

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES
POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

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

Présenté par :

HADJIAT Yasmina

Soutenu le 14 juin 2015

Le Jury :

Présidente : Pr Naima MESLI, Professeur en Hématologie.

Membres : Pr Nadia MERAD BOUDIA, Maître de conférences A en Hémobiologie.

Dr Sarah BEGHADADI, Maître-assistante en Chimie thérapeutique.

Dr Adil SELKA, Maître-assistant en Pharmacognosie.

Encadreur : Dr Nabil BORSALI, Maître-assistant en Pharmacologie.

*“L’optimisme est la foi qui mène à la réussite, rien ne peut se
faire sans espoir et confiance”*

Helen Keller

i. Table des matières

INTRODUCTION GENERALE.....	1
CHAPITRE 1 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE.....	2
1.1. Problématique.....	3
1.2. Objectifs	3
1.3. Historique de la chimiothérapie : préparation traditionnelle/ préparation centralisée.....	3
1.4. Bonnes pratiques de préparation	4
1.4.1. Modalités de préparation des médicaments stériles permettant une protection du patient (chapitre 6 des BPP).....	4
1.4.2. Préparation de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement (chapitre 7 des BPP).....	6
1.4.3. Etiquetage des préparations terminées	8
1.5. Exemple de montage d'une installation.....	10
1.5.1. Unité centralisée équipée d'une hotte à flux d'air laminaire.....	11
1.5.2. Unité centralisée équipée d'un isolateur :	14
1.5.3. Logistique et transport.....	17
1.6. Circuit de la chimiothérapie : de la prescription à l'administration	17
1.6.1. La prescription	17
1.6.2. La validation de l'ordonnance de chimiothérapie	18
1.6.3. Procédures de préparation	18
1.6.4. Administration des médicaments (anticancéreux et adjuvants)	19
1.6.5. Personnel	20
1.7. Economies apportées par la reconstitution centralisée	21
1.8. Contaminations évitées par la chimiothérapie centralisée	22
1.8.1. Définition et conditions de l'asepsie.....	22
1.8.2. Causes de la contamination des préparations injectables.....	23
1.8.3. Intérêt des salles blanches.....	23
1.8.4. Germes retrouvés	24
1.9. Etat des lieux en Algérie des préparations de la chimiothérapie	25
1.9.1. CHU de Sidi-Bel-Abbès.....	25
1.9.2. CHU de Tlemcen	25
1.9.3. CHU de Beni Messous.....	26
1.9.4. Divers.....	26

1.10. Impact de la préparation de la chimiothérapie sur les patients	26
1.10.1. Cas de Leucémie Aigüe (LA):	26
1.10.2. Cas du Lymphome Hodgkinien (LH) :	27
1.10.3. Cas de Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) :	27
1.10.4. Cas du Myélome Multiple (MM) :	27
1.11. Impact de la préparation de la chimiothérapie anticancéreuse sur les manipulateurs	27
1.11.1. Prévention des risques liés aux cytostatiques au niveau international	27
1.11.2. Mode d'exposition	28
1.11.3. Types de toxicité	29
CHAPITRE 2 : MATERIELS ET METHODES	32
2.1. Matériels	33
2.1.1. Etude économique :	33
2.1.2. Etudes microbiologique et biologique :	33
2.2. Méthodes	34
2.2.1. Etude économique	34
2.2.2. Etude microbiologique	35
2.2.3. Analyse biologique	44
CHAPITRE 3 : RESULTATS	46
3.1. Etude économique	47
3.1.1. Volumes	47
3.1.2. Conversion en doses	49
3.1.3. Estimation des pertes financières	52
3.2. Etude microbiologique	54
3.2.1. Résultats de l'analyse bactériologique	54
3.2.2. Résultats de l'analyse mycologique	58
3.3. Etude biologique	66
3.3.1. Données pouvant interférer avec les résultats	66
3.3.2. Résultats des bilans biologiques	66
3.3.3. Graphes	67
3.3.4. Tableau descriptif :	71
3.3.5 Test de Fisher :	72
CHAPITRE 4 : DISCUSSION	73
4.1 Etude économique	74
4.2 Etude microbiologique	74

4.3 Etude biologique	75
LIMITES DE L'ETUDE.....	78
CONCLUSION.....	79
RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES.....	80
REFERENCES.....	81

ii. Liste des tableaux :

Tableau 1 : Surface des locaux d'une UCRC équipée d'une hotte à flux d'air laminaire	11
Tableau 2 : Surface des locaux d'une UCRC équipée d'un isolateur	15
Tableau 3 : Port des équipements de protection individuelle	25
Tableau 4 : Effets néfastes locaux observés chez les manipulateurs	30
Tableau 5 : Description de l'échantillon étudié	33
Tableau 6 : Volumes récoltés dans l'hôpital du jour (cc)	47
Tableau 7 : Volumes récoltés dans la salle de soin (cc)	48
Tableau 8 : Doses totales récoltées auprès de l'hôpital du jour (mg)	49
Tableau 9 : Doses totales récoltées auprès de la salle de soin (mg)	50
Tableau 10 : Doses totales de pertes en produits sur 6 mois	51
Tableau 11 : Estimation des pertes de l'hôpital du jour (HDJ) et de la salle de soins (SDS)	52
Tableau 12 : Estimation de la consommation en médicaments anticancéreux	53
Tableau 13 : Bactéries trouvées dans le PSM de classe II et dans la salle de soin	54
Tableau 14 : Bactéries trouvées sur les infirmiers et les ATS	55
Tableau 15 : Champignons trouvés dans le PSM de classe II et dans la salle de soin	58
Tableau 16 : Champignons trouvés sur les infirmiers et les ATS	59
Tableau 17 : Données du personnel pouvant interférer avec les résultats des bilans biologiques	66
Tableau 18 : Résultats du suivi biologique de l'infirmière M	66
Tableau 19 : Résultats du suivi biologique de l'infirmière A	67
Tableau 20 : Résultats du suivi biologique de l'infirmier S	67
Tableau 21 : Description de l'échantillon étudié et des résultats des bilans biologiques	71
Tableau 22 : Résultat du test de Fisher sur l'étude biologique	72

iii. Liste des figures :

Figure 1 : Plan de l'unité centralisée de reconstitution des cytotoxiques	10
Figure 2 : Schéma de circulation de l'air dans le PSM de type II	13
Figure 3 : Poste de sécurité cytotoxique de type II	14
Figure 4 : Isolateur de transfert	16
Figure 5 : Manchettes d'un isolateur	16
Figure 6 : Circuit des chimiothérapies : de la prescription à l'administration	21
Figure 7: Milieu Chapman à gauche et gélose nutritive à droite	36
Figure 8 : Milieux de cultureensemencés	36
Figure 9 : Esculine avant ensemencement (à gauche) et test à l'esculinase positif (à droite)	38
Figure 10 : Matériel nécessaire pour le test d'oxydase	39
Figure 11 : Disque d'oxydase témoin (à gauche) et test d'oxydase positif (à droite)	39
Figure 12: Milieu TSI,ensemencé par une pipette Pasteur	39
Figure 13 : TSI non ensemencé (à gauche), TSI positif d'Escherichia coli (au milieu) et TSI positif de Citrobacter freundii (à droite)	40
Figure 14 : Matériel nécessaire pour le test de l'uréase : tube conique et pipette pasteur	41
Figure 15 : Milieu urée-indole non ensemencé (à gauche) et test à l'uréase positif (à droite)	41
Figure 16 : Prélèvements de mycologie pour la mise en culture (à gauche) et pour l'examen direct (à droite)	42
Figure 17 : Gélose de Sabouraud au chloramphénicol	42
Figure 18 : Milieux de cultureensemencés	43
Figure 19 : Matériel nécessaire pour la technique de drapeau : le bleu coton, une lame, une lamelle, une pipette pasteur, une lame de bistouri et un ruban adhésif.	43
Figure 20 : Etapes de la technique de drapeau	44
Figure 21 : Etapes de la technique de l'écrasement sur lame	44
Figure 22 : Macroscopie de Pseudomonas aeruginosa (recto et verso)	56
Figure 23 : Macroscopie d'Escherichia coli (recto et verso)	56
Figure 24 : Macroscopie de Staphylococcus epidermidis sur milieu Chapman (recto et verso)	56
Figure 25: Macroscopie de Staphylococcus epidermidis sur gélose nutritive (recto et verso)	57
Figure 26 : Macroscopie de Micrococcus sp (recto et verso)	57
Figure 27 : Microscopie de Pseudomonas aeruginosa	57
Figure 28 : Microscopie d'Escherichia coli	57
Figure 29 : Microscopie de Micrococcus sp	58

Figure 30 : Macroscopie de <i>Penicillium</i> sp (recto et verso)	60
Figure 31 : Macroscopie de <i>Rhizopus</i> sp (recto et verso)	60
Figure 32 : Macroscopie de <i>Cladosporium</i> sp (en noir) et <i>Trichosporon</i> sp (en blanc)	61
Figure 33 : Macroscopie d' <i>Aspergillus niger</i> et <i>Aspergillus glaucus</i> (recto et verso)	61
Figure 34 : Macroscopie d' <i>Aureobasidium</i> sp (gris) et <i>Cladosporium</i> sp (noir)	61
Figure 35 : Macroscopie d' <i>Achremonium</i> sp (recto et verso)	62
Figure 36 : Macroscopie de <i>Geotrichum</i> sp (recto et verso)	62
Figure 37 : Macroscopie de <i>Fusarium</i> sp (recto et verso)	62
Figure 38 : Macroscopie de <i>Scopulariopsis</i> sp (recto et verso)	63
Figure 39 : Macroscopie d' <i>Aspergillus versicolor</i> (beige) et <i>Alternaria</i> sp (brique)	63
Figure 40 : Microscopie de <i>Penicillium</i> sp	63
Figure 41 : Microscopie d' <i>Aspergillus niger</i>	64
Figure 42 : Microscopie d' <i>Aspergillus versicolor</i>	64
Figure 43 : Microscopie d' <i>Aspergillus glaucus</i>	64
Figure 44 : Microscopie de <i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	64
Figure 45 : Microscopie d' <i>Achremonium</i> sp	64
Figure 46 : Microscopie d' <i>Alternaria</i> sp	65
Figure 47 : Microscopie de <i>Fusarium</i> sp	65
Figure 48 : Microscopie de <i>Geotrichum</i> sp	65
Figure 49 : Microscopie de <i>Rizopus</i> sp	65
Figure 50 : Microscopie d' <i>Aureobasidium</i> sp	65
Figure 51 : Microscopie de <i>Cladosoprium</i> sp	65
Figure 52 : Variation de l'hémoglobine des préparateurs M, A et S	67
Figure 53 : Variation des globules blancs des préparateurs M, A et S	68
Figure 54 : Variation des plaquettes des préparateurs M, A et S	68
Figure 55 : Variation des ASAT des préparateurs M, A et S	69
Figure 56 : Variation des ALAT des préparateurs M, A et S	69
Figure 57 : Variation de l'urée des préparateurs M, A et S	70
Figure 58 : Variation de la créatinine des préparateurs M, A et S	70
Figure 59 : Variation de la glycémie des préparateurs M, A et S	70

iv. Liste des abréviations

ALAT : Alanine AminoTransférase

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASAT : Aspartate AminoTransférase

BEP : Bléomycine, Etoposide, Cisplatine

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

EDTA : Acide EthyleneDiamine TétraAcétique

EPI : Equipement de Protection Individuelle

FNS : Formule de Numération Sanguine

HEPA : High Efficiency Particulate Air filter unit

IPA : Alcool IsoPropylique

ISOPP : The International Society of Oncology Pharmacy Practitioners,

MOPP : Mechlorethamine, Vincristine, Procarbazine, Prednisone

NIH : National Institut of Health

NIOSH : National Institute of Occupational Safety and Health,

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OSHA : Occupational Safety and Health Administration

PSC : Poste de Sécurité Cytotoxique

PSM : Poste de Sécurité Microbiologique

PVC : PolyChlorure de Vinyle

UCRC : Unité Centralisée de Reconstitution des Cytotoxiques

DEDICACES

Je dédie ce mémoire de fin d'études

A mes parents, tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

A mon frère et à ma sœur, je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

A ma tante, accepte l'expression de ma profonde gratitude pour ton soutien, tes encouragements et ton affection. A la mémoire de ton mari, le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ensemble de ce bonheur.

A ma belle-sœur, accepte l'expression de ma gratitude pour ton aide et ton soutien.

A toute ma famille qu'elle trouve ici, le témoignage de toute ma reconnaissance pour son inlassable soutien.

A mes amis, merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier, par mon présent travail, mon encadreur, le Dr N.BORSALI pour sa disponibilité et les conseils avisés qu'il m'a apportée lors de la conception et la rédaction de ce mémoire.

Veillez recevoir ici l'assurance de ma sincère gratitude.

Je tiens également à remercier :

- Le chef de service d'hématologie clinique, le Pr N.MESLI pour m'avoir permis de réaliser ce travail.
- Le personnel du service d'hématologie clinique, qui a accepté de participer à mon étude.
- Le personnel du service de microbiologie, plus particulièrement, le Dr D.BENYAHIA, le Dr A. ILES, le Dr I. SEBBAGH et le Dr M BENMANSOUR ainsi que le personnel du laboratoire de biochimie, du service des urgences et du service de néphrologie.
- Le Dr HENAOUÏ et le Dr BELBACHIR, qui m'ont aidée dans mon analyse statistique.
- Les enseignants qui m'ont formée

Je tiens aussi à présenter mes remerciements aux membres du jury qui ont accepté d'évaluer mon travail.

INTRODUCTION GENERALE

En Algérie, le nombre de cancéreux est en constante augmentation. Les autorités sanitaires ont en fait une priorité de santé publique. Parmi les efforts de l'état, figure l'offre en médicaments sous toutes ses formes : de la chimiothérapie anticancéreuse classique aux thérapies ciblées ainsi les différents services cliniques des grands centres hospitaliers ont pour mission de délivrer des médicaments adaptés à chaque patient

Ces produits pharmaceutiques, sont d'un maniement très délicat et nécessitent des bonnes pratiques de préparation. Les services utilisateurs sont démunis de moyens techniques et de compétences pour assurer une innocuité maximale avec un meilleur coût.

Ces médicaments sont aussi extrêmement chers et exigent des manipulateurs une grande précaution d'emploi afin d'éviter des pertes financières, des risques d'accidents de travail ainsi que les risques de contamination des patients qui reçoivent ces médicaments.

Il nous a paru intéressant de nous pencher sur le mode de préparation de ces chimiothérapies anticancéreuses dans un service clinique comme l'hématologie au CHU de Tlemcen, afin de proposer un modèle qui permette de réduire le coût de ces thérapies tout en préservant une qualité de soins optimale.

Notre travail consistera à détailler d'un côté, les pertes financières liées à la manière de préparer ces produits, et d'un autre côté, de détecter les risques d'influer sur la santé des manipulateurs et la contamination des préparations.

CHAPITRE

1

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

1.1. PROBLEMATIQUE

Le Pr N.MESLI, chef de service d'hématologie clinique et le pharmacien, Dr N. BORSALI m'ont mandatée pour faire un audit sur le mode de préparation des chimiothérapies pour leurs patients.

Des objectifs financiers et de santé publique ont été visés, afin d'avoir des évaluations qualitatives et quantitatives de ce qui se fait vis-à-vis des médicaments de chimiothérapie anticancéreuse.

Le but final de ce projet est d'apporter des améliorations et des actions correctives.

1.2. OBJECTIFS

Notre étude a été menée au sein du CHU de Tlemcen, et plus précisément, au service d'hématologie clinique, a duré six mois, de novembre 2014 à avril 2015. Cette étude est uni centrique et prospective avec deux objectifs :

- **Objectif primaire :**

- Evaluation des pertes financières liées au mode actuel de préparation des chimiothérapies anticancéreuses.

- **Objectifs secondaires :** Ces objectifs sont doubles :

- Recherche de germes sur les manipulateurs et les lieux de préparation, susceptibles de contaminer les préparations de chimiothérapie anticancéreuse
- Recherche de l'impact de ces préparations de chimiothérapies anticancéreuses sur la santé des manipulateurs et ce en suivant certains paramètres biologiques.

1.3. HISTORIQUE DE LA CHIMIOThERAPIE : PREPARATION TRADITIONNELLE/ PREPARATION CENTRALISEE

Initialement, la tâche de préparation des cures était sous la responsabilité du personnel infirmier. Les arguments, en faveur du changement de responsabilité vers le pharmacien, étaient sa meilleure connaissance des propriétés physicochimiques des médicaments. Avant ce changement seul le type 1 de hotte de laboratoire était utilisé pour aspirer les vapeurs toxiques des produits pharmaceutiques [9].

Les hottes à flux d'air horizontal ont été rapidement installées dans les pharmacies. Le flux d'air procurait une protection pour le produit et le taux de contamination des produits a rapidement diminué. La protection de la contamination microbienne était assurée par les filtres HEPA (High Efficiency Particulate Air filter unit). Cependant, les techniques de manipulation n'étaient pas au point. Le personnel rejetait l'excès des fluides sur les filtres

HEPA, ce qui les salissait, les préfiltres n'étaient pas changés régulièrement et ces facteurs-ci diminuaient l'efficacité du flux d'air [9].

En 1984, le National Study Commission on Cytotoxic Exposure des Etats Unis a recommandé l'utilisation des postes de sécurité microbiologique (PSM), de classe II de type A, avec une évacuation à l'extérieur, voire un poste de sécurité microbiologique de classe II de type B3 dans la mesure du possible. Ces recommandations ont été appliquées pour les préparations d'agents anticancéreux potentiellement dangereux, afin de les administrer aux patients [9].

Par la suite, des unités centralisées de reconstitution des cytotoxiques ont été créées. L'équipe de cette unité est constituée de pharmaciens et de préparateurs en pharmacie spécialisés dans le traitement de chimiothérapie anticancéreuse [1].

Les objectifs de la reconstitution centralisée sont triples :

- La qualité de la reconstitution (pour le patient),
- La protection des manipulateurs,
- La protection de l'environnement [15].

Cette unité centralisée est généralement localisée au sein de la pharmacie ou bien dans l'hôpital du jour ou alors au sein du service d'oncologie [22]. Elle nécessite une collaboration médico-pharmaceutique de proximité tournée vers le patient. Les pharmaciens travaillent en étroite collaboration avec les équipes médicales et soignantes [1].

Les guidelines publiés en 1986 par la U.S. Occupational Safety and Health Administration a noté " deux éléments essentiels pour assurer le respect des BPP " : l'éducation et la formation de tout le personnel impliqué dans la préparation des médicaments cytotoxiques et le poste de sécurité microbiologique" [9].

1.4. BONNES PRATIQUES DE PREPARATION

L'exemple français nous a paru intéressant de nous en inspirer. En effet, l'ANSM a publié en 2007 un guide comportant les Bonnes Pratiques de Préparation applicables aux officines et aux pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé publique. Elles définissent les modalités de réalisation des préparations pharmaceutiques dans le but de garantir une bonne qualité. Deux chapitres (6 et 7) détaillent ces recommandations [27].

1.4.1. Modalités de préparation des médicaments stériles permettant une protection du patient (chapitre 6 des BPP)

Préparation aseptique :

L'objectif de la préparation aseptique est de maintenir la stérilité d'un produit obtenu à partir de composants stériles (matières premières, articles de conditionnement) en utilisant du matériel de préparation stérilisé selon les méthodes décrites à la pharmacopée. Le moyen

d'atteindre cet objectif est d'opérer dans des conditions et au sein d'installations conçues pour empêcher la contamination microbienne, c'est-à-dire dans une zone d'atmosphère contrôlée.

1.4.1.1. Locaux et équipements

i. Définition des zones d'atmosphère contrôlée

Les zones d'atmosphère contrôlée sont constituées de locaux et/ou d'équipements, dont les qualités microbiologique et particulaire sont maîtrisées.

Les préparations stériles sont réalisées dans des zones d'atmosphère contrôlée, qui sont classées selon leur niveau de contamination. Chaque opération de préparation requiert un niveau approprié de propreté de l'environnement, de façon à réduire le risque de contamination particulaire ou microbienne des matières premières et des préparations terminées.

ii. Zone d'atmosphère contrôlée équipée d'un flux d'air laminaire

Cette zone d'atmosphère contrôlée est constituée de locaux, dont le renouvellement d'air associé à un système de filtration, haute efficacité pour les particules de l'air (HEPA), permet de répondre aux classes d'empoussièrement.

iii. Isolateur

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.

Les dispositifs 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.

iv : Nettoyage-Désinfection-Stérilisation

Le nettoyage, la désinfection et/ou la stérilisation des zones d'atmosphère contrôlée sont essentiels. Une surveillance régulière de ces zones est nécessaire, en vue de détecter tout développement microbien.

1.4.1.2. Préparation

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

Les activités des manipulateurs sont limitées au minimum, tout particulièrement lors des préparations aseptiques. Leurs mouvements ne doivent pas être trop vifs. Ils doivent être mesurés et méthodiques afin d'éviter l'émission de particules et d'organismes.

Les accessoires, les récipients, le matériel ou tout autre article nécessaire, en zone d'atmosphère contrôlée lors des préparations aseptiques, sont stérilisés et y sont introduits

dans la zone, selon un système validé de transfert ne permettant pas l'introduction de contaminants.

1.4.2. Préparation de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement (chapitre 7 des BPP)

Selon le NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health), un médicament dangereux, du point de vue professionnel, est une substance qui présente un danger pour le personnel soignant en raison de sa toxicité. Ils sont donc considérés comme dangereux chez l'homme ou l'animal, les médicaments exprimant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : carcinogénicité, tératogénicité, toxicité pour la reproduction, toxicité organique à faible dose, génotoxicité. Les cytostatiques et certains anticorps monoclonaux font partie de ces médicaments dangereux auxquelles s'applique le chapitre 7 [16]. Ainsi le chapitre 7 des BPP de l'ANSM s'applique à la préparation des médicaments anticancéreux.

1.4.2.1. Personnel

Le personnel manipulant des substances dangereuses est qualifié [3,27]. Il suit une formation spécifique continue concernant la nature des produits à manipuler, les risques à encourir et les dispositifs de protection adaptés. Cette formation s'applique également au personnel affecté au nettoyage, à l'entretien, au réapprovisionnement de la zone et au transport des déchets.

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 potentiel encouru. A savoir : les gants en nitrile, la surblouse imperméable à manches longues, le masque respiratoire de type FFP2, les lunettes de protection, les surchaussures et la charlotte. [17, 19]

Une surveillance médicale adaptée et régulière est mise en place, notamment au niveau immunologique, cutané, des muqueuses, des risques d'allergie, des effets embryotoxiques, génotoxiques ou sur la fonction de reproduction.

