



Licence Es-Sciences et Techniques (LST)

Techniques d'Analyse et Contrôle Qualité

TACQ

PROJET DE FIN D'ETUDES

Suivi de l'assurance qualité dans l'unité de préparation des médicaments cytotoxiques

Présenté par :

◆ AGHELIAZ SOFIANE

Encadré par :

◆ Pr. ALAMI LEENA

◆ Pr. JAMAL ASSOUIK

Soutenu Le 15 Juin 2015 devant le jury composé de:

- Pr. JAMAL ASSOUIK

- Pr. MOHAMMED CHAOUQI

- Pr. MOHAMMED KHALIDE SKALLI

Stage effectué à : CHU de Fès

Année Universitaire 2014 / 2015

FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES FES

☒ B.P. 2202 – Route d'Imouzzer – FES

☒ Ligne Directe : 212 (0)5 35 61 16 86 – Standard : 212 (0)5 35 60 82 14

Site web : <http://www.fst-usmba.ac.ma>

Dédicace

A mes très chers parents

Dont leurs mérites, leur sacrifices, leurs qualités humaines m'ont permis de vivre ce jour : les mots me manquent pour exprimer toute la reconnaissance, la fierté et le profond amour que je porte pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon bien être, je vous annonce gratitude et respect. Que dieu vous préserve bonne santé et longue vie, merci d'être tout simplement mes très chers parents.

A mon petit frère

Toi qui est mon amie et mon frère, tu m'a beaucoup encourager et soutenu même avec un petit sourire, merci mon petit frère.

A mes amis

A tous ceux qui m'ont apporté aide et soutien aux moments propices,
Je vous dédie ce travail avec toute ma reconnaissance et mes Remerciements les plus chaleureux.

Remerciements

Au terme de ce travail, je tiens tout d'abord à remercier le directeur du centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès de m'avoir accueilli au sein de son établissement.

Je remercie vivement Mme ALAMI Leena chef de la pharmacie centrale pour sa gentillesse, son encadrement et ses importantes informations qui m'ont beaucoup aidé.

Je remercie le professeur ASSOUIK Jamal qui m'a encadré avec patience durant la réalisation de ce travail, ses conseils et ses encouragements m'ont été bien utiles, et m'ont permis d'effectuer ce stage dans des excellentes conditions.

Je tiens à exprimer mes remerciements et mes profondes gratitude à Monsieur Youssef HAFIDI chef de l'unité de préparation, pour l'aide précieuse qu'il m'a apportée durant la période du stage et pour le grand intérêt et le soutien à ce stage.

**J'exprime également ma gratitude aux membres du jury,
Monsieur MOHMMED CHAOUIQI et Monsieur MOHMMED KHALID SQALLI
qui m'ont honoré en acceptant de juger ce modeste travail.**

Que l'ensemble du personnel et des infirmiers qui a contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail, trouve ici l'expression de mes remerciements et de ma reconnaissance.

Enfin, je tiens à remercier l'ensemble du corps enseignant de la Filière Techniques d'analyse et contrôle de qualité.

TABLES DES MATIERES :

<i>INTRODUCTION</i>	1
chapitre i : généralités sur le centre hospitalier hasan ii.....	2
i. fiche d'identité de chu	2
ii. services de chu hassan ii.....	3
iii. organigramme de chu hassan ii	4
iv: la pharmacie centrale	4
chapitre ii : la démarche assurance qualité au sein de l'unité de chimiothérapie.....	5
introduction	5
i- principes généraux	5
ii- unité de chimiothérapie	6
1. locaux et équipements pour la préparation	6
2-1 / principes généraux	7
2-2. types d'équipements	7
3 – conception des locaux	8
3-1. critères de choix des matériaux	8
3.2. unités de reconstitution centralisée	8
iii / maintenance et qualification des équipements	10
iv. entretien	11
1-principes généraux	11
2. techniques d'entretien	11
3 . locaux	12
4 – équipements	13
iv / tenue de protection	13
vi / bonnes pratiques de manipulation	14
1 – documents de fabrication	14
2 – édition d'etiquettes	15
3. la validation pharmaceutique	16
3.1. définition	16
3.2. méthodes	16
4. oranisation de la preparation des medicament	20
4-1. règles générales	20
4.2 plan de travail	20

4.3. répartition du matériel	20
5 – techniques de reconstitution	20
5.1. conditionnement final	22
chapitre iii : gestion des risques et des déchets	23
i-Gestion des risques	23
1. conduite a tenir en cas de contact, projection ou pique	23
2 – recommandations concernant la tenue de protection	24
□ Lors de projection sur la tenue vestimentaire	24
□ Lors de contact avec les gants	24
3– contamination de l’environnement	24
II-Gestion de déchets	25
1 – DIFFERENTS TYPES DE DECHET	25
2 – FILIERES D'ELIMINATION	25
<i>Conclusion:</i>	26

INTRODUCTION

Dans les années 80, les chimiothérapies étaient préparées dans les unités de soin, au fur et à mesure de l'arrivée des patients dans les services cliniques.

