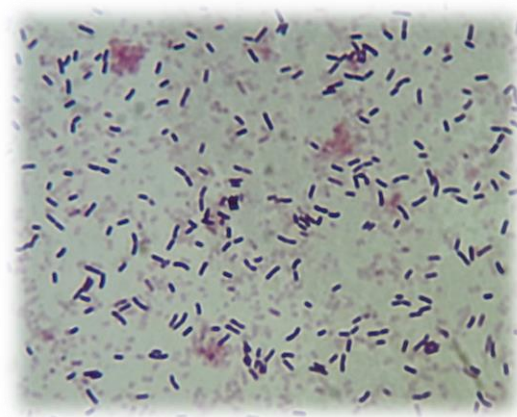


Figure 44 : Microscopie *Actinomyces* sp.

2. Champignons et levures retrouvés

2.1. Macroscopie [55]

L'aspect macroscopique des champignons trouvés est présenté dans les figures suivantes :

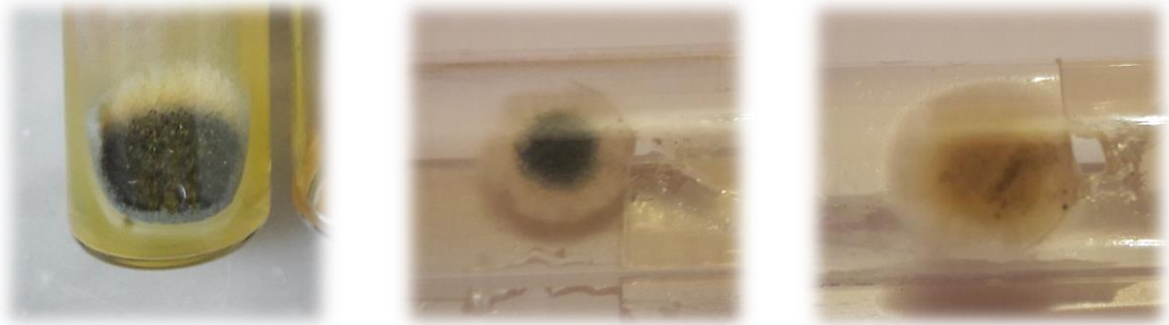


Figure 45 : Macroscopie *Penicillium chrysogenum* recto (à gauche et au milieu) et verso (à droite).



Figure 46 : Macroscopie *Penicillium expansum*.

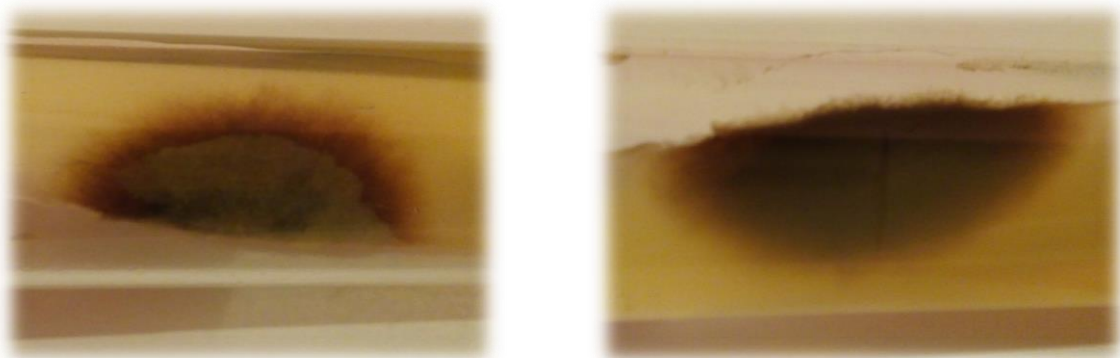


Figure 47 : Macroscopie *Cladosporium* sp recto (à gauche) et verso (à droite).



Figure 48 : Macroscopie *Alternaria* sp recto (à gauche) et verso (à droite).



Figure 49 : Macroscopie *Acremonium* sp recto (à gauche) et verso (à droite).



Figure 50 : Macroscopie *Rhizopus* sp recto (à gauche) et verso (à droite).



Figure 51 : Macroscopie *Rhodotorula* sp recto (à gauche) et verso (à droite).

2.2. Microscopie [55]

L'aspect microscopique des champignons trouvés est présenté dans les figures suivantes :

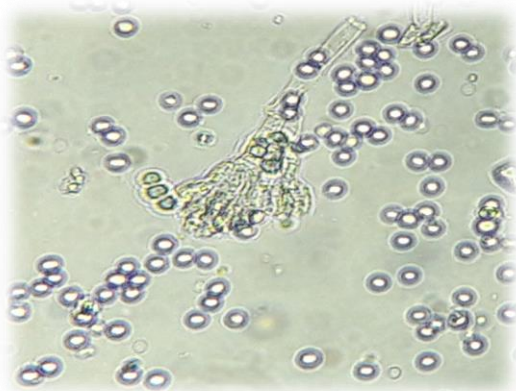


Figure 52 : Microscopie *Penicillium expansum*.

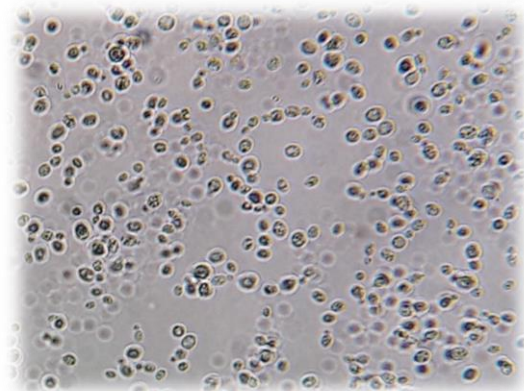


Figure 53 : Microscopie *Rhodotorula* sp.



Figure 54 : Microscopie *Alternaria* sp.



Figure 55 : Microscopie *Rhizopus* sp.

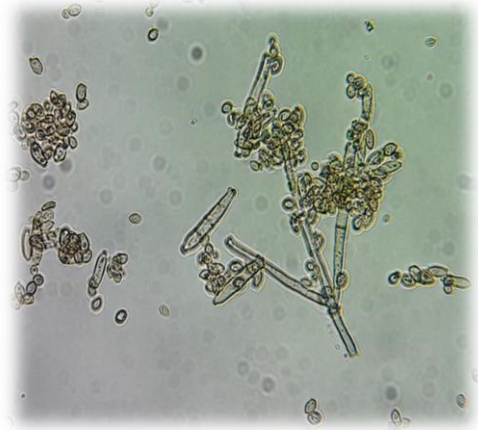


Figure 56 : Microscopie *Cladosporium* sp.

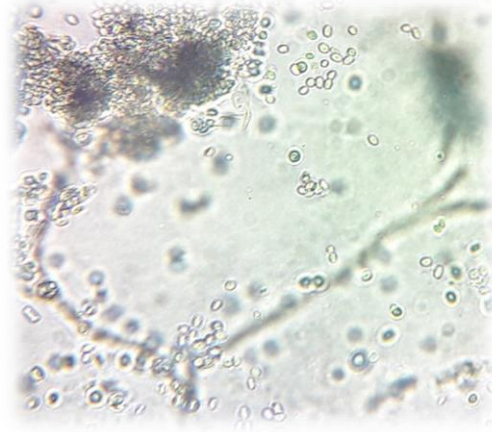


Figure 57 : Microscopie *Ascremonium* sp.