Les incidents de manipulation lors de la préparation, du contrôle ou de la délivrance de produits à risque font l'objet d'un enregistrement par le médecin du travail et le pharmacien selon une procédure appropriée. Un kit de décontamination et une trousse d'urgence en cas d'accident sont disponibles sur place.

1.4.2.2. Locaux

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

Les locaux sont identifiés par une signalisation informative appropriée (pictogrammes avec précautions).

La communication entre les différents locaux se fait par des sas adaptés et des dispositifs audio/visuels appropriés. Il est important que les pièces permettent un contact visuel entre les opérateurs pour faciliter la mise en œuvre de mesures correctives rapides en cas d'incident.

Les mouvements d'entrée et de sortie de matières premières, d'articles de conditionnement, de produits, de matériel et de personnel se font sans remettre en cause la sécurité du dispositif de protection.

Toutes les surfaces (murs et sols, plans de travail, etc.) sont conçues pour une parfaite inertie chimique évitant les risques d'adsorption ou de fixation de produits à risque et sont faciles à nettoyer.

Les évacuations d'eau et de fluides disposent de 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.

Les renouvellements d'air sont suffisants pour éviter la contamination du local de préparation (cf. chapitre 6 "Préparation des médicaments stériles") et l'accumulation de produits toxiques.

Les différentiels de pression des locaux sont à concevoir à la fois pour permettre de garantir la stérilité du produit fini (pour les préparations stériles) et le confinement des contaminants chimiques toxiques. [22, 27]

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

1.4.2.3. Matériel

Selon les produits et la nature des opérations effectuées, le matériel et les dispositions mis en œuvre sont adaptés aux risques encourus.

Les postes de sécurité microbiologique sont de type vertical. Ils sont dans un environnement adapté pour la réalisation des préparations stériles (cf. chapitre 6 "Préparation des médicaments stériles").

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

1.4.2.4. Préparation

Pour l'obtention de préparations de chimiothérapies à faible risque de contamination, différents systèmes de protection adaptée sont utilisés : poste de sécurité microbiologique vertical, isolateur ou tout autre système protégeant les personnes, le produit et l'environnement.

La séparation entre l'opérateur et les produits toxiques 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.

Les méthodes de nettoyage sont appropriées et validées.

1.4.2.5. Conditionnement

L'intervalle de temps entre le début de la préparation et le conditionnement est le plus court possible. L'emballage secondaire assure la protection de la préparation dans son emballage primaire. La fermeture de chaque emballage est contrôlée.

1.4.2.6. Transport des préparations contenant des substances dangereuses

Les préparations sont transportées, dans des conditions ne présentant aucun risque pour les personnes et l'environnement et dans des conditions maintenant la qualité de la préparation (température, protection contre la lumière si nécessaire...).

1.4.2.7. Rejets et déchets

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

Une zone spéciale est prévue pour les vêtements contaminés qui sont nettoyés séparément s'ils ne sont pas à usage unique. Les tenues à usage unique sont recommandées compte tenu des difficultés de validation du nettoyage et de la décontamination chimique nécessaire à une utilisation multiple.

Tous les déchets de produits provenant de la préparation sont disposés dans des récipients spéciaux réservés à cet effet et étiquetés avant d'être éliminés.

1.4.2.8. Gestion des anomalies et des 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.

1.4.3. Etiquetage des préparations terminées

L'étiquetage des préparations terminées comporte les recommandations suivantes :

-La dénomination, le nom et l'adresse de la pharmacie à usage intérieur de l'établissement ou de l'officine de pharmacie ayant réalisé la dispensation,

-La désignation du médicament : dénomination de la préparation, sa forme pharmaceutique, sa voie d'administration et son dosage en substance(s) active(s),

-Le numéro d'ordonnancier

-La date limite d'utilisation

-Le mode de conservation spécifique, le cas échéant

-Des indications éventuelles aidant au bon usage de la préparation (posologie, mode d'utilisation, précautions d'emploi, présence d'excipient à effet notoire...).

En plus de ce qui a été cité, L'ISOPP (The International Society of Oncology Pharmacy Practitioners) exige que [22] :

- Le personnel qui manipule les anticancéreux étant les pharmaciens et les préparateurs en pharmacie, doit connaître les notions de base sur la pharmacologie des anticancéreux, la prescription et la validation des prescriptions des anticancéreux, l'utilisation des postes de sécurités et les isolateurs.

- La préparation des cytotoxiques par voie injectable ne doit être réalisée que par le personnel de la pharmacie,

- Le personnel doit être régulièrement soumis à des analyses biologiques telles que la FNS, les fonctions hépatiques, l'urée, la créatinine et les électrolytes,

- La salle blanche doit respecter les paramètres ergonomiques pour le confort du personnel,

- L'accès à l'espace réservé à cet effet doit être strictement limité au personnel y travaillant, [3,22]

- Il est interdit de boire, de manger et d'appliquer des produits de cosmétique. Il est aussi interdit de porter des bijoux,

- L'effectif doit être suffisant,

- Pour prévenir tout risque de contamination microbienne et pour assurer le confort du personnel, la température des salles de préparation doit être contrôlée,

- Pour prévenir les risques de corrosion et aussi pour assurer le confort du personnel, l'humidité doit être contrôlée,

- Selon la loi de USP 57974, les agents cytotoxiques doivent être stockés dans un endroit à part pour prévenir tout risque de contamination du personnel,

- Selon la USP 579742 Hazardous drugs as CSP's (Compounded Sterile Preparations) : les postes de sécurité microbiologiques utilisés pour la préparation des substances dangereuses sont de classe II ou de classe III.

-Idéalement, les pharmaciens devraient recevoir une prescription informatisée ou au moins imprimée,

- Une seule cure peut être préparée à la fois et un seul médicament peut être présent dans l'appareil en même temps,

1.5. EXEMPLE DE MONTAGE D'UNE INSTALLATION

L'unité centralisée de reconstitution des cytotoxiques est constituée de plusieurs locaux. Chaque local est réservé à une activité spécifique. L'aménagement de l'unité est décrit dans ce qui suit :

[25]

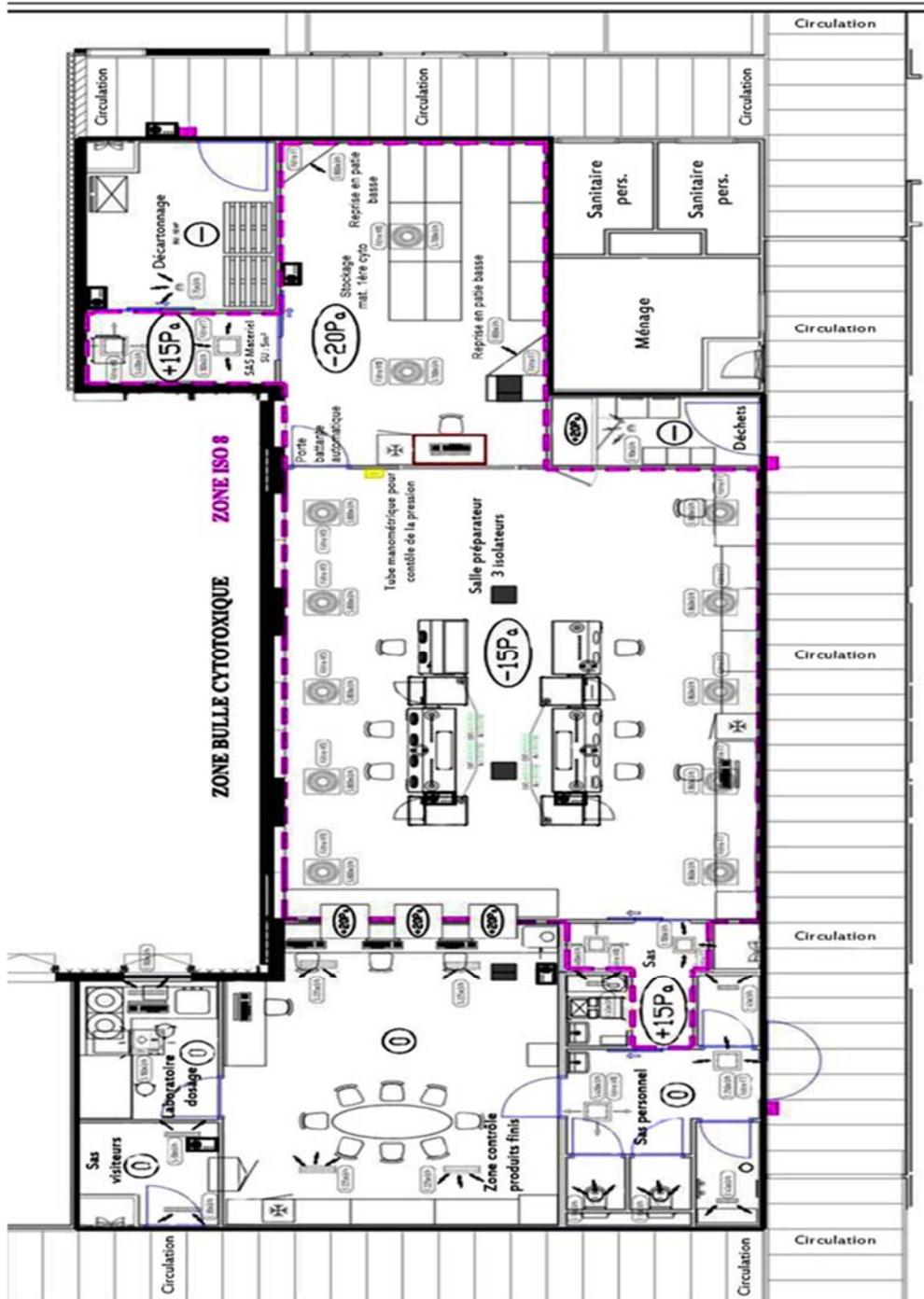


Figure 1 : Plan de l'unité centralisée de reconstitution des cytotoxiques

Il existe actuellement deux systèmes de reconstitution de chimiothérapie répondant aux trois critères de qualité de la préparation, de protection du manipulateur et de l'environnement : [4]

- Les hottes à flux laminaire : les postes de sécurité microbiologiques (PSM) et les postes de sécurité cytotoxiques (PSC),

-L'isolateur.

1.5.1. Unité centralisée équipée d'une hotte à flux d'air laminaire

1.5.1.1. Les locaux

L'ensemble de cette activité doit être regroupé au minimum en 6 locaux contigus, par exemple : local de travail externe, local de stockage, local de préparation, SAS du personnel, SAS des matières et SAS des déchets. Un espace sera réservé à l'équipement de nettoyage des locaux [3].

La configuration type ci-après est recommandée :

Tableau 1 : 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	3 m ²	3 m ²
SAS des déchets	3 m ²	3 m ²
SAS du personnel	5 m ²	5 m ²
Local de préparation	15 m ²	25 m ²
Surface totale	51 m ²	71 m ²

[3]

Le local de travail externe :

Il est réservé à l'acte pharmaceutique et comprend entre autres la documentation (thésaurus de protocole, bibliographie,...), le dossier du patient, le système informatique. Son atmosphère n'est pas contrôlée.

Le local de stockage :

Ce local sert au stockage des matières, il est contigu aux autres locaux.

Les procédures de manipulation des produits sont connues par le personnel.

Le SAS des matières premières :

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

Le SAS des déchets :

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

Le SAS du personnel :

Il est divisé en 2 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 point de lavage avec alimentation par commande fémorale ou coude voire à déclenchement automatique [3].

Le local de préparation :

Il est réservé à la préparation stérile proprement dite.

1.5.1.2. La hotte à flux d'air laminaire

i. Poste de sécurité microbiologique (PSM) de type II :

Les postes de sécurité servent à protéger le manipulateur et les autres personnes présentes dans le laboratoire contre l'inhalation de polluants dangereux pour la santé. Les parois du poste de sécurité offrent également une protection contre les projections de ces polluants. Ils servent également à protéger le produit en limitant ou en empêchant la propagation de polluants pouvant avoir des effets indésirables sur le produit en cours de manipulation. Les polluants peuvent provenir de l'atmosphère du laboratoire ou de produits simultanément manipulés dans le poste de sécurité [23].

Les PSM de type II sont des enceintes partiellement ouvertes sur le devant. Leur particularité réside dans la ventilation de leur volume de travail par un écoulement unidirectionnel descendant, dénommé improprement laminaire d'air filtré. Grâce à la dépression régnant dans le volume de travail, l'air du laboratoire est aspiré et passe par l'ouverture du PSM puis est repris par des orifices placés en partie avant du plan de travail. Cette aspiration est destinée à empêcher la sortie des polluants vers l'opérateur [23].

L'écoulement d'air descendant, qui balaye le volume de travail est aspiré au travers des extrémités du plan de travail dans le cas d'un plan de travail plein ou au travers de l'ensemble du plan de travail lorsque ce dernier est perforé. La totalité du débit aspiré est transporté en partie supérieure du PSM ou il est séparé en deux flux :

- L'un est extrait du PSM après filtration à très haute efficacité ; il équivaut au débit aspiré à travers l'ouverture. Ensuite, il est soit diffusé dans le laboratoire (recyclage), soit rejeté à l'extérieur du bâtiment (rejet) au moyen d'un réseau d'extraction.

-L'autre est réintroduit dans le volume de travail après filtration à très haute efficacité [23].

[24]

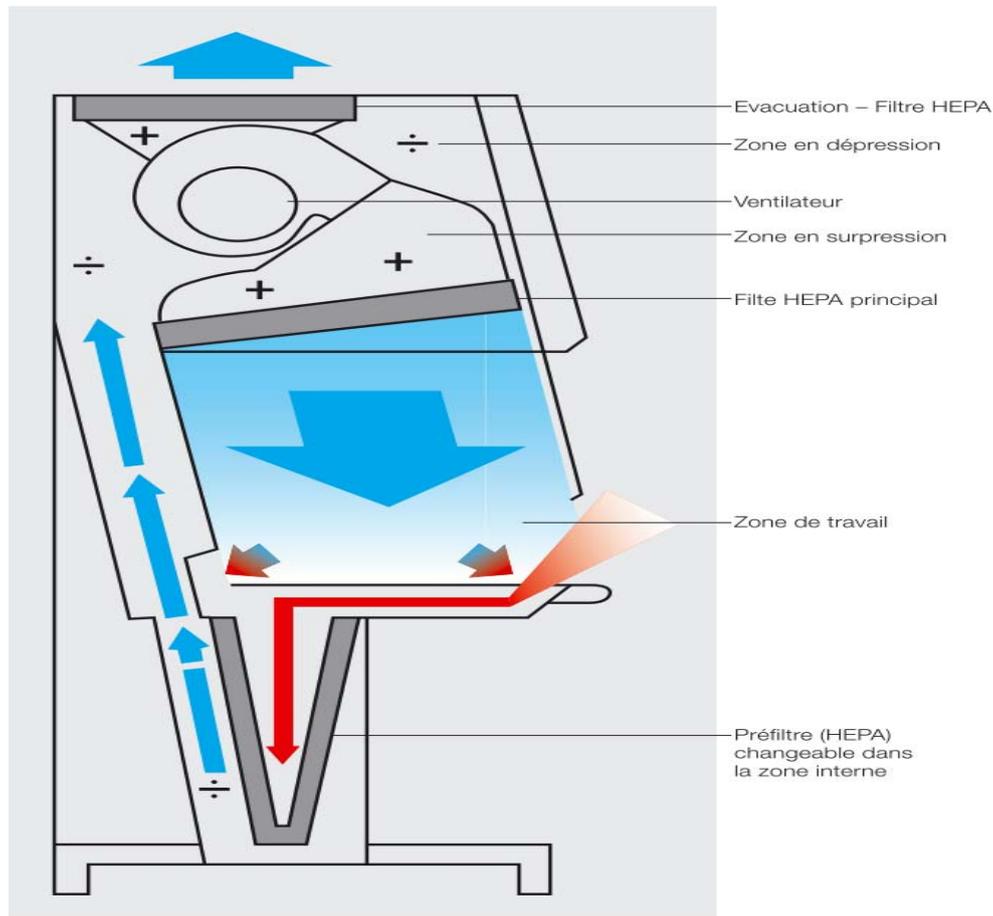


Figure 5
Schéma de la circulation d'air dans un poste de sécurité biologique de classe II.

Figure 2 : Schéma de circulation de l'air dans le PSM de type II

Dans la pharmacie, le poste de sécurité biologique est efficace pour prévenir l'exposition aux médicaments potentiellement dangereux seulement s'il y a respect des procédures de sécurité [9].

ii. Les postes de sécurité cytotoxiques (PSC) :

La manipulation des médicaments cytotoxiques utilisés dans les traitements anticancéreux se caractérise par :

- La forte toxicité des produits manipulés,
- La possibilité de génération simultanée de polluants particulaires et gazeux,

En conséquence, et moyennant des adaptations, les PSM du type II sont les enceintes susceptibles de constituer une base acceptable pour la définition d'une poste de manipulation de médicaments cytotoxiques (PSC), tant que la fréquence des manipulations ne justifie pas l'emploi d'un système clos [23].



Figure 3 : Poste de sécurité cytotoxique de type II

La classe II des postes de sécurité cytotoxiques comporte 4 sous-classes (A1, A2, B1, B2). La classe II A n'est pas recommandée car elle n'est pas adaptée pour la manipulation des produits chimiques volatiles (A1) ou pour des quantités infimes de substances chimiques volatiles (A2) [22]. La classe II B est adaptée pour la préparation des cytotoxiques [3, 18] avec la classe B1 qui recycle l'air partiellement et la classe B2 qui élimine l'air totalement, cette dernière classe est préférée. La classe II B2 expulse tout l'air à l'extérieur de l'appareil. Un filtre de charbon activé placé en aval du filtre HEPA permet de régler le problème des substances qui ne sont pas retenues dans le filtre HEPA [22].

Il existe aussi la classe III qui est un système totalement fermé. Les opérations sont effectuées par des gants et vues par une fenêtre. L'air évacué est traité par une double filtration HEPA. Le passage du matériel se fait à travers une double porte. Cette classe est un intermédiaire entre le poste de sécurité de classe II et l'isolateur [22].

1.5.2. Unité centralisée équipée d'un isolateur :

L'organisation de cette unité est en général, la même que l'unité centralisée équipée d'une hotte à flux d'air laminaire. La différence réside dans la pression des locaux, la surface de ces derniers et l'équipement principal du local de préparation qui est dans ce cas un isolateur

La surface des locaux est mentionnée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2 : 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	3 m ²	3 m ²
SAS des déchets	3 m ²	3 m ²
SAS du personnel	5 m ²	5 m ²
Local de préparation	25 m ²	40 m ²
Surface totale	61 m ²	81 m ²

[3]

Le local de préparation :

Il est réservé à la préparation en isolateur. Son aménagement est conforme aux lignes directrices des bonnes pratiques [3].

On parle d'unité d'isotéchnie, son développement s'est accru en même temps que se développaient les préparations en chimiothérapie [15].

1.5.2.1. Principe :

Le principe est d'isoler complètement de l'environnement un objet ou un être vivant. Avant d'être utilisé pour la préparation des cytostatiques, cette technologie a permis l'élevage d'animaux axéniques et la préparation pour l'alimentation parentérale [15].

1.5.2.2. Définition :

Un isolateur, plus communément appelé "bulle", est un volume clos, bactériologiquement étanche, isolant un milieu par rapport à un autre. Cette isolation est une véritable barrière physique qui interdit tout échange liquide, gazeux, voire moléculaire entre une zone limitée, protégée, ou est préparé le médicament, et le milieu extérieur, non protégé [15].

1.5.2.3. Architecture :

Elle se compose de l'isolateur, des moyens de transfert et du stérilisateur. L'isolateur est constitué, en général, d'une partie centrale, éventuellement reliée à des isolateurs satellites [15].

La conception générale d'un isolateur repose sur l'assemblage de deux ou trois types d'isolateurs [15].

i. L'isolateur de transfert : il sert à l'introduction du matériel nécessaire à la reconstitution des médicaments. Ce dernier permet de stériliser tout le matériel qui ne l'a pas encore été.



Figure 4 : Isolateur de transfert

ii. L'isolateur de stockage : il sert au stockage du matériel introduit et stérilisé, utilisable au réapprovisionnement de l'isolateur de travail.

iii. L'isolateur de travail : il sert grâce à l'utilisation de gants, à la reconstitution des cytostatiques [15].

iv. Les dispositifs de manipulation :

Il en existe deux types :

Les manchettes : les manipulations se font avec des manchettes équipées de gants [15].



Figure 5 : Manchettes d'un isolateur

Les hémiscaphandres : Implantés sur une découpe du plan de travail de l'isolateur principal. Leur position peut être latérale ou centrale. Dans le premier cas, ils constituent un poste de préparation et dans le second cas, il sert de rangement du matériel et des consommables. Ils permettent d'accéder aux endroits qu'il serait impossible d'atteindre avec des manchettes [15].

v. **Les systèmes de sortie** : Ils sont au nombre de quatre :

- **La trappe** : l'évacuation se fait par une goulotte.
- **Le sas de sortie ventilé** : le médicament est déposé dans un petit sas ventilé.
- **L'isolateur de sortie** : ventilé sous un flux d'air laminaire vertical
- **Les systèmes "tubing" ou "PPP" (Produit Passout Port)** : composé d'un manchon greffé sur une porte DPTE (double porte de transfert étanche) [15].

1.5.2.4. Ventilation :

L'isolateur, comme la hotte à flux d'air laminaire vertical, est équipé d'un système de ventilation autonome, destiné à renouveler et préserver la qualité de l'air ainsi qu'à maintenir une surpression ou une dépression à l'intérieur de la bulle, afin de protéger l'atmosphère interne de l'extérieur [15].

Deux filtres HEPA sont disposés en amont et en aval de l'isolateur principal. Le filtre en aval évite tout rejet vers l'extérieur de particules d'anticancéreux et permet d'éviter toute contamination de l'enceinte, par un retour d'air non stérile, qui pourrait se produire à la suite de la rupture de la surpression [15].

La préparation sous isolateur. Cette technologie a été préférée à la reconstitution sous hottes. D'une part, elle assure une plus grande sécurité, à la fois pour le préparateur et pour la préparation [15].

Les couts d'équipement et de fonctionnement ne sont pas très différents, qu'il s'agisse des hottes ou de l'isolateur, à partir du moment où il a été choisi de travailler dans le respect des BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) [15].

La température et le cas échéant l'hygrométrie des différents locaux sont contrôlés [3].