Dans le même temps, une littérature de plus en plus abondante mettait en évidence une toxicité des produits de chimiothérapie envers le personnel soignant qui préparaient et administraient les traitements anticancéreux, amenant les acteurs du réseau de santé à revoir leurs pratiques.

Dès lors, le circuit des chimiothérapies a été réévalué, sécurisé et rationalisé par une production centralisée des chimiothérapies. Ce changement s'est traduit par une augmentation de la charge de travail des pharmacies d'hôpitaux et a incité les pharmaciens à réfléchir sur les points critiques à sécuriser dans le circuit de fabrication des chimiothérapies. Diverses actions d'assurance-qualité et de contrôle-qualité ont donc été instaurées afin de maîtriser les risques de défaillances d'origine humaines, logistiques et organisationnelles. Le circuit a été validé par l'ensemble des acteurs impliqués dans le traitement anticancéreux (médecins, infirmiers, pharmaciens et préparateurs) et a été consolidé par la mise en place d'une formation continue des préparateurs aux techniques de reconstitution, de préparation, de dilution et d'asepsie, de fiches de prescription, de production et d'administration standardisées et, pour certains établissements..

Dans ce rapport on va essayer de traiter les différentes étapes et procédures qui sont employées dans l'unité de chimiothérapie pour aboutir à un produit fini sain, stérile et exempt de toute choses indésirable.

Le plan de travail sera divisé en trois chapitres comme suit :

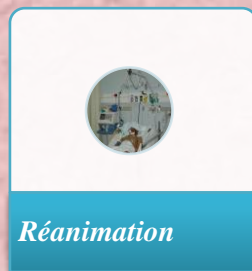
- Chapitre I : présentation du centre hospitalier Hassan II, en traitant son historique, son organigramme et l'ensemble de ses services.
- Chapitre II : suivi de l'ensemble des méthodes, des matériaux, des locaux, qui vont assurer la qualité du produit.
- Chapitre III : gestion des risques et déchets, en citant les différents risques et déchets existants et les méthodes de traitement.

Chapitre I : Généralités sur le centre hospitalier Hassan II

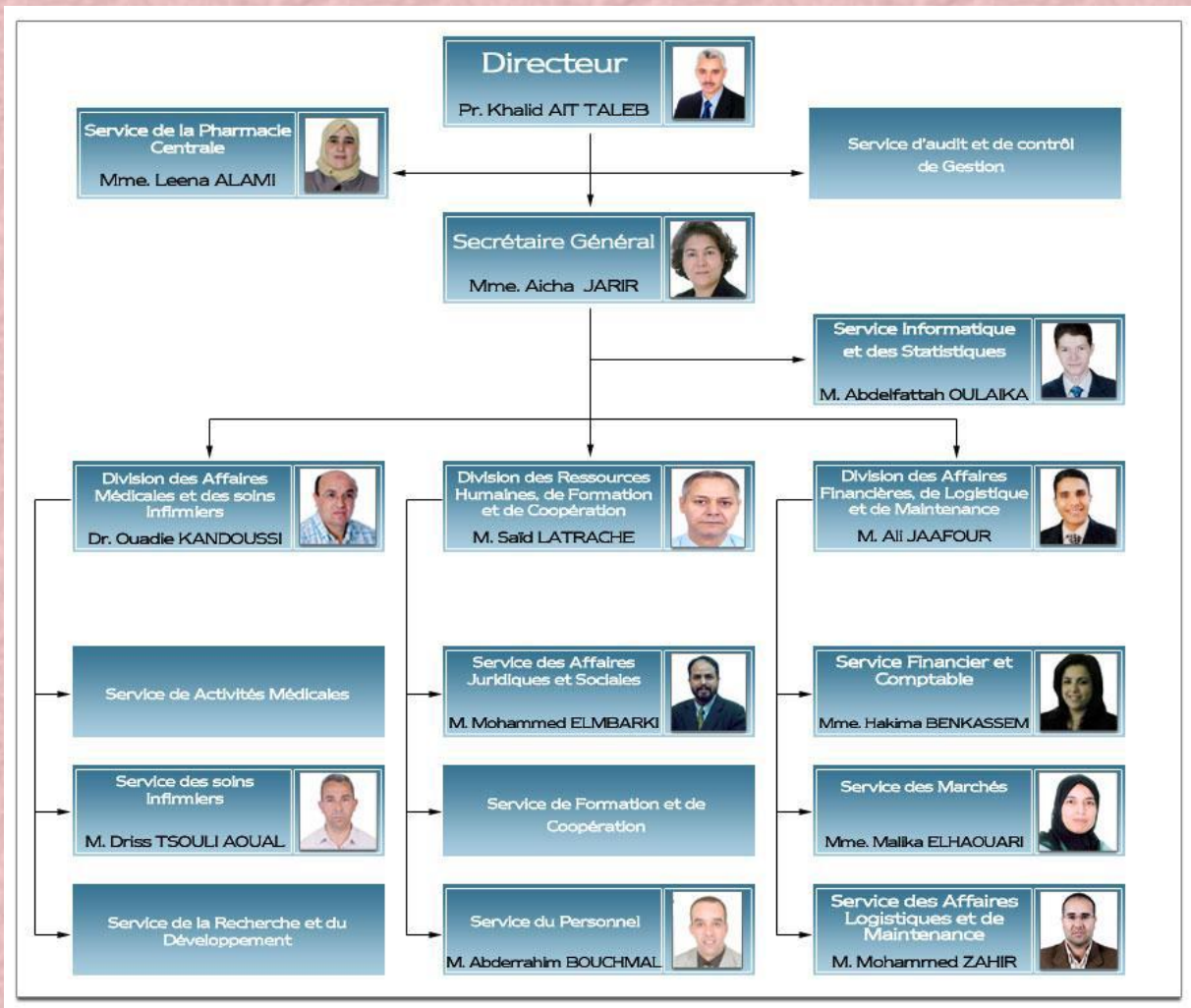
I. Fiche d'identité de CHU :