1.5.3. Logistique et transport

La traçabilité du transport est assurée de la pharmacie à l'unité de soins en notant les horaires de départ et d'arrivée et l'identité du transporteur.

1.6. CIRCUIT DE LA CHIMIOThERAPIE : DE LA PRESCRIPTION A L'ADMINISTRATION

1.6.1. La prescription

La prescription est informatisée avec un logiciel intégré en réseau entre les unités de soins et l'UCPC.

- *Les ordonnances* : Les ordonnances sont nécessaires pour toute dispensation de médicaments anticancéreux. Chaque ordonnance doit comporter le diagnostic et le protocole de référence pour la vérification de son adéquation.

Les protocoles de référence s'appuient sur les référentiels nationaux, sur les travaux des sociétés savantes ou sur les publications nationales et internationales.

L'accès au dossier patient est possible, tout particulièrement aux données physiopathologiques du patient et à l'historique médicamenteux [3].

1.6.2. La validation de l'ordonnance de chimiothérapie

Chaque ordonnance de chimiothérapie est validée systématiquement par un pharmacien habilité [3, 39]. Ce dernier vérifie le nom, le prénom et la date de naissance du patient, l'identité du médecin, la date de la prescription et la conformité du protocole. S'il y a une erreur, le pharmacien contacte le médecin [5]. Le pharmacien vérifie également le nombre de cures, le jour de la cure et l'intervalle de temps approprié par rapport à la cure précédente, le traitement de prémédication, la présence d'éventuelles interactions médicamenteuses [22] et le cas échéant, leur adéquation aux paramètres biologiques du patient [3]. Ensuite, l'ordinateur calcule les paramètres (surface corporelle, doses, doses cumulées et volumes [5]. La fiche de préparation et les étiquettes sont dès lors automatiquement éditées par le programme informatique pour les médicaments [5].

1.6.3. Procédures de préparation

1.6.3.1. Fiche de fabrication

La fiche de fabrication est éditée à partir d'un modèle validé intégré au système informatique en réseau, qui est en lien direct avec la prescription, sans saisie manuelle des données. Elle doit comporter tous les éléments décrits dans les BPP dont le mode opératoire détaillé et les étiquettes correspondantes pour chaque préparation. Elle doit être validée par un pharmacien.

La fiche de fabrication doit comporter l'identité du prescripteur, du patient (nom, prénom et date de naissance), de la (les) spécialité(s) anticancéreuse(s) (nom, dosage), les modalités de reconstitution (solvant, volume), le conditionnement final : nature (poche, seringue), volume, la dose prescrite et sa conversion en volume, le nombre de flacons utilisé et le nombre de flacons réellement utilisés. La fiche de fabrication doit comporter la signature du manipulateur, la signature de la personne qui effectue les contrôles et la signature de la personne qui valide [18].

1.6.3.2. Système informatique

Il est indispensable sur tout le circuit d'une chimiothérapie, de la prescription à la préparation et de la préparation à l'administration, sans ressaisie ou retranscription des données.

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

Le système informatique permet d'accéder au protocole thérapeutique validé et sécurisé issu du protocole de référence, à la prescription comportant le calcul automatique de

la surface corporelle, au calcul des doses cumulatives réellement administrées au patient. Il permet l'édition de la fiche de fabrication, l'édition des étiquettes, le tout dans un système de sécurité optimale.

L'accès au système informatique est protégé par codes d'accès et mots de passe. Des profils utilisateurs déterminés permettent de définir des niveaux d'autorisation d'accès aux données du système [3].

1.6.3.3. Préparation

Cette préparation doit répondre en tout point aux normes des BPP et en particulier au chapitre 6 « préparations de médicaments stériles » et au chapitre 7 « préparations de médicaments contenant des produits à risque ou particulièrement dangereux pour le personnel ou l'environnement ».

Pour ce qui est des préparations de chimiothérapie demandées en urgence, une procédure est formalisée par écrit et connue des unités de soins [3].

1.6.3.4. 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 [3].

Le contrôle concerne : le calcul des doses effectuées, la concordance entre les produits utilisés et les produits prescrits, concordance entre les volumes prélevés et les volumes inscrits sur la fiche de fabrication, concordance du nombre de flacons utilisés avec la dose prescrite, limpidité de la solution, étiquetage [18].

1.6.3.5. Documents d'enregistrement de la préparation

Un registre des préparations est tenu conformément aux 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, qui reprend le numéro d'ordre du registre des préparations, conformément aux BPP.

La gestion des anomalies, des retours, des réclamations et des rappels de lot est organisée [3].

1.6.4. Administration des médicaments (anticancéreux et adjuvants)

Un plan d'administration des médicaments anticancéreux et des adjuvants est disponible. Il 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 les consignes de surveillance et les conduites à tenir en cas de complications [3].

1.6.5. Personnel

L'effectif :

Il doit être en nombre suffisant, afin d'assurer les préparations proprement dites ainsi que toutes les opérations d'entretien, de maintenance et de contrôles de la qualité :

- Jusqu'à 2 500 préparations par an, au moins un pharmacien temps-partiel et un préparateur mi-temps.

- De 2 500 à 5 000 préparations par an, au moins un pharmacien temps plein et un préparateur temps plein.

- Au-delà de 5 000 préparations par an, il est recommandé de disposer d'un préparateur temps plein par tranche de 5 000 et un pharmacien temps plein par tranche de 10 000 préparations [3].

Protection du personnel :

La protection du personnel est basée sur la mise à disposition de mesures de protection individuelles et collectives ainsi que sur la formation continue des agents.

Une douche d'urgence est installée à proximité de l'UCRC. L'accès à un dispositif de type rince-œil est accessible au sein de l'UCRC et la prise en charge ophtalmologique est organisée, y compris dans les situations d'urgence.

En cas d'incident à type de coupure, de piqûre ou de projections, un kit de réparation est disponible pour l'équipement et un kit de soins est disponible pour le personnel.

La consultation auprès des médecins du travail est organisée, en cas d'incident intervenant au niveau de l'UCRC, les incidents sont tracés dans le dossier individuel des agents.

Un kit de casse est disponible dans les zones à risque : local de réception, stockage, préparation, services de soins [3].

Le schéma ci-dessous illustre ces étapes :

[20]

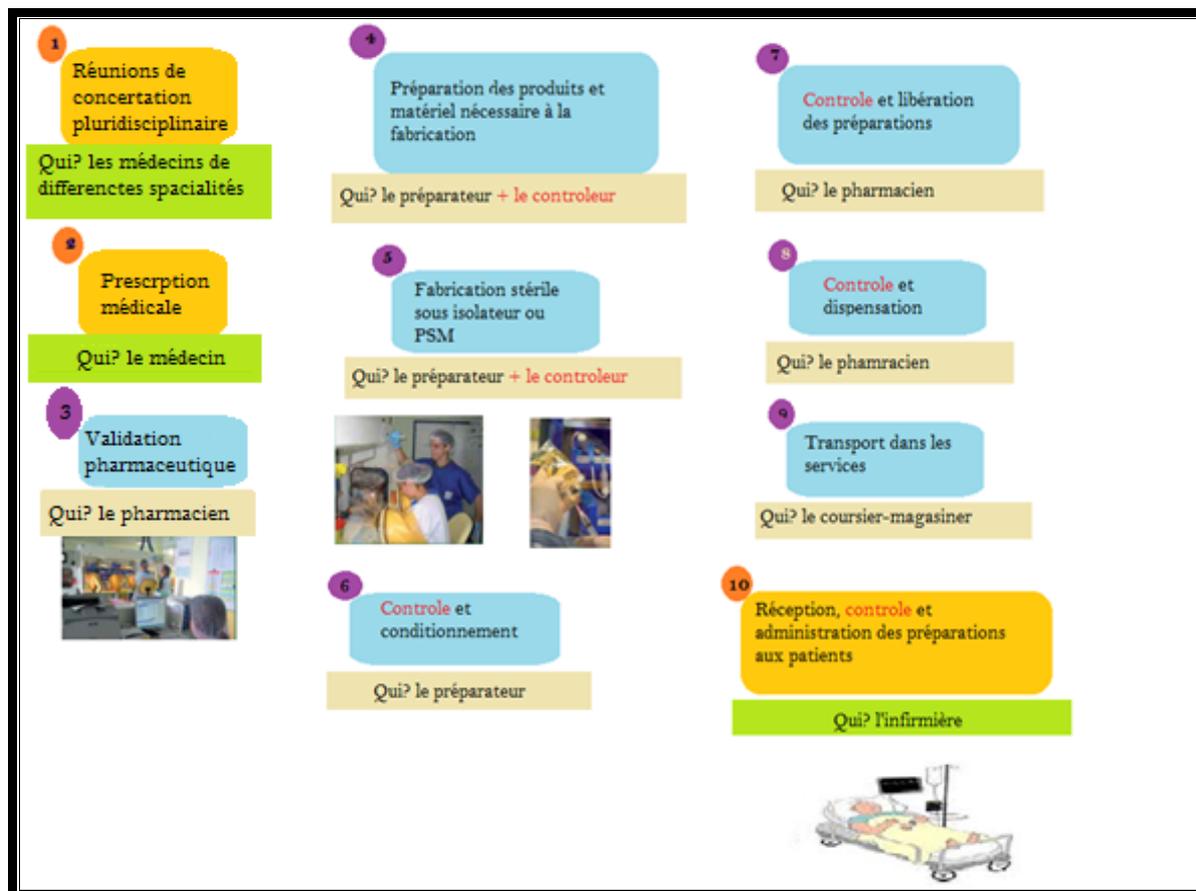


Figure 6 : Circuit des chimiothérapies : de la prescription à l'administration

1.7. ECONOMIES APPORTEES PAR LA RECONSTITUTION CENTRALISEE

La réalisation d'une unité centralisée de reconstitution des cytotoxiques (UCRC) a un coût d'investissement important. En effet, une UCRC qui produit 2500 préparations/ an a un coût estimatif de 900 000 € et celle qui produit plus de 5000 préparations/an a un cout de 1.5 M € [25].

Cette investissement est vite rentabilisé et ce par une meilleure maîtrise de frais liés à la préparation de ce type de produit. Le gaspillage observé lors des méthodes de préparations empiriques, comme ceux observés dans nos CHU, est réduit au maximum. Le retour de son investissement est amorti en 2.5 ans [25].

De nombreuses études réalisées dans différents centres hospitaliers ont été publiées à ce sujet. Ils ont défini le gaspillage comme étant une conséquence d'une disposition inappropriée d'une non utilisation ou d'une utilisation partielle d'ampoules, de flacons ou de seringues de médicaments [32].

Un exemple d'étude menée en 1998, dans un centre hospitalier en France, a montré qu'il y a une économie générée par le système centralisé d'une valeur de 3,5% par rapport au budget globale de consommation en cytotoxiques.

Cette valeur tient compte du réemploi de flacons entamés dans la limite de leur stabilité et accessoirement avec l'utilisation de flacons multidoses [11].

Une seconde étude menée dans un autre centre hospitalier, en France durant l'année 2000, a estimé cette économie à 8,1 % du budget globale alloué à ces produits [12].

Une troisième étude menée dans un hôpital Italien, l'économie générée a été de 9.6%.

Enfin, d'autres études ont démontré cette baisse des coûts de traitements, 2,9 % à 46,7 %, en mettant en place une UCRC [40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48].

Les protocoles qui ont été validés pour optimiser le fonctionnement de ces UCRC avec une minimisation du gaspillage, sont composés de 4 quatre mesures correctives :

- Un programme hebdomadaire pathologie/médicaments, afin de permettre la réutilisation des restes pour d'autres patients, tout en respectant la stabilité chimique et microbiologique des cytotoxiques,

- Le choix, autant que possible, de flacons multi-doses car ils maintiennent la stabilité microbienne et chimique pour une durée de temps allant à plusieurs semaines,

- Un arrondi des doses à moins de 5% de la dose calculée (dose banding),

- Le choix de la taille des flacons en fonction du prix unitaire et du besoin quotidien de chaque médicament basé sur l'analyse des prescriptions,

Ce protocole, cité ci-dessus, a porté ses fruits car il a baissé le taux de gaspillage à hauteur de 3% [32].

1.8. CONTAMINATIONS EVITEES PAR LA CHIMIOThERAPIE CENTRALISEE

La préparation des solutions injectables nécessite le transfert des médicaments sous forme liquide ou poudreuse, d'un flacon ou d'une ampoule vers une seringue ou une poche de sérum. La substance active s'y trouvant sera par la suite administrée au malade. Durant cette procédure, il peut y avoir contamination du produit administré au malade. A cet effet les préparations injectables doivent être effectuées avec respect rigoureux des règles d'asepsie.

1.8.1. Définition et conditions de l'asepsie

L'asepsie est l'ensemble des précautions prises pour empêcher tout apport exogène de micro-organismes. La préparation aseptique a pour but de maintenir la stérilité d'un produit, obtenu à partir de composants préalablement stérilisés. Pour cela, différents paramètres doivent être contrôlés, tels que l'environnement, le personnel, et les surfaces critiques.

L'application de cette méthode de travail permet de garantir la qualité microbiologique de la préparation [30].

1.8.2. Causes de la contamination des préparations injectables

Wilmore et Dudrick ont rapporté que les solutions parentérales elles-mêmes peuvent causer des infections et ont suggéré que les contaminations peuvent être introduites dans les systèmes de perfusion, par un air non filtré durant la reconstitution. En fait, le risque de contamination est d'autant plus grand que les produits sont préparés dans un environnement non-contrôlé [31].

Les deux principaux facteurs qui contribuent à la contamination microbienne des médicaments sont la propreté de l'environnement de travail et la compétence des manipulateurs. En effet, différentes manipulations incorrectes peuvent compromettre la stérilité, il en résulte un risque potentiel de contamination du produit final [33, 34, 36]. Selon les résultats de l'étude d'Austin et Elia, les préparateurs en pharmacie contaminent moins les seringues au cours de leurs préparations, comparées aux infirmières [0,0% contre 6.9%]. Selon cette étude la différence dans le fait qu'ils ont eu une formation adaptée [26].

Holmes et Allwood ont décrit les 5 moyens possibles de contamination des préparations injectables : [31]

- Contamination par l'air. En effet, l'injection de l'air de l'environnement dans le flacon durant l'extraction peut affecter la stérilité du produit [34],

- Contamination par le toucher. L'étude de Cyril StuCki et al a trouvé un taux élevé de contamination microbienne quand le bout des doigts découvert touche l'adaptateur de la seringue [33],

- Administration d'additifs,

- Site de l'injection,

- Utilisation de désinfectants contaminés.

Aussi, parmi les facteurs qui peuvent affecter la qualité et la stérilité des médicaments, il y a : le nombre de retrait à partir du flacon contenant le produit [34].

Il est bien connu que la contamination des seringues peut augmenter le risque d'infections. De nombreux cas de ces infections ont été rapportés dans la littérature [33].

1.8.3. Intérêt des salles blanches

L'utilisation des salles blanches pour la reconstitution des médicaments pourrait être le meilleur moyen, pour réduire le taux de contamination de ces solutions. Une étude menée dans trois hôpitaux iraniens, a rapporté un taux de contamination des préparations injectables menées dans les salles de soins égal à 1,1%, comparé à 0% pour les salles blanches [34]. Une autre étude a trouvé un taux de contamination de 10.9% dans les unités de soins comparée à 5,5% sous les hottes à flux d'air laminaire. Dans cette étude il y a eu aussi le comptage des

germes retrouvés sur les mains des infirmiers préparant et administrant les médicaments par voie injectable et des surfaces sur lesquelles se font ces préparations [34].

Une étude a été menée par LAWRENCE A TRISSEL et al dans laquelle trois techniques aseptiques de préparation des médicaments anticancéreux ont été comparées en simulant la préparation de la chimiothérapie avec des milieux de culture microbiologique. Ils ont comparé trois groupes de manipulateurs :

- Le groupe A travaillait avec les mains nues et des gants non stériles et se désinfectait les mains une seule fois avant de commencer la manipulation avec de l'alcool isopropylique à 70% (IPA),

- Le groupe B travaillait avec des gants non stériles de chimiothérapie et se désinfectait les mains plusieurs fois à l'IPA,

- Le groupe C travaillait avec des gants stériles et se désinfectait les mains plusieurs fois à l'IPA.

Avant de commencer l'essai, les membres du personnel chargé de la préparation ont enlevé leurs bijoux et leurs montres des mains, ont couvert leurs chaussures et leurs cheveux, ont nettoyé leurs mains ainsi que les ongles avec des produits désinfectants et ont mis la tenue hospitalière. Les préparations se faisaient dans une salle blanche et dans l'unité centralisée de reconstitution. L'extérieur du matériel et des médicaments était désinfecté avant la manipulation. Pour les groupes B et C, il y a eu une réduction significative de la contamination comparé au groupe A. Le taux de contamination a été de 0,96% pour le groupe B et de 0,34% pour le groupe C tandis qu'il a été de 5,2% pour le groupe A.

Selon cette étude, la source la plus probable de contamination des préparations est l'homme. En effet, les possibilités de contamination par l'homme sont très nombreuses et en premier lieu le toucher durant la préparation [36].

1.8.4. Germes retrouvés

Les mains des préparateurs ont approximativement 100 000 organismes par millimètre carré. Approximativement 5 g de particules de peau sont libérés par jour, qui peut servir de « poussière » capable d'agir en tant que vecteurs des bactéries. Ceci s'applique aussi pour les particules retrouvées sur les vêtements [37].

En milieu hospitalier, les espèces d'Aspergillus peuvent être isolées dans l'air, la poussière accumulée et les surfaces. Beaucoup d'infections nosocomiales sont acquises par transmission aéroportée [35].

Les filtres HEPA filtrent toutes les spores d'Aspergillus et réduisent le risque d'aspergilloses nosocomiales [35].

Les flacons de médicaments peuvent être contaminés par *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Candida albicans* et *Serratia marcescens* [34].

1.9. ETAT DES LIEUX EN ALGERIE DES PREPARATIONS DE LA CHIMIOThERAPIE

1.9.1. CHU de Sidi-Bel-Abbès

Au CHU de Sidi-Bel-Abbès, selon une étude, datant de 2004, [13] les moyens de protection individuels étaient enlevés chez bon nombre de personnels, lors de l'administration des cytostatiques, alors qu'ils étaient portés lors des reconstitutions. Aucun service ne disposait de hotte à flux laminaire vertical pour les opérations de reconstitution des chimiothérapies. Quant à la formation du personnel, seulement deux parmi les 24 sujets avaient reçu une formation pour la préparation des chimiothérapies, mais celle-ci n'avait pas été renouvelée. Aucune consigne d'information sur les moyens de protection et les mesures à prendre en cas d'accident de projection ou de dispersion n'était affichée.

Il n'existait pas de local spécifique pour la reconstitution des différentes préparations. Elles se réalisaient dans un local commun à toutes les autres préparations (préparation de perfusions, antibiothérapie, transfusion...), situé au milieu du service, d'une surface d'environ 6 m², avec accès direct aux chambres des malades. Les revêtements de surface n'étaient pas lisses. Aucun système d'aspiration n'était en place, et le service ne disposait pas de hotte d'aspiration.

Les résultats de l'enquête concernant le port des équipements de protection individuelle (EPI) sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 3 : Port des équipements de protection individuelle

Réponse	Équipements de protection individuelle			
	Gants	Masque	Lunettes	Calot
Jamais	1	15	21	19
Parfois	8	1	3	4
Toujours	15	8	0	1

[13]

1.9.2. CHU de Tlemcen

Une étude a été menée au CHU de Tlemcen en 2005, par le service de médecine du travail. Un état des lieux avec une analyse des conditions du travail, de tous les services utilisant les produits cytostatiques a révélé une absence de locaux spécifiques pour la manipulation de ces produits et de hottes à flux laminaire. De même, il n'y a pas d'isolement du travail. La manipulation des produits se fait en plein couloir pour certains services et à l'air libre où sont exposés aussi les malades, leurs parents et tout le personnel soignant. Les dispositifs et les équipements de protection contre les cytostatiques sont très insuffisants, parfois absents [14].

1.9.3. CHU de Beni Messous

L'état des lieux de la préparation de la chimiothérapie dans le CHU de BENI MESSOUS a été décrit dans une communication. La préparation est effectuée par les infirmiers. Ces derniers portent une camisole, des gants en PVC, des lunettes de protection, des bavettes et un calot. La cure de chimiothérapie est préparée dans une salle spécialisée et faite sous une hotte. L'asepsie est rigoureuse, en effet elle implique un lavage des mains, des surfaces et des paillasse [28].

1.9.4. Divers

Il existe plusieurs services d'oncologie en Algérie qui comportent en leur sein, une salle réservée à la préparation de la chimiothérapie : Le service d'oncologie du CHU de Tizi Ouzou, l'unité d'oncologie de l'E.P.H Oued-Amizour, le service d'oncologie médicale de l'E.P.H de Djelfa, l'unité d'oncologie médicale de l'E.P.H de E.P.H Dellys, l'unité d'oncologie médicale de l'E.P.H Bordj Menaiel, l'unité d'oncologie médicale de l'E.P.H de Sidi Ghiles [29].

A ce jour, nous n'avons pas trouvé d'UCRC, dans l'ensemble des hôpitaux algériens.

1.10. IMPACT DE LA PREPARATION DE LA CHIMIOThERAPIE SUR LES PATIENTS

Les patients hospitalisés ont souvent besoin de nombreux médicaments, dont certains sous forme injectable. Cependant, les voies parentérales, et notamment l'intraveineuse (IV) comportent beaucoup plus de risques que la voie orale. En effet, la voie IV consiste à injecter le médicament directement dans la circulation sanguine. C'est donc une voie dangereuse, du fait qu'il n'y a aucune barrière capable de protéger le corps en cas de contamination microbiologique ou particulaire [30].

Certains patients sont plus à risque de présenter une infection, s'ils reçoivent un médicament non stérile. C'est le cas des patients traités dans une unité d'onco-hématologie. Ces derniers sont souvent affaiblis et immunodéprimés [30]. Cette immunodéficiences peut être liée au processus malin lui-même. Cependant, ce sont surtout les thérapeutiques aplasiantes nécessitées par ces affections qui entraînent une destruction partielle ou totale du système immunitaire [6]. C'est pourquoi la préparation de leurs traitements nécessitent des précautions particulières afin d'éviter au maximum une contamination et un risque infectieux pour le patient [30].

Exemples d'hémopathies malignes qui fragilisent les patients et les exposent à des risques d'infections mortelles :

1.10.1. Cas de Leucémie Aigüe (LA): Au début d'une leucémie aigüe non traitée, les défenses immunitaires sont peu ou pas altérées, En fait, c'est la chimiothérapie cytotoxique, qui est à l'origine des infections. Ces infections sont responsables des 70-80 % de la mortalité observée au cours de ces maladies. Près de la moitié des accidents infectieux observés sont d'origine bactérienne. Il s'agit d'infections cutanées, digestives, respiratoires ou vasculaires.

Les infections pulmonaires sont particulièrement redoutables, souvent dues à des bactéries (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebactéries JK*, anaérobies, *Staphylococcus epidermidis*), ou à des champignons (*Candida*, *Aspergillus*, *Mucor*). Les infections cutané-muqueuses sont très fréquentes, souvent ulcérales, extensives et nécrosantes, et tendant à l'abcédation et à la dissémination.

1.10.2. Cas du Lymphome Hodgkinien (LH) : elle induit un déficit de l'immunité en l'absence de tout traitement. Ces patients sont sensibles aux infections bactériennes dues à *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* et mycobactéries, et à de nombreux autres agents mycosiques. La chimiothérapie augmente évidemment fortement le risque infectieux. On peut ainsi observer des infections opportunistes, atteignant le revêtement cutané-muqueux, les poumons (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* et Bacilles à Gram négatif) et les voies urinaires.

1.10.3. Cas de Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) : elle entraîne elle aussi un déficit immunitaire. Les infections bactériennes dues aux germes (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Nocardia*, *Legionella*) sont fréquentes chez ces malades.

1.10.4. Cas du Myélome Multiple (MM) : Les personnes atteintes de myélome multiple sont sujettes à des infections respiratoires ou otorhinolaryngologiques par des bactéries telles que *Streptococcus pneumoniae*, *Nisseria meningitidis*. Ces infections bactériennes sont souvent disséminées. La chimiothérapie entraîne là encore de nombreuses infections opportunistes [6].

1.11. IMPACT DE LA PREPARATION DE LA CHIMIOTHERAPIE ANTICANCEREUSE SUR LES MANIPULATEURS

Le traitement du cancer implique l'utilisation de médicaments hautement toxiques. Ces médicaments inhibent la multiplication des cellules malignes mais aussi celles des cellules saines. Ces processus peuvent affecter les cellules du personnel manipulant ces substances [7].

1.11.1. Prévention des risques liés aux cytostatiques au niveau international

C'est en 1970, aux Etats Unis, que l'exposition des professionnels aux médicaments dangereux et les risques potentiels pour la santé du personnel soignant ont été considérés pour la première fois, comme un problème de sécurité. En 1986, suite à la publication de données sur les risques d'exposition professionnelle, l'OSHA (Occupational Safety and Health Administration) a publié des directives, concernant la manipulation des cytostatiques et autres produits dangereux par le personnel soignant. Par la suite, des rapports concernant la sécurité de manipulation des médicaments dangereux ont été également publiés par d'autres organisations américaines, notamment le NIOSH et le NIH (National Institut of Health).

D'autres pays développés, comme la Norvège en 1980 (via la direction de l'inspection du travail), Le Canada (Canadian Society of Hospital Pharmacist en 1981), la Suède (en 1987, National Social Welfare Board Département of Drugs), l'Angleterre, l'Italie ou encore l'Espagne, ont établi des règles de manipulation pour les pharmaciens et le personnel soignant. Elles sont devenues obligatoires afin de minimiser les risques [16].

Le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer), agence intergouvernementale faisant partie de l'OMS, a publié une série de monographies sur les risques cancérigènes pour l'homme constituée de divers agents, mélanges et expositions. Ceux-ci sont classés en 4 groupes :

- **Groupe 1** (évidence suffisante de carcinogénicité chez l'homme) : azathioprine, busulfan, chlorambucil, chlornaphazine, cyclophosphamide, melphalan, sémustine, thiotépa, tréosulfan, schéma MOPP et le schéma BEP.

- **Groupe 2A** (action carcinogène probable chez l'homme) : azacitidine, carmustine, chlorméthine, chlorozotocine, cisplatine, doxorubicine et procarbazine.

- **Groupe 2B** (action carcinogène possible chez l'homme): amsacrine, bléomycine, dacarbazine, daunorubicine, mitomycine, mitoxantrone et streptozotocine.

- **Groupe 3** (non classifiable concernant son action carcinogène chez l'homme): 5-fluorouracil, hydroxyurée, 6-mercaptopurine, méthotrexate, torémifène, vinblastine et vincristine [17].

Les thérapeutiques "ciblées" ne sont par contre pas classées dans cette liste [16].

Un grand nombre d'organisations professionnelles de pharmaciens hospitaliers et d'associations d'infirmières ont également publié des directives sur la sécurité de manipulation des produits dangereux dans plusieurs parties du monde. Certaines publications ont d'ailleurs obtenu le statut de lois. Une partie d'entre-elles restent encore à l'état de recommandations (non opposables) mais préconisées comme la meilleure pratique et constituent des lignes directives (ou "Guidelines") dans les pharmacies hospitalières [16].

1.11.2. Mode d'exposition

La contamination par les médicaments anticancéreux se produit tout au long du circuit de ces derniers. A savoir, la fabrication, la préparation, le transport et la distribution. Cette contamination concerne toute personne mis en contact avec ces substances dont les pharmaciens, les préparateurs en pharmacie et les infirmiers [7].

L'exposition aux cytotoxiques survient par inhalation (gouttelettes, particules ou vapeurs)[22], par contact cutané, par ingestion ou par injection (blessure avec une aiguille) [10, 22]. L'inhalation et le contact cutané sont les voies d'exposition les plus importantes.

Durant la préparation, l'exposition a lieu durant :

- La reconstitution des poudres ou des lyophilisats,
- Durant la dilution des poudres reconstituées et des liquides concentrés,
- L'expulsion d'air de seringues remplies de médicaments,
- La manipulation des déchets générés durant la préparation,

L'extérieur des flacons, les surfaces de travail, le sol, et le produit fini (poches, bouteilles et seringues) peuvent être contaminés par ces substances [10, 22]. De même, les mains, la cigarette, les produits de cosmétique et le chewing-gum peuvent être contaminés [22].

Le risque de contamination diffère entre la manipulation des poudres et des liquides.

1.11.3. Types de toxicité

1.11.3.1. Toxicité aiguë

La toxicité immédiate est due à un ou des contacts avec des quantités non négligeables d'anticancéreux, suite à des accidents de manipulation, ou à l'absence de mesures de protection suffisamment efficaces [16].

i. Signes toxiques généralisés :

La plupart des effets toxiques généraux rapportés dans la littérature datent des années 1980-1990, les plus récents des années 2000.

En 1980, Ladik et Coll décrivent des troubles à type de sensations ébrieuses, vertiges, rougeurs, notamment au niveau du visage, chez des pharmaciens manipulant du cisplatine et de la dacarbazine. L'amélioration des conditions de travail, en ce qui concerne les mesures de prévention, a permis une disparition de ces troubles.

Des manifestations semblables à celles observées chez des patients traités, tels que des rashes urticariens, nausées, vomissements, douleurs épigastriques, céphalées ou encore malaises ont été décrites par Reynolds et Coll chez des pharmaciens et infirmières préparant des solutions d'amsacrine. L'ensemble des symptômes a disparu après l'installation d'une hotte à flux laminaire vertical.

Une autre étude, menée en 1988 par Mcdiamid et Egan, a permis de mettre en évidence des nausées, vomissements et diarrhées chez les manipulateurs après exposition cutanée à la carmustine [16].

Il a également été décrit par Kustnetz and Condon, le cas d'une aide-soignante exposée aux urines d'un patient traité par doxorubicine et vincristine qui a présenté un rash cutané. Ceci appuie le risque d'une possible exposition lors de l'évacuation du matériel ayant contenu des produits ou ayant servi à leur administration, ou encore lors de la manipulation des récipients ayant reçu l'urine ou les vomissements des malades traités.

ii. Signes toxiques localisés :

Le risque de piqûres accidentelles, de projections cutanées, oculaires ou nasales mettant en contact le revêtement cutané-muqueux avec les principes actifs lors de mauvaises manipulations, est toujours présent pour le personnel soignant. Ces effets au niveau cutané, peuvent aller de la simple rougeur à l'ulcère, en passant par la nécrose en fonction du produit mis en cause, du temps de contact et de la concentration. Ils sont à rapprocher de ceux provoqués par le phénomène d'extravasation parfois observés lors d'administration de thérapies anticancéreuses [16].

Le tableau 3 présente une liste de médicaments utilisés dans la chimiothérapie anticancéreuse et leurs effets néfastes locaux qui ont été observés chez les manipulateurs.

Tableau 4 : Effets néfastes locaux observés chez les manipulateurs

DCI	Atteinte cutanée	Autres contacts néfastes
Amsacrine	Irritation	
Bléomyine	Allergie-causticité Absence d'absorption	
Cisplatine	Allergie	
Cyclophosphamide	Irritation	
Cytarabine	Absence d'absorption	
Dacarbazine	Irritation	Muqueuse nasale
Daunorubicine	Irritation	Muqueuse nasale
Doxorubicine	Irritation-Absence d'absorption	
Ifosfamide	Irritation	
Methotrexate	Irritation	
Mitoxantrone	Absence d'absorption	Oculaire
Vinblastine	Irritation	
Vincristine	Irritation	

[4]

Ces toxicités deviennent rares grâce à une meilleure maîtrise des risques et des mesures de protection [18].

1.11.3.2. Toxicité retardée

L'étude de Sotaniemi, en 1983, a rapportée des altérations hépatiques [22]. En effet, il a été rapporté chez des infirmières une augmentation des enzymes hépatiques (ALAT et ASAT), fibrose hépatique et stéatose. Aussi, des céphalées et une perte de cheveux chez des

infirmières manipulant quotidiennement, et ce depuis plusieurs années, des médicaments cytostatiques dont la bléomycine, le cyclophosphamide et la vincristine. Une amélioration a été observée suite à l'arrêt de l'exposition [16].

Il a été décrit également un changement de la formule de numération sanguine (FNS) [7]

i. Reproduction

Il a été rapporté des effets toxiques pour la reproduction comme l'avortement spontané [8, 10]. Les auteurs Stucker I et Coll ont montré que la fréquence des avortements spontanés s'élève à 26 % chez les infirmières exposées versus 15% chez les infirmières non exposées, sur un nombre total de 534 grossesses étudiées. Ce risque significatif d'avortements spontanés précoces a été confirmé en 1999 sur une étude portant sur un nombre total de 7094 grossesses dont 2676 grossesses exposées [18]. Il a été décrit notamment des malformations congénitales [2], un plus petit poids et des infertilités [10, 22].

Une augmentation de l'incidence des anomalies du cycle menstruel est observée chez les infirmières manipulant les anticancéreux [18].

ii. Pouvoir mutagène des urines

Les études effectuées par Falck et al dans les années 1970 ont indiqué que des infirmières non protégées ayant travaillé dans les environnements où des substances dangereuses ont été préparées et administrées ont eu des niveaux plus élevés de mutagènes dans leurs urines par rapport aux infirmiers non-exposés. Cette étude a été confirmée par de nombreuses autres études examinant le pouvoir mutagène des urines, les aberrations chromosomiques et les échanges de chromatides sœurs chez les pharmaciens et les infirmiers qui manipulent les agents cytotoxiques [22].

iii. Cytogénotoxicité :

Les effets cytogénotoxiques ont été testés par l'évaluation de la fréquence d'anomalies chromosomiques lymphocytaires, de micronoyaux (MN), et/ou par le nombre moyen d'échanges de chromatides sœurs (ECS) par lymphocytes ou par la détermination d'adduits à l'ADN sur lymphocytes circulants.

Chez des sujets fortement exposés (réalisant plus de 10 perfusions par semaine). Une élévation du nombre d'ECS a été observée ainsi qu'une augmentation significative des anomalies de chromosomes. Quand les sujets sont moins exposés ou mieux protégés, aucune modification du nombre d'ECS ou de MN n'est à déceler. Une augmentation transitoire d'ECS ou de MN a été notée en cas de contamination accidentelle, lors de manipulation d'anticancéreux [18].

L'ensemble de ces toxicités a conduit à la mise en œuvre de précautions élémentaires, corrélées au degré d'exposition aux anticancéreux [18].

CHAPITRE

2

MATERIELS ET METHODES

2.1. MATERIELS

Différents types de matériels ont été utilisés pour effectuer notre étude. Selon les objectifs que nous nous sommes fixés, le matériel utilisé est le suivant :

2.1.1. Etude économique :

- Flacons des médicaments anticancéreux,
- Seringues,
- Factures émises par la pharmacie centrale du CHU,
- Logiciel G-pharm
- Logiciel Excel

2.1.2. Etudes microbiologique et biologique :

- Personnel :

Tableau 5 : Description de l'échantillon étudié

Personnel	Sexe	Age	Poste
S	Masculin	27	Hôpital du jour
M	Féminin	36	Salle de soin
A	Féminin	31	Salle de soin

- Ecouvillon,
- Eau physiologique,
- Boîtes de pétri,
- Etuve,
- Microscope,
- Réactifs d'indentification des bactéries : réactifs pour la coloration de Gram, chlorhydrate de diméthylparaphénylène, Anticorps antiprotéine A de *Staphylococcus aureus*, l'esculine, milieu TSI et milieu urée-indole,
- Pipettes Pasteur,
- Bec bunsen,
- Lames et lamelles,
- Bleu de méthylène,

- Ruban adhésif,

- L'ouvrage sur les moisissures d'intérêt médical nous a servi d'aide pour l'identification des champignons [21].

- Tubes EDTA et tubes héparinés,

- Automates : Les automates utilisés dans le service de biochimie, pour les paramètres étudiés, sont de deux marques différentes (Siemens et Beckman) dont les références sont : Dimension max et CX9 respectivement. Dans le service de néphrologie, l'automate utilisé est un Thermoscientific Indiko. Dans le service des urgences, les deux appareils utilisés sont un automate HumaStar 600 16660 et un spectrophotomètre Humalyzer Primus Human.

2.2. METHODES

La méthodologie de notre étude a consisté à travailler en étroite collaboration avec le personnel paramédical (infirmiers et ATS). Les préparations de cytotoxiques au sein du service d'hématologie clinique se font dans deux salles différentes.

D'un côté, la salle de soins dédiée à l'hospitalisation et de l'autre côté une salle pour accueillir les patients de l'hospitalisation du jour. Leurs particularités sont :

- *La salle de soins* : Les préparations, destinées aux malades hospitalisés, se font sur une paillasse en même temps que d'autres médicaments tels que les antibiotiques ou les corticoïdes. Elle est fréquentée par l'ensemble du personnel du service pour le besoin en médicaments et pour le lavage des mains. Deux infirmiers et une ATS y sont affectés.

- *L'hôpital du jour* : C'est une salle où se fait l'administration ainsi que la préparation des cures. Elle est équipée de fauteuils et de lits pour les malades et de poste de sécurité microbiologique de classe II pour la préparation, placé dans un espace très réduit (3 m²). Deux infirmiers y sont affectés.

2.2.1. Etude économique

Durant ces 6 mois, nous avons prélevé les restes de solutions de cytotoxiques non utilisés par les préparateurs.

Ces prélèvements étaient quotidiens, du dimanche à jeudi. Les week-ends n'étaient pas comptabilisés vu la complexité d'impliquer les équipes de paramédicaux.

Les infirmiers nous gardaient les flacons préparés et non réutilisables dans des cartons dédiés pour cette étude. Ces restes ne pouvaient pas être réutilisés, car la chaîne de conservation et les conditions d'identification ne pouvaient pas être sécurisées.

Un calendrier mensuel a été utilisé pour noter les volumes récupérés.

Les volumes récoltés ont été convertis en poids (milligramme) pour l'obtention de la dose restante dans le flacon. Ce calcul a été fait en utilisant la règle de 3 énoncée ci-dessous :

Volume initial dans le flacon (ml) → dose initiale de l'agent anticancéreux (mg)

Volume restant (ml) → dose restante (mg) (la dose recherchée)

NB : Le médicament Cytarabine (ARACYTINE®) 100 mg est reconstitué avec 2 cc de sérum lorsqu'il est injecté en intrathécal, de ce fait, une conversion a été faite afin d'effectuer les calculs selon la reconstitution à 5 cc.

Les doses collectées et considérées comme une pure perte, ont été évaluées en dinars algériens en se référant aux factures délivrées par la sous- direction de la pharmacie de l'hôpital.

Les prix des médicaments anticancéreux varient légèrement d'un mois à un autre.

Les estimations de prix de chaque médicament, durant notre étude, a été la moyenne de plusieurs valeurs.

La valeur financière de la consommation du service d'hématologie clinique en médicaments anticancéreux a été évaluée de la manière suivante :

Nous avons calculé nos valeurs du stock consommé en médicaments de chimiothérapie à partir du registre des patients suivis au sein du service d'hématologie clinique.

La différence du nombre de préparations des cures de chimiothérapie entre la salle de soins et l'hôpital du jour a été calculée à partir du registre des patients suivis au sein de ce même service.

2.2.2. Etude microbiologique

L'étude microbiologique a été faite pour rechercher d'éventuels bactéries et/ou champignons pouvant contaminer les préparations de chimiothérapie anticancéreuse.

Ces prélèvements ont été effectués selon un programme mensuel avec un écouvillonnage dans l'environnement de travail où se font les préparations.

Parmi les sites de prélèvements, nous nous sommes limités aux endroits suivants:

- Mains et nez des manipulateurs qui préparent les cures de chimiothérapie anticancéreuse.

- Paillasse (zones où les médicaments anticancéreux sont déposés et préparés) et robinet de la salle de soins.

- Paillasse (intérieur et rebord) et parois latérales du PSM de classe II.

Suite à cette étape, les prélèvements ont été analysés dans le service de microbiologie de l'hôpital en collaboration avec des pharmacies microbiologiste et parasitologue.

2.2.2.1. Analyse bactériologique

La démarche de l'analyse bactériologique comporte trois étapes :

Prélèvement → Ensemencement → Incubation → Identification

2.2.2.1.1. Ensemencement

Les prélèvements au niveau des mains et du nez ont été ensemencés sur le milieu Chapman tandis que les autres prélèvements ont été ensemencés dans la gélose nutritive.

La gélose nutritive : Milieu de culture pour les bactéries non exigeantes.

Le milieu Chapman : Milieu au mannitol hyper salé, sélectif pour les Staphylocoques à l'exception de quelques espèces halophiles appartenant à d'autres genres bactériens [38].



Figure 7: Milieu Chapman à gauche et gélose nutritive à droite



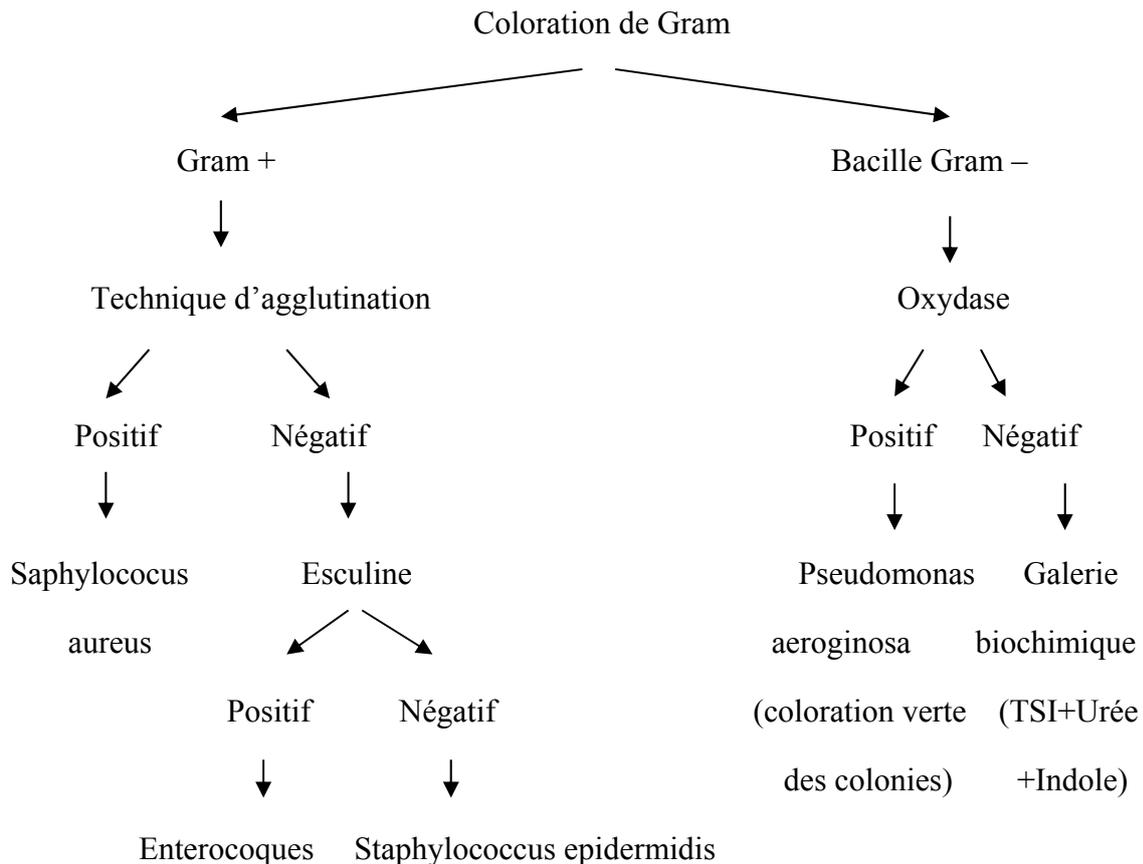
Figure 8 : Milieux de culture ensemencés

2.2.2.1.2. Incubation

Les milieux de culture ensemencés ont été incubés dans une étuve à une température de 37°C pour une durée de 24 H. Cette étuve se trouvait à la faculté de médecine de Tlemcen.

2.2.2.1.3. Identification :

Les étapes d'identification se font selon le schéma ci-dessous :



i. Coloration de Gram : Après la réalisation d'un frottis :

- Recouvrir la lame de violet de gentiane,
- Rejeter le violet de gentiane,
- Recouvrir de lugol pour fixer le premier colorant,
- Décolorer à l'acétone pour dissoudre le violet de gentiane,
- Laver à l'eau,
- Recouvrir de fuchsine.

Les bactéries à paroi Gram + apparaissent violettes parce que l'acétone ne pénètre pas dans ce type de paroi et par conséquent les bactéries restent colorées en violet tandis que les

bactéries à paroi Gram - apparaissent roses parce que l'acétone pénètre dans ce type de paroi et par conséquent il y a dissolution du violet de gentiane, la couleur rose est donc celle de la fuchsine.