<u>Date de création</u>	30 Août 2001
<u>Date de mise en service</u>	05 Août 2002
<u>Statut</u>	Etablissement public doté de personnalité morale et d'autonomie financière
<u>Lieu d'implantation</u>	La Wilaya de Fès
<u>Les missions</u>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dispenser des soins médicaux; ■ Conduire des travaux de recherche médicale dans le strict respect de l'intégrité physique et morale et de la dignité des malades; ■ Participer à l'enseignement clinique universitaire et postuniversitaire médical et pharmaceutique ainsi qu'à la formation du personnel paramédical.
<u>Organisation</u>	Le Centre Hospitalier Hassan II de Fès est constitué d'une direction et des formations hospitalières
<u>Composition</u>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hôpital des Spécialités; ■ Hôpital Mère et Enfant; ■ Hôpital d'Oncologie et de Médecine Nucléaire; ■ Hôpital OMAR DRISSI; ■ Hôpital IBN AL HASSAN.
<u>Adresse</u>	CH Hassan II, route de Sidi Harazem, B.P 1835, Atlas. Fès - MAROC.
<u>Sources de financement</u>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Fond Saoudien pour le développement : (80%) : prêt à 2% sur 30 ans ■ Budget général de l'état : (20%).
<u>Budget</u>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 500 Millions de DH (1re tranche)

II. Services de CHU HASSAN II



III. Organigramme de CHU Hassan II



IV: La pharmacie centrale :

La pharmacie hospitalière est une branche de la pharmacie se pratiquant à l'hôpital ou dans une collectivité. À la différence de son collègue exerçant dans une officine en ville, le pharmacien hospitalier exerce au sein d'une pharmacie à usage intérieur, intégrée à l'hôpital.

La pratique de la pharmacie en établissement de santé a vécu, au cours de la dernière décennie, une véritable révolution. Le travail du pharmacien s'est progressivement orienté vers le patient afin d'assurer à celui-ci une thérapie optimale qui répond à ses besoins et qui améliore sa qualité de vie.

Chapitre II : La démarche assurance qualité au sein de l'unité de chimiothérapie

Introduction :

Le terme "cytotoxique" est utilisé par les professionnels mais tous les agents antinéoplasiques ne sont pas cytotoxiques et les agents cytotoxiques ne sont pas utilisés exclusivement pour le traitement du cancer.

Le terme "cytotoxique" est utilisé pour désigner un agent qui peut être génotoxique, oncogène, mutagène, tératogène ou dangereux.

Avec le développement de nouvelles molécules, le terme "cytotoxique" n'est plus d'actualité.

Pour faciliter la lecture, on gardera le terme cytotoxique pour tout médicament ou toute substance anticancéreuse (antineoplasique).