La lame est lue au grossissement x100 en ajoutant dessus une goutte d'huile d'immersion.

ii. Technique d'agglutination :

Un prélèvement de colonies bactériennes est mis au contact des anticorps anti protéine A du *Staphylococcus aureus*. S'il y a agglutination, cela veut dire que la bactérie à identifier est un *Staphylococcus aureus*.

iii. Test à l'esculinase :

L'esculine est un sucre. Certaines bactéries comme les entérocoques peuvent hydrolyser l'esculine en esculétine et glucose. L'esculétine se lie au citrate ferrique présent dans le milieu pour former un complexe brun-noir correspondant à une réaction positive [38].

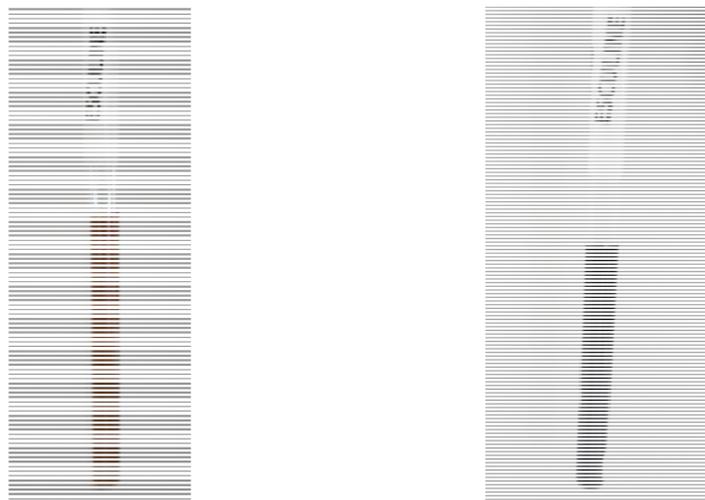


Figure 9 : Esculine avant ensemencement (à gauche) et test à l'esculinase positif (à droite)

iv. Test de l'oxydase :

Les bactéries possédant une chaîne respiratoire complète sont dotées d'un cytochrome oxydase. La mise en évidence de cette oxydase est effectuée en présence d'une solution aqueuse à 1 % de chlorhydrate de diméthylparaphénylène diamine qui forme un complexe violet au contact de cette enzyme. Les colonies sont prélevées à l'aide d'une pipette Pasteur [38].

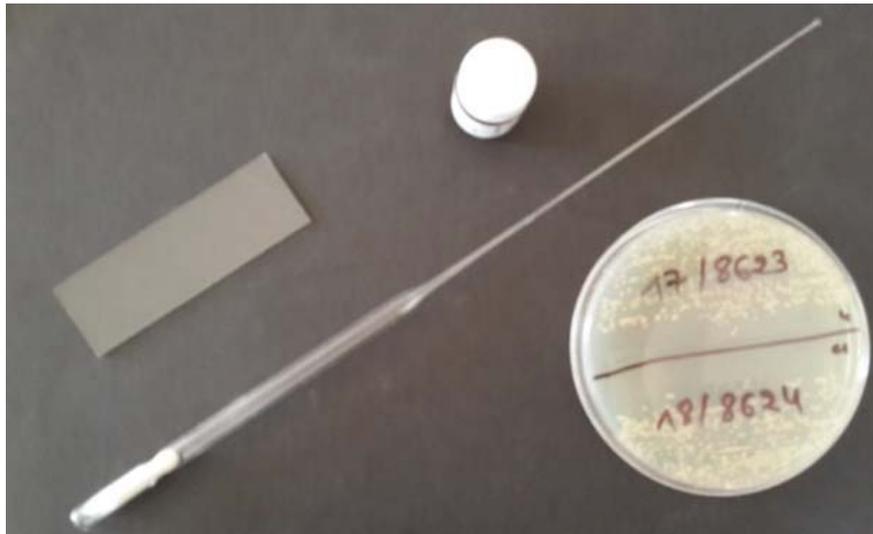


Figure 10 : Matériel nécessaire pour le test d'oxydase



Figure 11 : Disque d'oxydase témoin (à gauche) et test d'oxydase positif (à droite)

v. Galerie biochimique :

TSI : (Triple Sugar Iron) est un milieu solide composé de trois sucres (glucose, lactose et saccharose). Ce milieu est ensemencé avec la souche à étudier en effectuant des stries à la surface de la pente de la gélose, le culot est ensuite ensemencé par piqûre centrale.

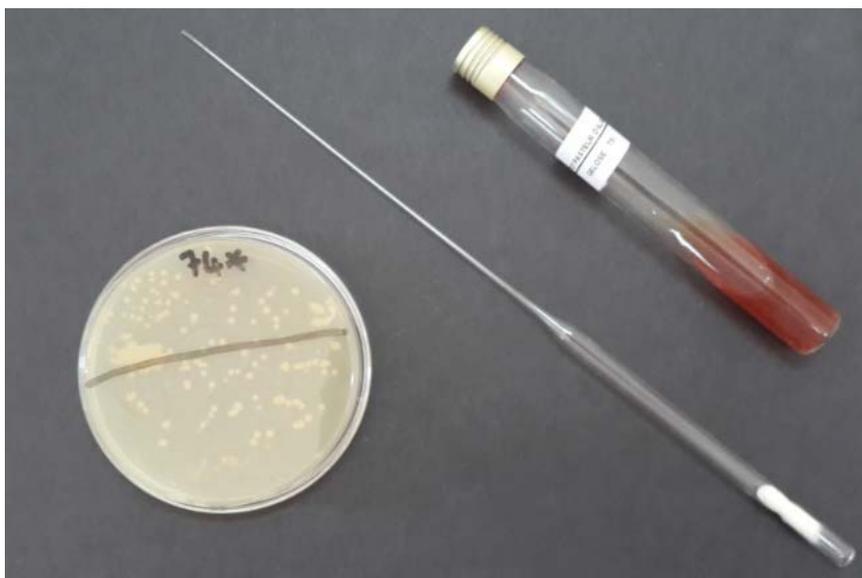


Figure 12: Milieu TSI, ensemencé par une pipette Pasteur



Figure 13 : TSI non ensemencé (à gauche), TSI positif d'Escherichia coli (au milieu) et TSI positif de Citrobacter freundii (à droite)

Les bactéries acidifient le glucose en anaérobiose (culot), le culot vire au jaune (par exemple, les entérobactéries). Si le germe n'utilise pas le lactose, la pente devient rouge par réalcalinisation du milieu du à la formation de produits alcalins provenant de la dégradation des acides aminés (par exemple Proteus). Si les bactéries utilisent le lactose en aérobie (pente), il y a virage de la pente au jaune (par exemple, E. coli).

Le milieu peut être coloré en noir de façon plus ou moins intense par production d' H_2S . La présence de gaz est détectée par la mise en évidence de bulles ou le soulèvement de la gélose [38].

Urée : La recherche d'une uréase s'effectue en milieu urée-tryptophane (improprement appelé milieu urée-indole). Ce milieu contient du tryptophane, de l'urée et du rouge de phénol comme indicateur de pH. L'urée, sous l'action d'une uréase bactérienne, va être transformée en carbonate d'ammonium alcalin, entraînant une coloration rose-rouge du milieu [38].

Indole : Certaines entérobactéries ont la tryptophanase, elle hydrolyse le tryptophane et produisent de l'indole. Ce dernier donne un anneau coloré en rouge en présence du réactif de Kovacs (para-diméthylaminobenzaldéhyde + alcool isoamylique) [38].



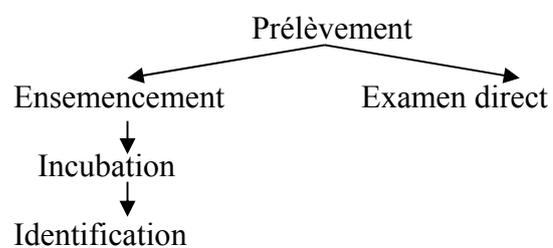
Figure 14 : Matériel nécessaire pour le test de l'uréase : tube conique et pipette pasteur



Figure 15 : Milieu urée-indole non ensemencé (à gauche) et test à l'uréase positif (à droite)

2.2.2.2. Analyse mycologique

La démarche de l'analyse mycologique comporte les étapes suivantes :



i. Le prélèvement : Les prélèvements ont été faits en double, un pour l'examen direct et un autre pour la mise en culture.



Figure 16 : Prélèvements de mycologie pour la mise en culture (à gauche) et pour l'examen direct (à droite)

ii. Examen direct : C'est une recherche de la présence de levures qui sont parfois bourgeonnantes.

iii. Ensemencement : Les prélèvements ont été ensemencés sur le milieu Sabouraud chloramphénicol.

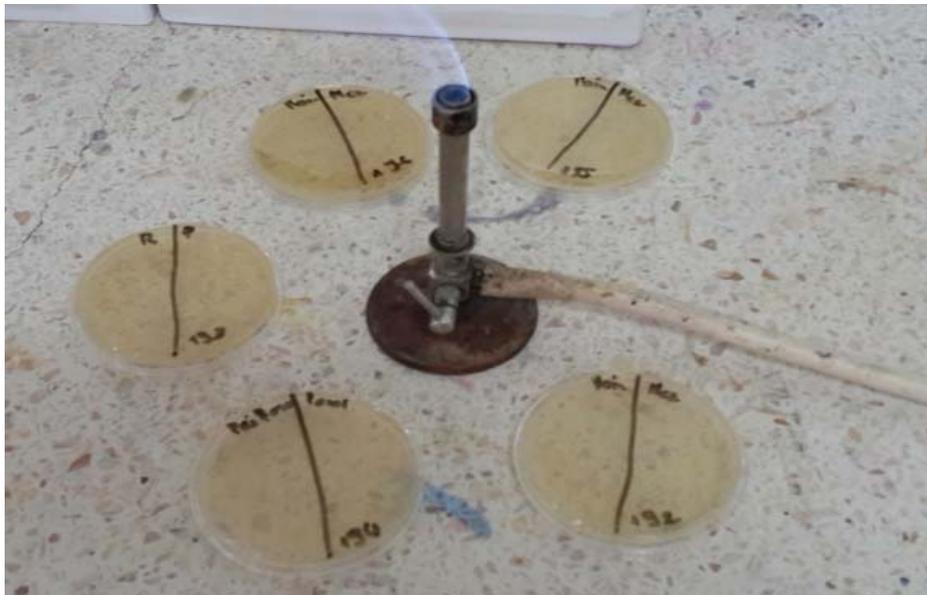


Figure 17 : Gélose de Sabouraud au chloramphénicol



Figure 18 : Milieux de culture ensemencés

iv. Incubation : Les milieux de culture ensemencés ont été incubés à une température de 25°. La durée de l'incubation dépendant de la poussée des champignons.

v. Identification : elle se base sur l'aspect microscopique et macroscopique associé.

Deux techniques ont été appliquées pour l'identification microscopique :

La technique de drapeau : elle permet la mise en évidence des éléments fongiques.



Figure 19 : Matériel nécessaire pour la technique de drapeau : le bleu coton, une lame, une lamelle, une pipette pasteur, une lame de bistouri et un ruban adhésif.

Elle comporte 3 étapes :



Figure 20 : Etapes de la technique de drapeau

1. Mettre quelques gouttes de bleu coton,
2. Prélever un échantillon de culture avec un morceau de scotch et le déposer sur le bleu coton,
3. Couvrir avec une lamelle.

Ecrasement sur lame : il est pratiqué lorsque la culture occupe une surface très réduite. Elle comporte quatre étapes :



Figure 21 : Etapes de la technique de l'écrasement sur lame

1. Mettre quelques gouttes de bleu coton,
2. Prendre un morceau de la culture et le déposer sur la lame,
3. Recouvrir avec une lamelle,
4. Faire chauffer la lame (pour que la gélose fonde).

Les lames ainsi prêtes, sont lu au grossissement x10 puis au grossissement x40.

2.2.3. Analyse biologique

L'étude des paramètres biologiques a été réalisée selon un programme mensuel en suivant les variations de certains paramètres biologiques du personnel préparant les cures de chimiothérapie, avec leur consentement.

Les paramètres étudiés sont les suivants ;

- La formule de numération sanguine (FNS),
- Les transaminases (ASAT et ALAT),
- La glycémie,
- L'urée,
- La créatinine.

Une prise de tous les événements qui pourraient interférer avec les résultats comme les pathologies et/ou les prises médicamenteuses a été faite.

Les bilans de ces paramètres ont été établis essentiellement au niveau du service de biochimie. Il nous arrivait de faire ces prestations au niveau du service des urgences et du service de néphrologie.

Les différentes valeurs, des paramètres biologiques, ont été harmonisées du fait de la différence des unités utilisées dans les 3 services.

Un graphe a été établi pour montrer l'évolution des valeurs des paramètres en fonction du temps.

Un calcul de la moyenne des valeurs de chaque paramètre pour les 3 infirmiers participants à cette étude a été établi.

Ces moyennes ont été utilisées pour la réalisation du test de Fisher sur la base de comparaison. Ce test fait ressortir une signification ou pas en faisant le rapport de la moyenne de l'intergroupe sur la moyenne de l'intragroupe.

- *Comparaison intergroupe* : il s'agit de comparer les moyennes des paramètres biologiques, entre individus, pour faire ressortir les variations interindividuelles.

- *Comparaison intragroupe* : il s'agit de comparer les valeurs d'un paramètre chez un même individu d'un mois à un autre et ce sur 6 mois.

Ces calculs statistiques et les graphes ont été réalisés avec le logiciel Excel

CHAPITRE

3

RESULTATS

3.1. ETUDE ECONOMIQUE

3.1.1. Volumes

Les volumes récoltés dans l'hôpital du jour et dans la salle de soins mensuellement sont présentés dans les tableaux suivants :

Tableau 6 : Volumes récoltés dans l'hôpital du jour (cc)

Médicaments (DCI)	Dosage (mg)	Novembre	Décembre	Janvier	Février	Mars	Avril
Bléomycine	15	1,20	0,40	0,00	0,00	0,00	0,00
Bortezomib	3,5	8,90	5,60	5,44	5,50	6,60	8,80
Carboplatine	150	1,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Cyclophosphamide	500	96,20	62,75	58,95	112,25	72,32	5,00
Cytarabine	100	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7,60
Dacarbazine	100	10,50	1,60	3,00	0,00	5,40	0,00
Doxorubicine	10	5,30	0,00	1,00	3,40	0,70	0,00
Doxorubicine	50	99,80	48,30	32,00	143,90	108,00	34,80
Gemcitabine	1000	3,40	1,80	0,00	0,00	0,00	0,00
Gemcitabine	200	5,20	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Methotrexate	50	16,70	2,70	6,70	1,60	8,80	0,00
Methotrexate	500	0,00	12,40	0,00	8,20	6,60	0,00
Rituximab	100	13,40	7,20	23,60	8,50	2,50	4,80
Rituximab	500	67,40	1,00	50,00	0,00	0,00	0,00
Vinblastine	10	5,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Vincristine	1	0,30	1,00	2,10	0,00	0,30	0,00

Tableau 7 : Volumes récoltés dans la salle de soin (cc)

Médicaments (DCI)	Dosage (mg)	Novembre	Décembre	Janvier	Février	Mars	Avril
Carboplatine	450	6,20	76,00	0,00	0,00	16,60	0,00
Cyclophosphamide	500	0,00	14,20	0,00	0,00	22,32	0,00
Cytarabine	1000	4,40	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Cytarabine	100	17,70	26,30	2,00	25,65	18,00	18,40
Daunorubicine	20	6,50	3,80	0,00	3,00	0,00	0,00
Doxorubicine	10	0,00	0,00	0,00	0,00	2,60	2,10
Doxorubicine	50	7,70	0,00	0,00	8,70	26,6	20,00
Etoposide	100	0,60	6,20	0,00	0,00	2,80	7,50
Fludarabine	50	0,40	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ifosfamide	1000	0,00	12,20	0,00	0,00	0,00	0,00
Methotrexate	50	0,00	1,00	4,20	3,80	9,60	0,70
Methotrexate	500	11,50	0,00	0,00	0,00	3,60	12,00
Rituximab	100	0,00	9,50	0,00	3,80	0,00	0,00
Rituximab	500	0,00	0,00	0,00	0,00	4,60	0,00
Vincristine	1	0,00	0,60	0,00	0,40	0,60	0,00

3.1.2. Conversion en doses

Tableau 8 : Doses totales récoltées auprès de l'hôpital du jour (mg)

Médicaments (DCI)	Dosage (mg)	Volume de reconstitution	Novembre	Décembre	Janvier	Février	Mars	Avril
Bléomycine	15	10	1,80	0,60	0,00	0,00	0,00	0,00
Bortezomib	3,5	3	10,38	6,53	6,35	6,42	7,70	10,27
Carboplatine	150	15	15,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Cyclophosphamide	500	25	1924,00	1255,00	1179,00	2245,00	1446,40	100,00
Cytarabine	100	10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	76,00
Dacarbazine	100	10	105,00	16,00	30,00	0,00	54,00	0,00
Doxorubicine	10	10	5,30	0,00	1,00	3,40	0,70	0,00
Doxorubicine	50	50	99,80	48,30	32,00	143,90	108,00	34,80
Gemcitabine	1000	25	0,14	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00
Gemcitabine	200	10	104,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Methotrexate	50	5	167,00	27,00	67,00	16,00	88,00	0,00
Methotrexate	500	20	0,00	310,00	0,00	205,00	165,00	0,00
Rituximab	100	10	134,00	72,00	236,00	85,00	25,00	48,00
Rituximab	500	50	674,00	10,00	500,00	0,00	0,00	10,00
Vinblastine	10	10	5,10	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Vincristine	1	1	0,30	1,00	2,10	0,00	0,30	0,00

Tableau 9 : Doses totales récoltées auprès de la salle de soin (mg)

Médicaments (DCI)	Dosage (mg)	Volume de reconstitution	Novembre	Décembre	Janvier	Février	Mars	Avril
Bortezomib	3,5	3	0,00	0,00	0,00	2,10	0,00	0,00
Carboplatine	450	45	62,00	760,00	0,00	0,00	166,00	0,00
Cyclophosphamide	500	10	0,00	710,00	0,00	0,00	1116,00	0,00
Cytarabine	1000	10	0,44	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Cytarabine	100	5	354,00	526,00	40,00	513,00	360,00	368,00
Daunorubicine	20	5	26,00	15,20	0,00	12,00	0,00	0,00
Doxorubicine	10	10	0,00	0,00	0,00	0,00	2,60	2,10
Doxorubicine	50	50	7,70	0,00	0,00	8,70	26,60	20,00
Etoposide	100	5	12,00	124,00	0,00	0,00	56,00	150,00
Fludarabine	50	5	4,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Ifosfamide	1000	20	0,61	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Methotrexate	50	5	0,00	10,00	42,00	38,00	96,00	7,00
Methotrexate	500	20	287,50	0,00	0,00	0,00	90,00	300,00
Rituximab	100	10	0,00	95,00	20,00	38,00	0,00	0,00
Rituximab	500	50	0,00	0,00	0,00	0,00	46,00	0,00
Vincristine	1	1	0,00	0,60	0,00	0,40	0,60	0,00

Tableau 10 : Doses totales de pertes en produits sur 6 mois

Médicaments (DCI)	Dosage (mg)	Hôpital du jour	Salle de soin
Bléomycine	15	2,40	0,00
Bortezomib	3,5	47,65	2,10
Cytarabine	1000	0,00	0,44
Cytarabine	100	76,00	2161,00
Carboplatine	150	15,00	0,00
Carboplatine	450	0,00	988,00
Cyclophosphamide	500	8149,40	1826,00
Dacarbazine	100	205,00	0,00
Daunorubicine	20	0,00	53,20
Doxorubicine	10	10,40	4,70
Doxorubicine	50	466,80	63,00
Etoposide	100	0,00	342,00
Fludarabine	50	0,00	4,00
Gemcitabine	1000	0,21	0,00
Gemcitabine	200	104,00	0,00
Ifosfamide	50	0,00	0,61
Methotrexate	50	365,00	193,00
Methotrexate	500	680,00	677,50
Rituximab	100	600,00	153,00
Rituximab	500	1194,00	46,00
Vinblastine	10	5,10	0,00
Vincristine	1	3,70	1,60

3.1.3. Estimation des pertes financières

Tableau 11 : Estimation des pertes de l'hôpital du jour (HDJ) et de la salle de soins (SDS)

Médicaments (DCI)	Prix unitaire (DA)	Dosage (mg)	Estimation HDJ (DA)	Estimation SDS (DA)
Bléomycine	2578,61	15	412,58	0,00
Bortezomib	150951,02	3,5	2055090,36	90570,61
Cytarabine	4722,17	1000	0,00	2077,75
Cytarabine	273,8	100	208,09	5916,82
Carboplatine	1438,42	150	143,84	0,00
Carboplatine	3109,55	450	0,00	6827,19
Cyclophosphamide	178,84	500	2914,88	653,12
Dacarbazine	406,87	100	834,08	0,00
Daunorubicine	1043,73	20	0,00	2776,32
Doxorubicine	304,14	10	316,31	142,95
Doxorubicine	970,5	50	9060,5	1222,83
Etoposide	327,3	100	0,00	1119,37
Fludarabine	22754,96	50	0,00	1820,39
Gemcitabine	3945,5	1000	828,56	0,00
Gemcitabine	1208,94	200	628,65	0,00
Ifosfamide	2014,39	50	0,00	24,58
Methotrexate	227,81	50	1663,01	879,35
Methotrexate	1590,36	500	2162,89	2154,94
Rituximab	56063,06	100	336378,36	85776,48
Rituximab	178553,71	500	426386,26	16426,94
Vinblastine	2617,85	10	1335,10	0,00
Vincristine	171,62	1	634,99	274,59
Total			2838993,50	218664,23

L'estimation des pertes financières durant la période de notre étude s'est élevée à **3.057.662,73 DA**. Ce qui correspond à une perte annuelle de plus de **6.000.000,00 DA**.

Tableau 12 : Estimation de la consommation en médicaments anticancéreux

Médicaments (DCI)	Dosage (mg)	Prix unitaire (DA)	Nombre de boîtes	Montant (DA)
Bléomycine	15	2578,61	47	121194,67
Bortezomib	3,5	150951,02	188	28378791,76
Cytarabine	1000	4722,17	682	3220519,94
Cytarabine	100	273,8	620	169756,00
Carboplatine	150	1438,42	17	24453,14
Carboplatine	450	3109,55	34	105724,70
Cyclophosphamide	500	178,84	706	126261,04
Dacarbazine	100	406,87	421	171292,27
Daunorubicine	20	1043,73	168	175346,64
Doxorubicine	10	304,14	226	68735,64
Doxorubicine	50	970,5	276	267858,00
Etoposide	100	327,3	50	16365,00
Fludarabine	50	22754,96	8	182039,68
Gemcitabine	1000	3945,5	19	74964,50
Gemcitabine	200	1208,94	20	24178,80
Ifosfamide	50	2014,39	20	40287,80
Methotrexate	50	227,81	230	52396,30
Methotrexate	500	1590,36	136	216288,96
Rituximab	100	56063,06	168	9418594,08
Rituximab	500	178553,71	125	22319213,75
Vinblastine	10	2617,85	84	219899,40
Vincristine	1	171,62	376	64529,12
Total				65458691,19

La consommation annuelle du service d'hématologie clinique en médicaments anticancéreux s'élève donc à plus de **130.000.000,00 DA**.

3.2. ETUDE MICROBIOLOGIQUE

3.2.1. Résultats de l'analyse bactériologique

3.2.1.1. Bactéries trouvées :

Tableau 13 : Bactéries trouvées dans le PSM de classe II et dans la salle de soin

Endroits prélevés Mois	PSM de classe II		Salle de soins	
	Paillasse	Paroi	Paillasse	Robinet
Novembre				
Décembre				Escherichia coli
Janvier				Pseudomonas aeruginosa + Escherichia coli
Février				
Mars		Staphylococcus epidermidis		Pseudomonas aeruginosa
Avril			Citrobacter freunidii	Pseudomonas aeruginosa et Citrobacter freunidii

Tableau 14 : Bactéries trouvées sur les infirmiers et les ATS

Zones prélevées Mois	Infirmiers de l'hôpital du jour		Infirmiers de la salle de soins	
	Nez	Mains	Nez	Mains
Novembre	1 Staphylococcus epidermidis		1 Staphylococcus epidermidis + 1 Staphylococcus aureus	1 Staphylococcus epidermidis + 1 Escherichia coli
Décembre				
Janvier		1 micrococcus Sp	2 Staphylococcus epidermidis	1 micrococcus sp + 1 pseudomonas aeruginosa
Février		2 Staphylococcus epidermidis		
Mars	1 Staphylococcus epidermidis	1 Staphylococcus epidermidis		
Avril	1 Staphylococcus epidermidis	1 Micrococcus sp	2 Staphylococcus epidermidis	

Surfaces et robinet :

Dans le PSM, un seul résultat a été positif montrant la présence de Staphylococcus epidermidis.

Sur le robinet de la salle de soin, du Pseudomonas aeruginosa, et de l'Escherichia coli ont été retrouvés à plusieurs reprises. Tandis que le Citrobacterfreundii, n'a été retrouvé qu'une seule fois. Cette dernière bactérie a été retrouvée aussi sur la paillasse.

Manipulateurs :

Dans l'hôpital du jour, du Staphylococcus epidermidis a été retrouvé plusieurs fois dans le nez et les mains des infirmiers. Le Micrococcus sp a été aussi isolée plus d'une fois sur les mains des infirmiers.

Au niveau de la salle de soins, Staphylococcus epidermidis a également été isolé plusieurs fois dans le nez des infirmiers alors qu'il n'a été isolé qu'une seule fois sur leurs

mains. Pour ce qui est du *Micrococcus* sp, il n'a été isolé qu'une seule fois sur les mains. Tandis que le *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* ils ont également été isolés, une seule fois chez ces infirmiers dans le nez pour la première bactérie et sur les mains pour les 2 autres.

3.2.1.2. Macroscopie :

L'aspect macroscopique des espèces bactériennes trouvées dans cette étude est présenté dans les photos suivantes :



Figure 22 : Macroscopie de *Pseudomonas aeruginosa* (recto et verso)

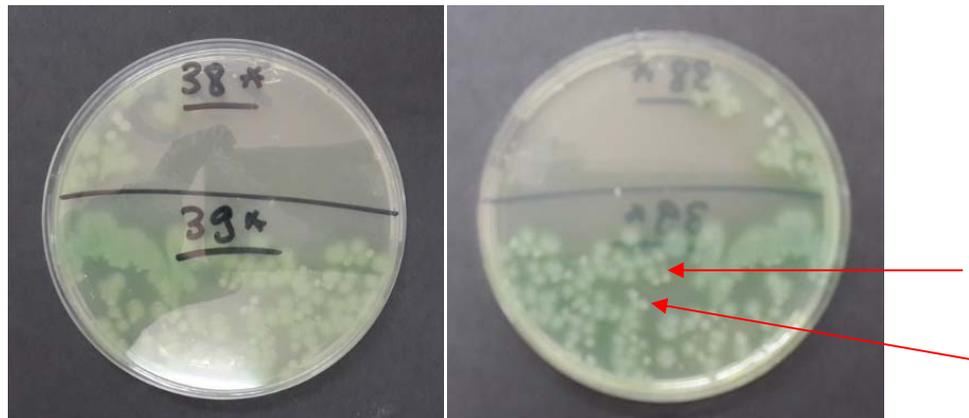


Figure 23 : Macroscopie d'*Escherichia coli* (recto et verso)



Figure 24 : Macroscopie de *Staphylococcus epidermidis* sur milieu Chapman (recto et verso)

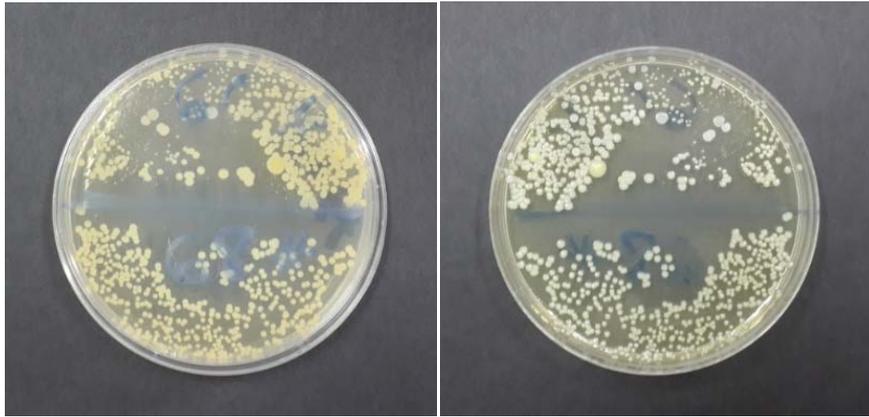


Figure 25: Macroscopie de *Staphylococcus epidermidis* sur gélose nutritive (recto et verso)

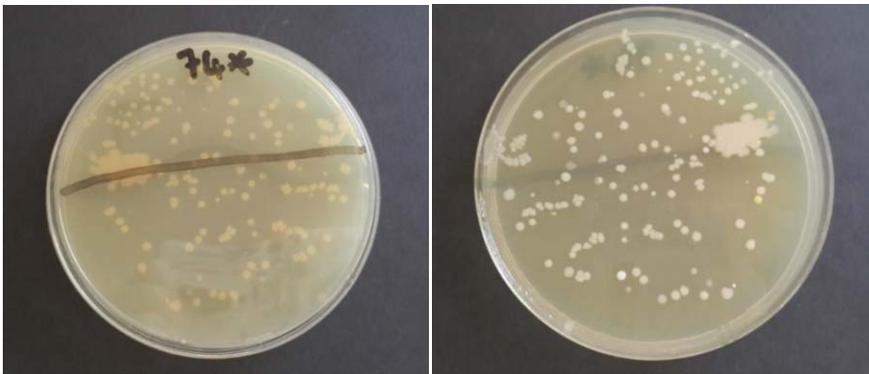


Figure 26 : Macroscopie de *Micrococcus* sp (recto et verso)

3.2.1.3. Microscopie :

L'aspect microscopique des espèces bactériennes trouvées dans cette étude est présenté dans les photos suivantes :

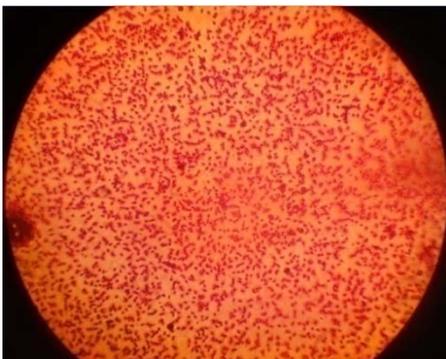


Figure 27 : Microscopie de *Pseudomonas aeruginosa*

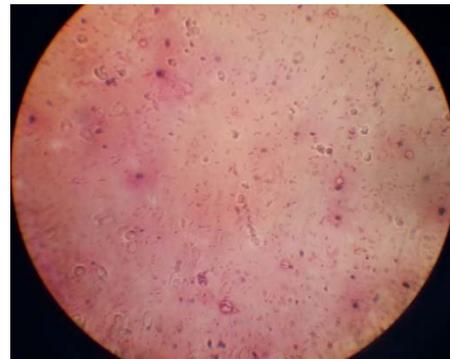


Figure 28 : Microscopie d'*Escherichia coli*

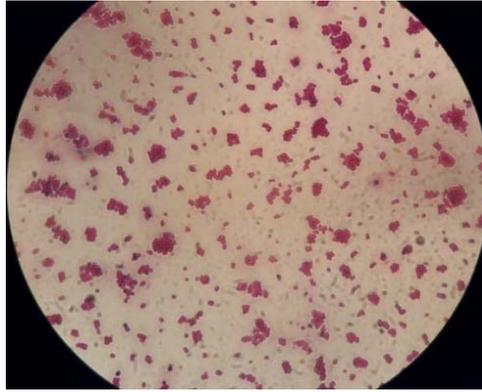


Figure 29 : Microscopie de *Micrococcus* sp

3.2.2. Résultats de l'analyse mycologique

3.2.2.1. Champignons trouvés

Tableau 15 : Champignons trouvés dans le PSM de classe II et dans la salle de soin

Endroits prélevés Mois	PSM de classe II		Salle de soins	
	Paillasse	Parois	Paillasse	Robinet
Décembre	Rhizopus sp		Trichosporon sp	Cladosporium sp + Penicillium sp
Janvier				Cladosporium sp + Penicillium sp + Aureobasidium sp
Février	Penicillium sp + Aureobasidim sp		Penicillium sp	Geotrichum sp
Mars	Aspergillus niger + Aspergillus versicolor + Alternaria sp		Aspergillus niger + Penicillium sp + Fusarium sp	Penicillium sp
Avril			Cladosporium sp	

Tableau 16 : Champignons trouvés sur les infirmiers et les ATS

Zones prélevées Mois	Infirmiers de l'hôpital du jour		Infirmiers de la salle de soins	
	Nez	Mains	Nez	Mains
Décembre			1 Penicillium sp	
Janvier			2 Penicillium sp + 1 Aspergillus niger 1 Aspergillus glaucus 1 Achremonium sp	
Février			1 Achremonium sp + 1 Aureobasidium sp	1 Penicillium sp
Mars		1 scopulariopsis Brevicaulis	2 Penicillium sp + 1 Geotrichum sp	
Avril				

Surfaces et robinet :

Dans le PSM, 2 espèces d'Aspergillus ont été retrouvés : niger et versicolor ainsi que : Penicillium sp, Aureobasidium sp, Alternaria sp et rhizopus sp. Ces espèces n'ont été isolées qu'une seule fois.

Dans la salle de soins, Penicillium sp a été isolé plus d'une fois sur la paillasse et le robinet. Cladosporium sp a lui aussi été isolé plus d'une fois sur le robinet mais n'a été retrouvé qu'une seule fois sur la paillasse. D'autres espèces fongiques ont été isolées sur la paillasse tel que Fusarium sp, Aspergillus niger et Trichosporon sp tandis que sur le robinet, il n'a été isolé que Aureobasidium sp et Geotrichum sp.

Manipulateurs :

Chez les infirmiers de l'hôpital du jour, un seul résultat a été positif, il s'agit de Scopulariopsis brevicaulis, qui a été isolé sur les mains d'un infirmier.

Dans la salle de soins, 2 espèces fongiques ont été isolées, plus d'une fois, sur le nez des infirmiers, il s'agit d'Achremonium sp et de Penicillium sp. D'autres champignons ont été retrouvés sur le nez aussi : Aureobasidium sp, Geotrichum sp et 2 espèces d'Aspergillus,

glaucus et niger. Tandis que le *Penicillium* sp il n'a été isolé qu'une seule fois sur les mains d'un infirmier.

3.2.2.2. Macroscopie :

L'aspect macroscopique des champignons trouvés dans cette étude est présenté dans les photos suivantes :

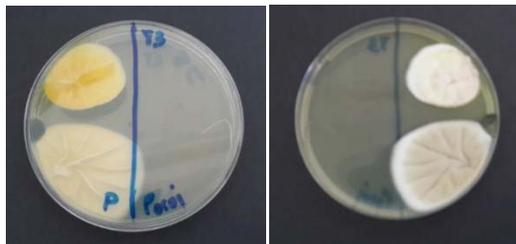


Figure 30 : Macroscopie de *Penicillium* sp (recto et verso)



Figure 31 : Macroscopie de *Rhizopus* sp (recto et verso)



Figure 32 : Macroscopie de *Cladosporium* sp (en noir) et *Trichosporon* sp (en blanc)
(recto et verso)



Figure 33 : Macroscopie d'*Aspergillus niger* et *Aspergillus glaucus* (recto et verso)

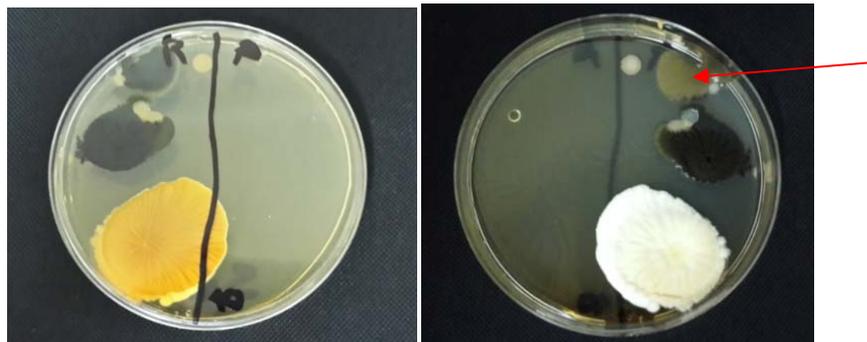


Figure 34 : Macroscopie d'*Aureobasidium* sp (gris) et *Cladosporium* sp (noir)
(recto et verso)



Figure 35 : Macroscopie d'Achremonium sp (recto et verso)

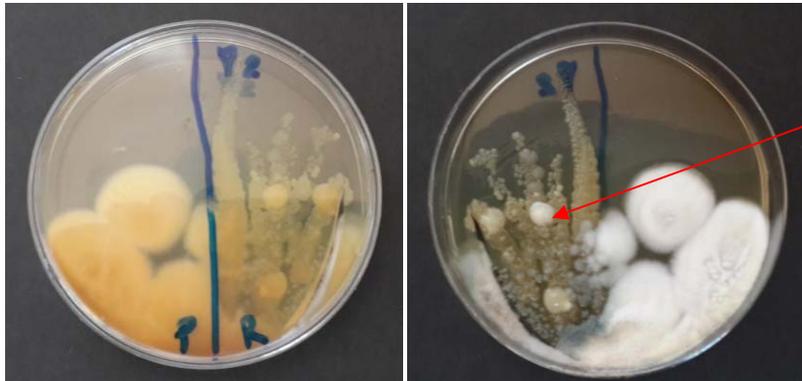


Figure 36 : Macroscopie de Geotrichum sp (recto et verso)



Figure 37 : Macroscopie de Fusarium sp (recto et verso)

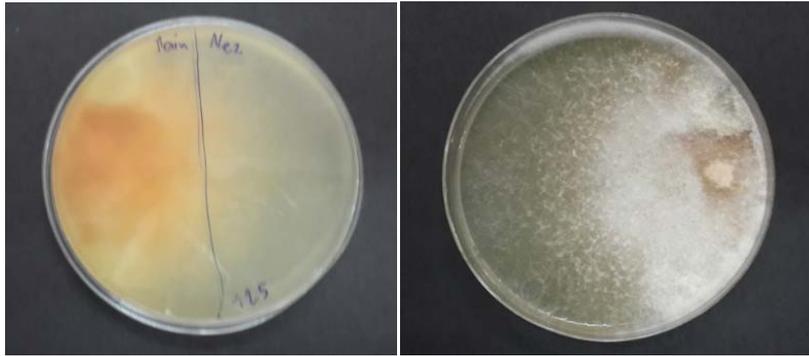


Figure 38 : Macroscopie de *Scopulariopsis* sp (recto et verso)



Figure 39 : Macroscopie d'*Aspergillus versicolor* (beige) et *Alternaria* sp (brique) (recto et verso)

3.2.2.3. La microscopie :

L'aspect macroscopique des espèces bactériennes trouvées dans cette étude est présenté dans les photos suivantes :

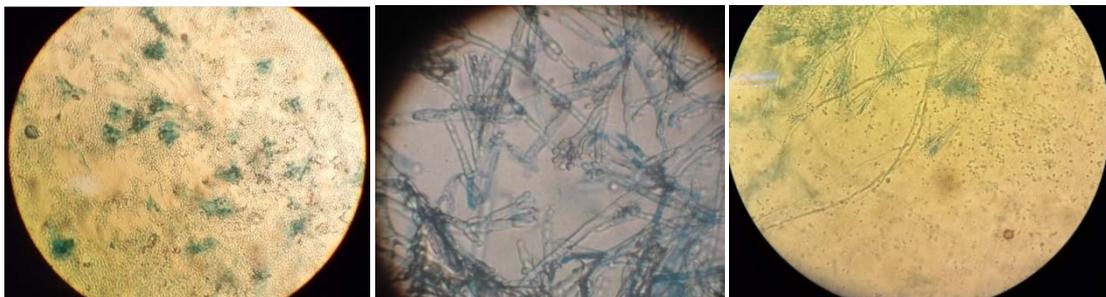


Figure 40 : Microscopie de *Penicillium* sp



Figure 41 : Microscopie d' *Aspergillus niger*



Figure 42 : Microscopie d' *Aspergillus versicolor*



Figure 43 : Microscopie d' *Aspergillus glaucus*

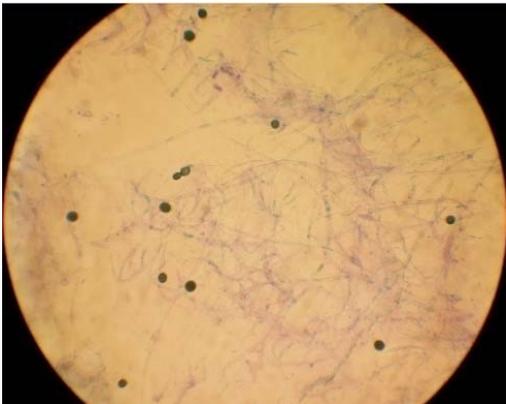


Figure 44 : Microscopie de *Scopulariopsis brevicaulis*

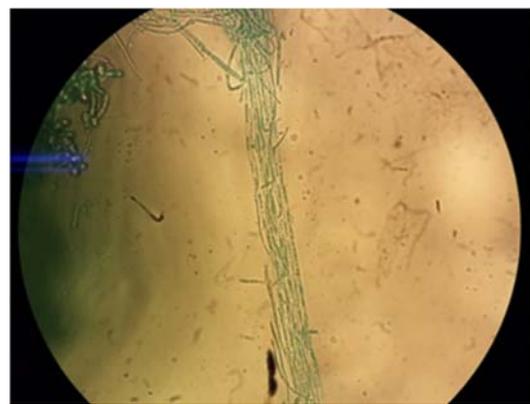


Figure 45 : Microscopie d' *Achremonium* sp



Figure 46: Microscopie d'Alternaria sp



Figure 47 : Microscopie de Fusarium sp



Figure 48 : Microscopie de Geotrichum sp

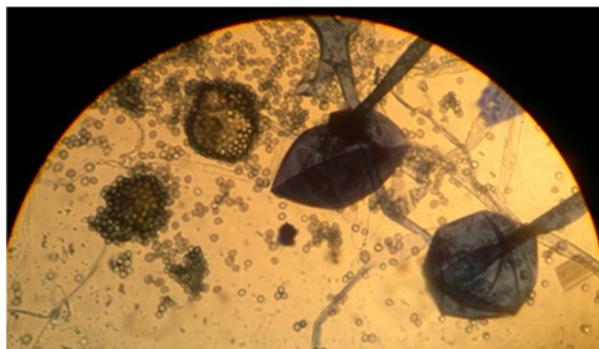


Figure 49 : Microscopie de Rizopus sp

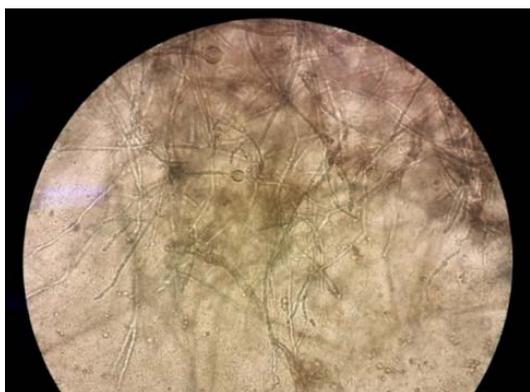


Figure 50 : Microscopie d'Aureobasidium sp

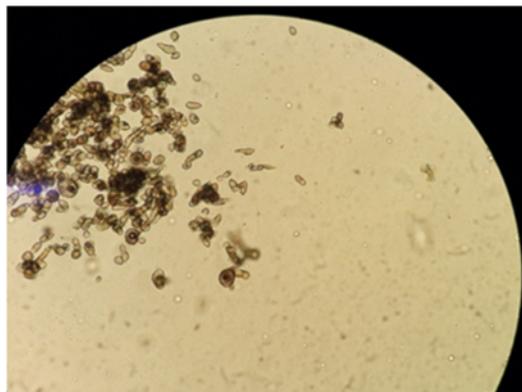


Figure 51 : Microscopie de Cladosporium sp

3.3. ETUDE BIOLOGIQUE

3.3.1. Données pouvant interférer avec les résultats

Tableau 17 : Données du personnel pouvant interférer avec les résultats des bilans biologiques

Mois	M	A	S
Novembre	Néant	Néant	
Décembre	Loratadine, Paracétamol	Néant	
Janvier	Diclofénac (suppo), Paracétamol, Hydroxyde de magnésium	Grossesse, Progestérone, Fer	Clamoxyl+Acide clavulanique, Paracétamol
Février	Néant	Grossesse, Phloroglucinol (en suppo), Fer	Néant
Mars	Loratadine, Vitamine C, Siméticone-Alvérine citrate	Fer, antiémétique	Paracétamol, Repas la veille riche en gras et en protéines
Avril	Loratadine	En congés	Néant

Avant tout prélèvement, nous faisons un historique médicamenteux et physiopathologique sur les jours qui précèdent le prélèvement. Et cela, afin d'avoir des éléments supplémentaires dans notre analyse

3.3.2. Résultats des bilans biologiques

Infirmier de La salle de soin :

Tableau 18 : Résultats du suivi biologique de l'infirmière M

Mois	Hémoglobine (g/dl)	Globules blancs ($10^3/\mu\text{l}$)	Plaquettes ($10^3/\mu\text{l}$)	ASAT (U/L)	ALAT (U/L)	Glycémie (g/L)	Urée (g/L)	Créatinine (mg/L)
Novembre	12,60	6,7	261	21	20	0,92	0,15	5,42
Décembre	12,90	8,2	365	29	36	0,91	0,51	6,5
Janvier	13,20	7,34	281	33	57		0,17	7
Février	12,20	7,66	294	24		0,89	0,22	7
Mars	12,70	7	226	30	48	1	0,22	6
Avril	12,80	7	311	26	58	0,97	0,26	7

Données manquantes : ALAT du mois de Février, Glycémie du mois de Janvier.

Dans ce tableau nous observons des valeurs biologiques normalement réparties, exception faite pour les ALAT.

En effet, les ALAT, sont relativement élevés et ce à partir du mois de janvier 2015. Pour l'urée, une valeur est au-dessus des autres et c'est celle du mois de décembre 2014. Enfin, pour la créatinine, sa valeur a été basse pour le mois de novembre 2014.

Tableau 19 : Résultats du suivi biologique de l'infirmière A

Mois	Hémoglobine (g/dl)	Globules blancs (10 ³ /µl)	Plaquettes (10 ³ /µl)	ASAT (U/L)	ALAT (U/L)	Glycémie (g/L)	Urée (g/L)	Créatinine (mg/L)
Novembre	14,30	7,2	278	25	20	0,79	0,2	6,5
Décembre	14,00	6,21	291	20	22	0,76	0,15	9,1
Janvier	13,80	8	321	19		0,9	0,1	5,54
Février	13,60	7,16	226	26		0,65	0,13	7
Mars	12,70	6,7	190	26	53	0,72	0,13	7

Données manquantes : ALAT de Janvier et de Février.

Les valeurs des paramètres biologiques de la FNS, hémoglobine et plaquettes, sont basses au mois de mars 2015. Concernant les ALAT, deux valeurs sont manquantes et ce en raison du manque de réactifs. Une glycémie basse de 0.65 est observée au mois de février 2015. Les valeurs d'urée sont basses et ce à partir du mois de janvier 2015.

Infirmier de L'hôpital du jour :

Tableau 20 : Résultats du suivi biologique de l'infirmier S

Mois	Hémoglobine (g/dl)	Globules blancs (10 ³ /µl)	Plaquettes (10 ³ /µl)	ASAT (U/L)	ALAT (U/L)	Glycémie (g/L)	Urée (g/L)	Créatinine (mg/L)
Janvier	15,5	6,4	222	52	50	0,81	0,28	11,8
Février	14,5	6,08	205	41		0,84	0,32	9
Mars	14,9	6,30	185	50	72	0,91	0,38	9,9
Avril	15,7	7,40	196	54	125	0,84	0,33	8

Données manquantes : ALAT du mois de Février.

Pour cet infirmier, les résultats biologiques font ressortir des valeurs relativement normales, hormis les ALAT et les ASAT. En effet, nous observons des valeurs hautes pour ces deux paramètres et qui vont de 41 à 54 pour les ASAT et de 50 à 125 pour les ALAT.

3.3.3. Graphes

L'évolution des paramètres biologiques est représentée dans les graphes ci-dessous :

1) Hémoglobine :

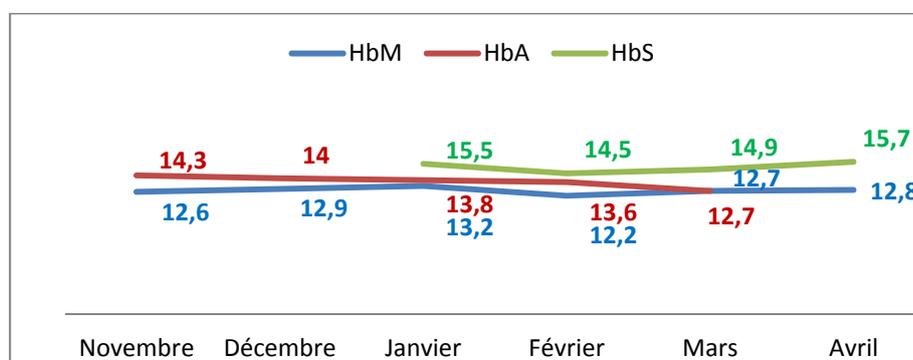


Figure 52 : Variation de l'hémoglobine des préparateurs M, A et S

L'hémoglobine de l'infirmière M est relativement stable passant de 12.2 à 13.2 tandis que celle de l'infirmière A commence à baisser après le mois de février 2015 passant de 14.3 à 12.7.

Pour l'infirmier S, les valeurs varient de 14.5 à 15.7 avec une augmentation après le mois de mars 2015.

2) Globules blancs :

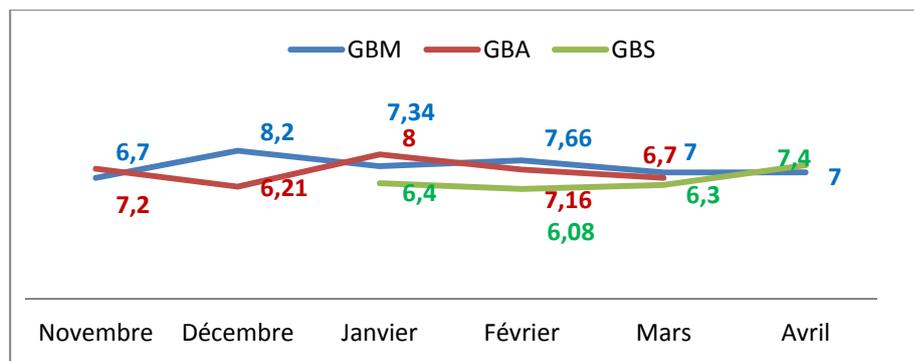


Figure 53 : Variation des globules blancs des préparateurs M, A et S

Le nombre de globules blancs fluctue chez l'infirmière M entre le mois de novembre 2014 et janvier 2015 en passant de 6.7 à 8.2. Tandis que pour l'infirmière A, les variations sont sur toute la période allant de novembre 2014 à mars 2015 en passant de la valeur 6.21 à 8.

Pour l'infirmier S, de l'hôpital de jour, ses valeurs sont en augmentation de janvier à avril pour passer de valeurs avoisinant 6.3 à 7.4.

3) Plaquettes :

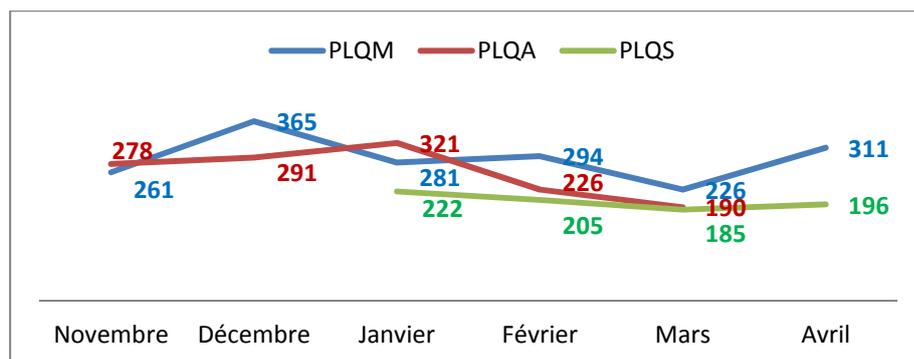


Figure 54 : Variation des plaquettes des préparateurs M, A et S

La valeur des plaquettes fluctue de manière importante chez l'infirmière M tandis qu'elle est en diminution depuis Janvier chez l'infirmière A et plutôt stable pour l'infirmier S.

4) ASAT :

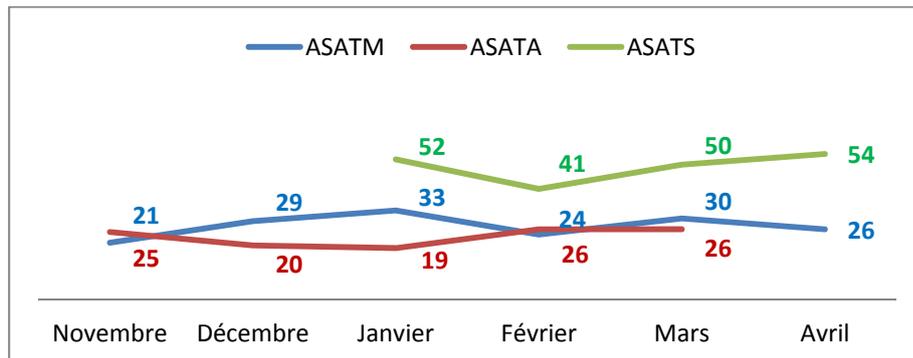


Figure 55 : Variation des ASAT des préparateurs M, A et S

Les valeurs des ASAT chez les trois infirmiers sont relativement constantes. Pour les infirmières M et A les valeurs sont plus basses que celles de l'infirmier S. Ce dernier a des valeurs variant de 41 à 54 et pour les autres infirmières de 19 à 33.

5) ALAT :

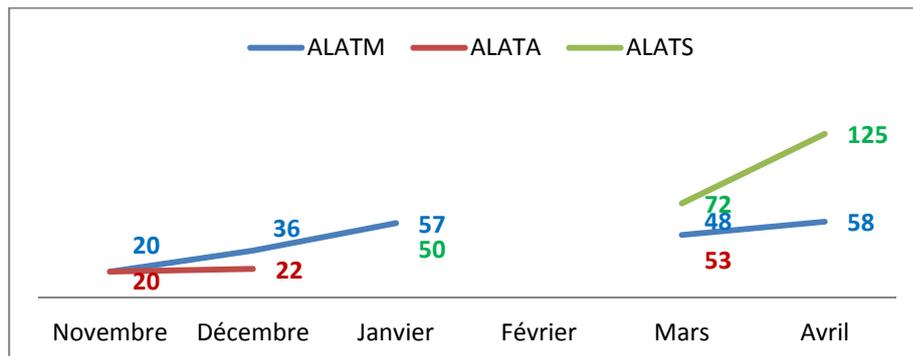


Figure 56 : Variation des ALAT des préparateurs M, A et S

Durant toute la période de collecte des données, il a y eu un manque de données pour les ALAT des 3 infirmiers et ce pour des raisons de manque de réactifs.

Pour les infirmières M et A, une variation de valeurs allant de 20 à plus de 58 sont observées durant la période de l'étude. Alors que pour l'infirmière S, nous n'avons pu établir que deux dosages qui montrent une augmentation des ALAT de 72 à 125 de mars à avril 2015.

6) Urée :

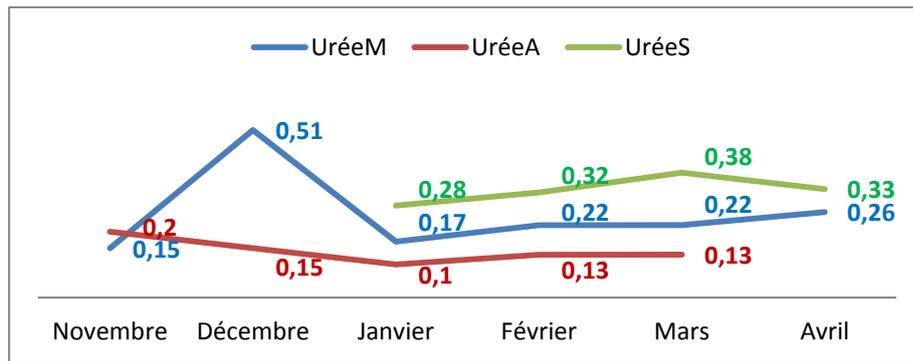


Figure 57 : Variation de l'urée des préparateurs M, A et S

Les valeurs de l'urée des 3 infirmiers sont relativement stables passant de 0.1 à 0.2 pour le A, de 0.28 à 0.38 pour le S et pour M, de 0.15 à 0.26 avec un pic à 0.51 au mois de décembre 2014.

7) Créatinine :

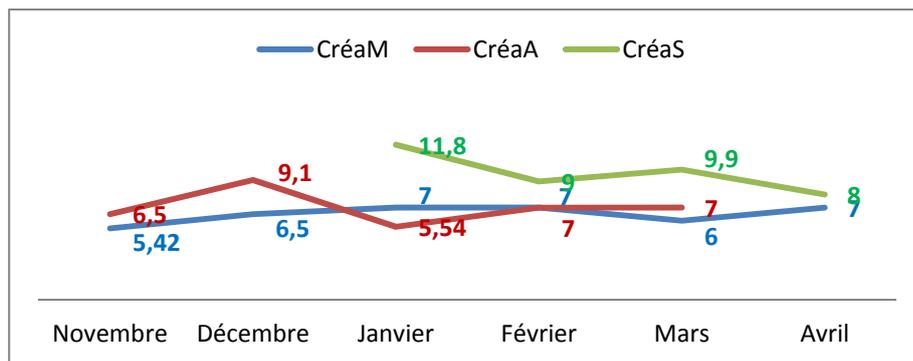


Figure 58 : Variation de la créatinine des préparateurs M, A et S

Les valeurs de la créatininémie de l'infirmier S, 8 à 11.8, sont plus élevées que celles des deux infirmières M et A. Pour l'infirmière M, les valeurs varient de 6.5 à 7 et pour l'infirmière A, de 5.54 à 9.1.

8) Glycémie :

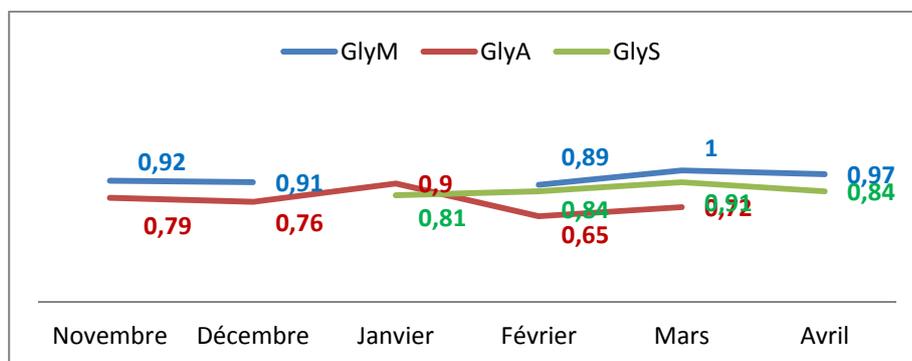


Figure 59 : Variation de la glycémie des préparateurs M, A et S

La glycémie est relativement stable chez les 3 infirmiers avec des valeurs allant de 0.65 à 1 g/L. la valeur de 0.65 g/L observée chez l'infirmière A est exceptionnelle, elle pourrait s'expliquer par une absence de diner la veille au soir. Toutes les autres valeurs sont normales.

3.3.4. Tableau descriptif :

Tableau 21 : Description de l'échantillon étudié et des résultats des bilans biologiques

P B	Personnel	N	Moyenne	P B	Personnel	N	Moyenne
GB	M	6	7,32 ± 0,22	ALAT	M	5	43,80 ± 7,14
	A	5	7,05 ± 0,30		A	3	31,67 ± 10,68
	S	4	6,55 ± 0,29		S	3	82,33 ± 22,26
	Total	15	7,02 ± 0,16		Total	11	51,00 ± 9,05
HB	M	6	12,73 ± 0,14	Urée	M	6	0,26 ± 0,05
	A	5	13,68 ± 0,27		A	5	0,14 ± 0,02
	S	4	15,15 ± 0,28		S	4	0,33 ± 0,02
	Total	15	13,69 ± 0,28		Total	15	0,24 ± 0,03
Plaquettes	M	6	289,67 ± 19,23	Créatinine	M	6	6,49 ± 0,27
	A	5	261,20 ± 23,51		A	5	7,03 ± 0,58
	S	4	202,00 ± 7,82		S	4	9,68 ± 0,81
	Total	15	256,80 ± 14,05		Total	15	7,52 ± 0,45
Glycémie	M	5	0,94 ± 0,02				
	A	5	0,76 ± 0,04				
	S	4	0,85 ± 0,02				
	Total	14	0,85 ± 0,03				

PB : paramètre biologique

3.3.5 Test de Fisher :

Tableau 22 : Résultat du test de Fisher sur l'étude biologique

Paramètres Comparaison biologiques		Somme des carrés	Ddl	Moyenne des carrés	F	Signification	
GB	Inter-groupes	1,436	2	,718	2,017	,176	NS
	Intra-groupes	4,273	12	,356			
	Total	5,709	14				
HB	Inter-groupes	14,018	2	7,009	28,693	,000	S
	Intra-groupes	2,931	12	,244			
	Total	16,949	14				
PLQ	Inter-groupes	18590,267	2	9295,133	4,873	,028	S
	Intra-groupes	22888,133	12	1907,344			
	Total	41478,400	14				
ASAT	Inter-groupes	1716,550	2	858,275	42,845	,000	S
	Intra-groupes	240,383	12	20,032			
	Total	1956,933	14				
ALAT	Inter-groupes	4325,867	2	2162,933	3,699	,073	NS
	Intra-groupes	4678,133	8	584,767			
	Total	9004,000	10				
Glycémie	Inter-groupes	,076	2	,038	8,709	,005	S
	Intra-groupes	,048	11	,004			
	Total	,123	13				
UREE	Inter-groupes	,080	2	,040	4,973	,027	S
	Intra-groupes	,096	12	,008			
	Total	,176	14				
Créatinine	Inter-groupes	26,193	2	13,096	9,365	,004	S
	Intra-groupes	16,781	12	1,398			
	Total	42,973	14				

NS (non significatif) quand $p > 0,05$ / S (il y a une différence significative) $p < 0,05$

Selon le test de Fisher, il y a une différence significative de la moyenne entre les infirmiers pour les paramètres biologiques suivants : hémoglobine, plaquettes, ASAT, glycémie, urée et créatinine.

CHAPITRE

4

DISCUSSION

4.1 ETUDE ECONOMIQUE

Les pertes financières observées lors des préparations de chimiothérapie anticancéreuse ont été de l'ordre de **3.057.662,73 DA** soit plus de **6.000.000,00 DA** par an. Ce cout correspond à une valeur de 4,7% du budget global alloué aux médicaments anticancéreux pour le service d'hématologie clinique.

Ces pertes énormes sont dues essentiellement au mode de préparation des chimiothérapies. Ce modèle ne répondant plus aux besoins actuels des grands CHU comme celui de Tlemcen. Par ailleurs, le cout très élevé des nouvelles thérapies ciblées nous pousse à revoir notre modèle. Plusieurs études ont montrées que l'on pouvait économiser jusqu'à 46,7% de ces pertes [11,12, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48].

Le cout d'une installation d'une UCRC préparant 2500 cures de chimiothérapie anticancéreuse avoisine les 900.000 (euros) € et celle préparant 5000 préparations par an avoisine 1.5 millions (euros) € [25]. Cet investissement pourra être amorti en moins de 2,5 ans avec les économies faites si cette UCRC est mise en place au CHU de Tlemcen.

Une UCRC permettrait de garder ces produits dans de bonnes conditions de stockage et d'identification avec des risques de contamination de produit très faibles voire nulles.

Un exemple de Bortezomib, (Velcade[®]) qui peut rester stable dans une limite de 28 à 42 jours à +4°C (2.5 mg/ml, dans du sérum salé à 9‰) à partir du moment où il a été reconstitué dans une UCRC répondant aux normes de sécurité pour les patients [49].

Un second exemple, celui du Rituximab, (MAbThera[®]) dont la limite de stabilité est de 180 jours à +4°C (concentré à 1mg/ml, dans du sérum salé à 9‰) [49].

A eux deux, ces médicaments représentent une perte qui avoisine 98% de la valeur estimée des pertes du service soit **2.950.416,39 DA**.

Malheureusement, malgré ce constat, nous ne pouvons pas nous permettre de gérer les restes de ces 2 médicaments car leur innocuité et leur stérilité ne pouvaient pas être assurées.

En effet, il y a eu auparavant, avant notre arrivée, des correctifs apportés par l'équipe médicale et ce en regroupant les patients recevant ces 2 produits, le même jour afin de récupérer le reste des flacons.

4.2 ETUDE MICROBIOLOGIQUE

Les microorganismes retrouvés au niveau du lieu de préparation des cures des chimiothérapies ainsi qu'au niveau du champ de préparation sont inquiétants.

En effet, des germes comme Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Aspergillus niger sont à l'origine de plusieurs infections nosocomiales. Les patients du service d'hématologie clinique sont souvent immunodéprimés soit par leurs pathologies, soit par les traitements qu'ils reçoivent. Ces patients peuvent mourir, suite à ces infections.

C'est la raison pour laquelle l'équipe médicale ne veut pas prendre ces risques pour leurs patients.

Certains germes retrouvés peuvent contaminer les préparations de cytotoxiques en milieu hospitalier. Selon Khalili, Sheikhalayi, et al, les flacons de médicaments peuvent être contaminés par plusieurs bactéries dont *Pseudomonas aeruginosa* [34] et les espèces d'*Aspergillus* peuvent être isolées dans l'air, dans le dépôt de poussière et sur les surfaces [35].

Pour assurer la stérilité de ces préparations, deux facteurs sont essentiels selon plusieurs études, la propreté de l'environnement de travail et la compétence des manipulateurs [33,34, 36].

Selon les résultats d'une autre étude menée par Austin et Elia [26], les préparateurs en pharmacie contaminent moins leurs préparations comparés aux infirmiers [0,0 % contre 6,9%]. C'est ce qui nous pousse à dire qu'une formation spécifique doit être prodiguée aux manipulateurs du service d'hématologie clinique, vu que l'homme est la source la plus probable des contaminations [36], des procédures d'asepsie de préparation de chimiothérapie doivent être mises en place très vite. C'est ce qui permettra de réduire ces risques de contamination de manière significative [31].

Pour ce qui est des bactéries, le personnel de la salle de soins a eu plus de germes identifiés que ceux de l'hôpital du jour.

De la même manière, il y a eu beaucoup plus de champignons chez le personnel de la salle de soins que l'hôpital du jour.

Aussi, l'environnement de la salle de soins est beaucoup plus infecté en champignons et en bactéries que celui de l'hôpital du jour.

Ce constat doit être validé avec une méthodologie beaucoup plus rigoureuse afin de déterminer les raisons de cette différence.

La mise en place d'une UCRC a ce deuxième objectif, de réduire ce risque de contamination.

4.3 ETUDE BIOLOGIQUE

Vu le nombre très restreint de mon échantillon en personnel infirmier, l'analyse statistique n'a pu être établie que sur les variations intragroupes et intergroupes. On ne peut pas statistiquement dire que les valeurs des paramètres biologiques sont élevées ou pas. On s'est contenté uniquement d'avoir un aperçu sur le comportement des valeurs biologiques du personnel. C'est une appréciation de la variabilité de ces paramètres entre les 3 infirmiers.

FNS

Selon les graphes et les tableaux réalisés, les valeurs des paramètres (globules blancs, hémoglobine et plaquettes) fluctuent mais restent généralement dans les normes. On remarque quand même une diminution de l'hémoglobine chez l'infirmière A que l'on pourrait expliquer par sa grossesse, qui a débuté en janvier 2015. En effet, chez la femme enceinte, le taux d'hémoglobine diminue de 1 point. Une baisse des plaquettes a été observée chez cette même infirmière, ce qui pourrait être due à la variabilité interlaboratoire et éventuellement à sa grossesse.

Nos résultats vont dans le même sens que l'étude menée au CHU de Sidi-Bel-Abbès en 2004 [13] ainsi que celle menée au CHU de Tlemcen en 2005 [14], qui n'ont révélé aucune anomalie à propos de la formule de numération sanguine. Alors qu'une variation de la FNS a été décrite par Kiron, S. S, et Saritha [7].

C'est la raison pour laquelle nous proposons de refaire ces évaluations avec beaucoup plus de personnel et un groupe d'infirmiers témoin qui ne manipulent pas la chimiothérapie anticancéreuse.

Glycémie

La glycémie était généralement dans les normes pour les 3 infirmiers.

Transaminases

Excepté les 2 premiers mois de l'étude, les valeurs des transaminases, plus précisément ALAT, étaient augmentées chez l'infirmière M. La prise médicamenteuse de la Loratadine pourrait être à l'origine de cette augmentation.

Par contre, chez l'infirmier S, les valeurs des transaminases étaient élevées. Cet infirmier, prenant des doses thérapeutiques normales de paracétamol n'explique pas cette augmentation continue de ses paramètres hépatiques. Ce qui nous pousse à penser à une éventuelle atteinte hépatique. Nous lui avons conseillé, avec la validation d'un médecin de faire une sérologie ainsi qu'une bilirubinémie.

Cette sérologie nous permettra de détecter une éventuelle présence d'hépatite B, du fait que cet infirmier effectue très souvent des transfusions sanguines aux patients du service. Ces transfusions sont souvent source de contamination pour le personnel.

Une autre hypothèse est liée au fait que l'infirmier S, travaillant dans l'hôpital du jour est exposé à la chimiothérapie de manière beaucoup plus importante que les infirmiers travaillant dans la salle de soins. En effet, l'hôpital du jour prépare environ 75% des cures de chimiothérapie destinées aux patients du service d'hématologie.

Ces résultats, liés aux transaminases, abondent dans le même sens que l'étude de Sotaniemi, en 1983. Son équipe a, en effet, rapporté une augmentation des enzymes, ALAT et ASAT, chez plusieurs infirmières [16], traduisant des altérations hépatiques [22]. Cependant,

les 2 études menées en Algérie, ayant été citées précédemment, n'ont trouvé aucune anomalie à ce niveau [13, 14].

De même que pour la FNS, une étude plus poussée doit être entreprise pour confirmer ou infirmer ce constat.

Créatinine :

La créatinine était généralement dans les normes chez les 3 infirmiers. Par contre l'urée a commencé à baisser chez une infirmière de la salle de soins à partir de Janvier, mais ceci pourrait être dû à sa grossesse. Ces résultats négatifs pourraient rejoindre ceux des 2 études algériennes qui n'ont trouvé aucune anomalie à propos du bilan rénal [13, 14].

Analyse statistique des paramètres biologiques :

Le test statistique de Fisher a montré une différence significative de la moyenne entre les infirmiers pour les paramètres biologiques suivants : hémoglobine, plaquettes, ASAT, glycémie, urée et créatinine. Cependant cette différence ne peut être imputée à l'exposition aux agents cytotoxiques vu la taille réduite de l'échantillon et l'absence du groupe des témoins.

En effet, il aurait fallu, avoir des infirmiers ou des ATS qui n'ont jamais été en contact avec la chimiothérapie anticancéreuse. Cela nous aurait permis de conclure avec un échantillon beaucoup plus important, à une variabilité ou pas de ces paramètres.

LIMITES DE L'ETUDE

Notre travail consistait à mettre en exergue les problèmes liés au mode de préparation des chimiothérapies anticancéreuses. Plusieurs facteurs ont limité notre étude :

Etude économique :

- 1- L'implication du personnel. Ces derniers ne nous gardaient pas systématiquement les produits restants
- 2- Les jours d'absence (15 jours environ). Ils ne sont pas comptabilisés dans notre étude.

Ces 2 facteurs ont eu pour conséquence une sous-estimation de la valeur des pertes.

Etude biologique :

- 1- Instabilité des infirmiers :

Tout au long de notre étude, certains infirmiers changeaient de service. Des fois, ils refusaient de se faire prélever. C'est ce qui a réduit le nombre de valeurs.

- 2- Rupture de réactifs d'analyse biologique engendrant des valeurs manquantes dans les résultats,
- 3- Les infirmiers n'ont pas tous été suivis durant les 6 mois d'étude en raison des prises de congé.

Ces facteurs, indépendant de notre volonté et de notre méthodologie ont eu pour conséquence de limiter nos interprétations statistiques de ces paramètres biologiques.

CONCLUSION

Selon les éléments financiers, microbiologiques et biologiques trouvés dans notre étude, il est impératif de mettre, en place en extrême urgence, un nouveau modèle de préparation de chimiothérapie anticancéreuse.

Cela doit être inscrit dans les projets d'optimisation des soins au sein du CHU.

Concernant la réduction des pertes financières, une UCRC dans un CHU, comme celui de Tlemcen, est rapidement rentabilisée. On pourrait imaginer une activité lucrative de cette unité à l'instar de ce qui se fait avec la vente des poches de sang ou autre dérivés sanguins.

En effet, les cliniques privées n'ayant pas ce genre de structure et encore moins, les compétences nécessaires, le CHU pourrait être le garant de ce genre de préparation de chimiothérapie, exempt de risque de contamination et avec un cout juste.

Pour ce qui est des contaminations retrouvées dans l'environnement ainsi que sur le personnel, un pharmacien doit être dédié à cette activité en collaboration avec un préparateur bien formé et qui ne fait que ça.

Cette UCRC est en conclusion, une solution « miracle » qui permettra de ramener les pertes financières ainsi que les risques sur la santé humaine à un niveau très faible.

RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES

a. A court terme :

- 1- Installation d'un espace unique dédié à toutes les préparations de chimiothérapie du service
- 2- Mettre 2 personnes à temps plein dans cet espace et qui ne feront que des préparations sans avoir à être dérangé par les patients (1 pharmacien et 1 préparateur),
- 3- Former les personnes dédiées à la préparation en respectant au maximum les règles élémentaires d'asepsie :
 - Interdiction de porter des bijoux et de mettre des produits de cosmétique,
 - Lavage des mains selon les règles d'asepsie,
 - Port de charlotte, masque, surblouse, surchaussure et gants stériles,
 - Désinfection des accessoires, des récipients, du matériel ou tout article nécessaire, lors de la préparation,
 - Limitation de l'accès à la salle de préparation qui est réservée uniquement aux préparateurs,
 - Interdiction de manger et de boire dans la salle de préparation.
- 4- Contrôle et validation de la préparation par le pharmacien.

b. A moyen terme :

- Mettre en place une UCRC.

Notre perspective est de pouvoir participer à cette nouvelle mise en place des UCRC et de comparer nos résultats avec celles de la nouvelle installation.

REFERENCES

1. <http://www.chu-lyon.fr/web/1906>
2. Hemminki, K, Kyyronen, P, & Lindbohm, M. L. (1985). Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *Journal of epidemiology and community health*, 39(2), 141-147.
3. Cahier des charges des Unités Centralisées en Pharmacie pour la préparation des agents anticancéreux dans les sites du réseau, 2009
4. Recommandations pour la manipulation des médicaments cytotoxiques - CCLIN SO - version n°1 juillet 2002
5. Cabelguenne, D., Pivot-Dumarest, C., & Vermeulen, E. (1999). Impact of centralization of cytotoxic drug preparations, *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 5 (2), 87–102.
6. Patrick B (Patrick BERCHE, 1988), Jean-Louis GAILLARD, Michel SIMONET, *Les hémopathies et les cancers*, Bactériologie (bactéries des infections humaines), Flammarion, France, 1988, pp 59-61.
7. Kiron, S. S., & Saritha, M (2009). Hazards of cytotoxic drugs. *Hygeia*, 1(1).
8. HOPPE-Tichy, T. (2009). Current challenges in European oncology pharmacy practice. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*
9. Kruse, R. H., Puckett, W.H., & Richardson, J. H. (1991). Biological safety cabinetry, *Clinical Microbiology Reviews*, 4(2), 207.
10. Alert, N. I. O. S. H. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. US Department of Health and Human Services. Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication, (2004-165), 3.
11. Rohrbach, P., Collinot, J. P., Arth, A., & Dehove, M (2000). Reconstitution centralisée des cytotoxiques en isolateur : Incidence économique, John Libbey EUROTTEXT Volume 18, numéro 4, Décembre 1999, 273-6.
12. C. LEGATI¹, S. LIMATI^{1*}, J. COUTET¹, F. D'ATTOMA², M. JACQUET¹, M.-C. WORONOFF-LEMSI¹, Impact économique de la préparation centralisée des médicaments anticancéreux, John Libbey EUROTTEXT, volume 22, numéro 4, octobre-novembre-décembre 2003, 181-5.
13. Boughattas, A. B., Bouraoui, S., Debbabi, F., El Ghazel, H., Saad, A., & Mrizak, N. (2010, September). Évaluation du risque génotoxique chez les infirmiers manipulant les cytostatiques. In *Annales de Biologie Clinique* (Vol. 68, No. 5, pp. 545-553).

- 14.** MEZIANE Z. ; MADJDOUB N. ; SEKKAL S. ; TALEB A, Exposition du personnel soignant du CHU de Tlemcen aux cytostatiques, *Le Journal de la Médecine du Travail, Bulletin Officiel de la Société Algérienne de la Médecine du Travail*, N°15- Nouvelle série, Annaba, Février 2010, 40-43.
- 15.** TOUROUDE, P. et GOSSO, F. Centralisation des préparations de cytostatiques. La technologie des isolateurs. *RBM-News*, 1999, vol. 21, no 4, p. 76-83.
- 16.** FILLON, Amélie. Approche méthodologique pour l'évaluation de la chimio-contamination au sein d'une unité de préparation centralisée de médicaments anticancéreux. 2009. Thèse de doctorat.
- 17.** Jost, M., Rüegger, M., Liechti, B., & Gutzwiller, A. (2004). Sécurité dans l'emploi des cytostatiques. *SUVA-Caisse nationale suisse d'assurance en cas d'accidents*, Lucerne.
- 18.** BOULEY, M. LA RECONSTITUTION DES ANTICANCEREUX A L'HOPITAL: DEMARCHE QUALITE ET INSPECTION.
- 19.** Le Garlantezec, P., Rizzo-Padoin, N., Lamand, V., Aupée, O., Broto, H., & Alméras, D. (2011). Manipulation des médicaments anticancéreux à l'hôpital: le point sur l'exposition et sur les mesures de prévention. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, 72(1), 24-35.
- 20.** A-L. Lepetit, A. Cournede, A-C. Danton, H. Carpenet, A. Lagarde. Circuit des chimiothérapies : Mise en place d'une information des patients au CHU de Limoges
- 21.** Les moisissures d'intérêt médical *Cahier de formation*, (Série no 25), Avril 2002 ISBN : 1293-2892
- 22.** International Society of oncology Pharmacy Practicioners Standards Committee. (2007). ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. *Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, 13, 1.
- 23.** SAFETY, M., CABINETS, C., & CABINETS, S. (2003). Postes de sécurité microbiologique Postes de sécurité cytotoxique. *Cahiers de notes documentaires-Hygiène et sécurité du travail-N*, 193(4e).
- 24.** Jost, M., Rüegger, M., Liechti, B., & Gutzwiller, A. (2004). Sécurité dans l'emploi des cytostatiques. *SUVA-Caisse nationale suisse d'assurance en cas d'accidents*, Lucerne.
- 25.** Linossier, j.-l. P. (2014). Le controle des preparations d'anticancereux. Centre hospitalier victor dupouy argenteuil .
- 26.** Austin, P., & Elia, M. (2013). Improved aseptic technique can reduce variable contamination rates of ward-prepared parenteral doses. *Journal of Hospital Infection*, 83(2), 160-163.

27. Agence Française de sécurité Sanitaire des Produits de Santé. (2007). *Bonnes pratiques de préparation*. AFSSAPS.
28. PREPARATION DE LA CHIMIOThERAPIE PAR L'INFIMIER : MANIPULATION ET ADMINISTRATION SIMPLE, S. Sibachir, F. Rezzouk, A. Aoufi, D. Mouloud, M. Ramaoun, H. Ahmidatou, C. Kerar, S. Nekkhal et M. Belhani, 1 ère journée de l'infirmier en oncohématologie 24 – 26 Avril 2014, Alger.
29. W. LAOUACHRA, N. LAOUAR, A. BELACEL, F. BRANEKI, M. OUKKAL, M. MARTY, 1^{ier} congrès national d'Oncologie Médicale, 02 Avril 2011.
30. Castella, I. (2011). *Evaluation du niveau d'asepsie lors de la reconstitution et de la préparation de médicaments injectables en unité de soins* (Doctoral dissertation, University of Geneva).
31. Hecq, J. D. (2011, January). Centralized intravenous additive services (CIVAS): the state of the art in 2010. In *Annales Pharmaceutiques Françaises* (Vol. 69, No. 1, pp. 30-37). Elsevier Masson.
32. Fasola, G., Aita, M., Marini, L., Follador, A., Tosolini, M., Mattioni, L., ... & Aprile, G. (2008). Drug waste minimisation and cost-containment in Medical Oncology: Two-year results of a feasibility study. *BMC health services research*, 8(1), 70.
33. Stucki, C., Sautter, A. M., Favet, J., & Bonnabry, P. (2009). Microbial contamination of syringes during preparation: the direct influence of environmental cleanliness and risk manipulations on end-product quality. *Am J Health Syst Pharm*, 66(22), 2032-6.
34. Khalili, H., Sheikhabayi, M., Samadi, N., Jamalifar, H., Dalili, D., & Samadi, N. (2013). Bacterial contamination of single-and multiple-dose vials after multiple use and intravenous admixtures in three different hospitals in iran. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 12(1), 205.
35. Anaissie, E. (1992). Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: experience at a cancer center and review. *Clinical infectious diseases*, 14(Supplement 1), S43-S53.
36. Trissel, L. A., Gentempo, J. A., Saenz, L. M., Woodard, M. Y., & Angeles, C. H. (2007). Effect of two work practice changes on the microbial contamination rates of pharmacy-compounded sterile preparations. *American journal of health-system pharmacy*, 64(8), 837-841.
37. Myers, C. E. (2013). History of sterile compounding in US hospitals: Learning from the tragic lessons of the past. *Am J Health Syst Pharm*, 70(16), 1414-1427.
38. Lanotte, P., Mereghetti, L., & Quentin, R. (2007). Démarche de l'examen bactériologique. Denis F, Ploy MC, Martin C, Bingen E, Quentin R. Bactériologie médicale-Techniques usuelles, Editions Elsevier Masson, Paris.

39. Pelus, E., Dellanegra, M., Charley, D., Magnin, N., Petit, N., & Meylan, I. (1998). Unité de préparation centralisée des cytotoxiques: de la mise en place à l'assurance-qualité. *Journal de Pharmacie Clinique*, 17(2), 97-102.
40. Favier, M., Fliche, E., & Bressolle, F. (1996). Economic benefit of a centralized reconstitution unit of cytotoxic drugs in isolator. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2(3), 182-185.
41. 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
42. Kinoo J, Becker A. Incidence économique des préparations de cytostatiques. *Pharm Hosp Fr* 1993 ; 103 : 5-14
43. 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
44. 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* 1996 ; 15 : 12-4
45. 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
46. Gravière MA. *Comparaison économique et qualitative des différents modes de reconstitution des anticancéreux injectables à l'hôpital Tenon*. Thèse de pharmacie. Paris : Université de Paris-V, 1991
47. Philip V, Saux MC. Bilan d'une année d'expérience d'une unité de reconstitution des médicaments anticancéreux. *Tech Hosp* 1992 ; 9 : 55-60.
48. Oulieu S, Leibenguth P, Demaison G, Camus G, Vaylet F, Samson T, Faudon R. Unité de reconstitution des médicaments anticancéreux en isolateur à l'HIA Percy : mise en place et premier bilan après cinq mois de fonctionnement. *Med Arm* 1997 ; 25 : 449-57.
49. Stabilis.org

Résumé

Les chimiothérapies anticancéreuses, utilisées par les services d'hématologie clinique et d'oncologie, représentent plus de 60% des dépenses en produits pharmaceutiques d'un CHU.

Il nous a paru important de nous pencher sur le mode de préparation de ces médicaments, en évaluant les économies que l'on pourrait faire, ainsi que les risques qu'encourent les préparateurs et les patients suite à ces manipulations.

Le service d'hématologie clinique réalise un peu plus de 2500 préparations de chimiothérapie par an. Notre travail qui a duré six mois dans ce même service a permis d'estimer les pertes financières et par la même occasion d'évaluer les risques liés au modèle actuel de préparation de la chimiothérapie.

En effet, ces pertes financières ont été estimées à 4,7% du budget annuel global de consommation en médicaments anticancéreux soit 3.057.662,73 DA sur 6 mois.

Par ailleurs, des identifications de microorganismes, tel que Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa et plusieurs espèces d'Aspergillus, ont été décelés au niveau des espaces de préparation de ces chimiothérapies, ainsi que sur les préparateurs. Ces germes peuvent contaminer les préparations destinées à des patients souvent immunodéprimés et fragilisés par leurs hémopathies malignes ou par les traitements qu'ils reçoivent. Dans certains cas, ces risques de contamination peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Pour ce qui est du suivi des paramètres biologiques des préparateurs, des variations significatives ont été observées mais sans imputabilité certaine au mode de préparation.

Mots clés : chimiothérapie anticancéreuse, unité centralisée de reconstitution de chimiothérapie, médicaments anticancéreux, économie, préparateurs, pertes financières, risques de contamination, risques professionnels, hémopathies malignes

Abstract :

Antineoplastic chemotherapies, used by clinical hematology and oncology services, account for more than 60% of expenditure on pharmaceutical products in a university hospital.

It appeared important to us to consider the mode of preparation of these drugs, and how much money could be saved, beside the risks that the manipulators and the patients incur following the handling of these products.

The clinical hematology service makes a little more than 2500 chemotherapy preparations per year. This work, which was carried out in this same service for a period of six months, made it possible to estimate the financial loss, and in the same way, to evaluate the risks related to the current model of chemotherapy preparation.

Indeed, the financial loss was estimated at 4.7% of the global yearly budget of consumption in anticancer drugs, that is 3 057 662.73 DA, over a period of six months.

In addition, the identification of microorganisms, such as Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa and several other Aspergillus species were detected in chemotherapy preparation areas, as well as on manipulators. These germs can contaminate the preparations intended for patients who are often immunodepressed and weakened by their malignant blood diseases or by the treatment they receive. Sometimes, these contamination risks may compromise the patient's vital prognosis.

As for the monitoring the biological parameters of the manipulators, significant variations were observed but without confirmed imputability of the mode of preparation.

Keywords : Antineoplastic chemotherapy, centralized reconstitution unit of chemotherapy, anticancer drugs, economy, manipulators, financial loss, contamination risks, occupational risks, hematologic malignancies.

المخلص

أدوية المعالجة الكيماوية للسرطان، المستعملة في مصلحة أمراض الدم والأورام تفوق 60 ٪ من المصاريف التي ينفقها المركز الصحي الجامعي في الأدوية.

فبدا لنا من المهم أن نكب النظر على كيفية تحضير هذه الأدوية مع تقييم الاقتصاد الذي يمكن توفيره من جهة والأخطار المنتجة من العقاقير من جراء التقلبات التي يتعرض لها المرضى والمحضرون من جهة أخرى.

تقوم مصلحة أمراض الدم بتحضير أكثر من 2500 معالجة كيماوية في السنة.

خلال 6 أشهر التي مكنتها في نفس المصلحة، قمنا بدراسات دقيقة التي تمثلت

- في تقييم الخسائر المستنتجة من كيفية تحضير هذه الأدوية. فقدرت ب 3.057.662,73 دج ما يناسب 4,7 ٪ من الميزانية الإجمالية السنوية
- وفي البحث عن الجراثيم، فوجدنا: أشريشيا كولي، سطا فيلكوكوس أوريوس، بسود مناس اريوجنوزا و عدة أنواع من أسبرجلوس وهذا على مستوى الأمكنة التي تعد فيها أدوية المعالجة الكيماوية وعلى المحضرين أنفسهم. هذه الجراثيم يمكنها أن تلوث الأدوية الموجهة للمرضى، غالبا ما تكون مناعتهم ناقصة بسبب العلاج الذي يتلقوه أو بسبب المرض الدموي الخبيث المصابين به.

هذا النوع من الميكروبات قد يؤثر بالكثير على حالتهم الصحية ويعرض حياتهم للخطر مهددا تشخيصهم الحيوي.

أما فيما يخص المحضرين وتتبع معلماتهم البيولوجية، توجد هنالك تغيرات (ASAT, ALAT) لا يمكن أسنادها الي طريقة تحضير المعالجة الكيماوية.

الكلمات المفتاحية: المعالجة الكيماوية للسرطان، الوحدة المركزية لتحضير أدوية المعالجة الكيماوية، الأدوية المضادة للسرطان، الاقتصاد، المحضرون، الخسارة المالية، مخاطر التلوث، المخاطر المهنية، الأورام الدموية الخبيثة.