La manipulation des médicaments dangereux comportent des risques potentiels comme des risques d'erreurs (de médicaments, de doses biocontamination, liées à toute préparation de médicaments stériles et les risques, de voies d'administration) pour le patient, de contamination croisée, de spécifiques à la manipulation de ces médicaments pour le personnel.

I- Principes généraux :

- Qualité :

La qualité est définie par : « l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences ».

C'est un outil de gestion destiné à atteindre les objectifs fixés par l'organisme dans le cadre de la politique qualité, en veillant à réaliser l'absence totale des défauts au niveau des produits, ainsi que la prévention continue des non conformités.

-L'assurance de la qualité :

Est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. L'assurance de la qualité comprend donc les bonnes pratiques de fabrication mais également d'autres éléments depuis l'équipement jusqu'aux emplacements et locaux.

Définition du médicament :

On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'homme ou l'animal est également considérée comme médicament.

Les médicaments cytotoxiques :

Ils inhibent ou empêchent le bon fonctionnement des cellules. On les utilise surtout pour traiter le cancer, souvent dans le cadre d'une chimiothérapie. Dernièrement, leur utilisation s'est étendue au traitement de certaines maladies de la peau comme le psoriasis, de l'arthrite rhumatoïde, de l'arthrite rhumatoïde juvénile, de même que des problèmes musculaires résistant aux stéroïdes. Les médicaments cytotoxiques les plus connus sont les antinéoplasiques. Le terme antinéoplasique est d'ailleurs parfois utilisé au lieu de médicament cytotoxique. Les médicaments cytotoxiques peuvent empêcher la croissance rapide et la division des cellules cancéreuses (mitose). Ils peuvent aussi nuire à la croissance d'autres cellules qui se divisent rapidement dans le corps, comme les follicules pileux et le revêtement intérieur de l'appareil digestif.

II- Unité de chimiothérapie :

1. locaux et équipements pour la préparation :

Des moyens techniques appropriés doivent être en place pour protéger le produit médicamenteux des contaminations microbiennes et protéger le personnel et l'environnement des risques que pourrait présenter ce produit.

Réglementation :

La **centralisation** de la préparation des cytotoxiques est recommandée et elle est **obligatoire pour les établissements étant centre de référence en Cancérologie**.

Ces locaux doivent être conformes **à la réglementation en vigueur**, notamment aux lignes directrices **des Bonnes Pratiques de Fabrication de 1998**.



2-1 / Principes généraux :

- Les équipements pour la reconstitution doivent permettre :
 - ✓ séparation entre l'opérateur et les produits,
 - ✓ renouvellement d'air suffisant dans la zone produits.
 - ✓ filtration sur filtre à Haute Efficacité pour les Particules de l'air entrant et sortant de la zone de production,
 - ✓ rejet de l'air à l'extérieur de l'établissement sans remise en circulation dans le réseau d'air ambiant de l'établissement, Pour répondre à ces critères, il existe actuellement des isolateurs.
 - ✓ L'utilisation de ces équipements doit être réservée à la préparation des formes pharmaceutiques stériles de ces médicaments.

2-2. Types d'équipements :

ISOLATEURS :

L'unité d'isotechnie comprend :

- Un isolateur principal : c'est une enceinte close et stérile qui peut être souple (PVC translucide) ou rigide (polyméthacrylate de méthyle et polycarbonate) pour le stockage, la fabrication et l'emballage éventuel des préparations.

Le système de ventilation autonome par l'intermédiaire de filtres HEPA en amont et en aval permet d'obtenir soit :

- une surpression (pression positive par rapport au local) : garantie de la qualité du produit fini.

- une dépression (pression négative par rapport au local): protection du manipulateur lors de manipulation de matière pulvérisante.

La manipulation se fait par l'intermédiaire de manchettes équipées de gants.

En cas d'isolateur souple, l'accent devra être mis sur les contrôles de l'étanchéité de l'enveloppe pour prévenir tout risque de fuite et de contamination de l'environnement. Le choix doit s'orienter vers un isolateur rigide maintenu en dépression relative.

- Le système de transfert : permet soit d'unir deux enceintes stériles séparées soit d'introduire et d'extraire les contenants, les produits et les matériels de l'isolateur sans interférence entre les différentes qualités d'air de l'isolateur et de la pièce de préparation.
- Le stérilisateur : l'agent stérilisant est utilisé à concentration variable soit par évaporation ou soit par nébulisation.

3 – CONCEPTION DES LOCAUX :

3-1. Critères de choix des matériaux :

◆ SOLS

Lisse, mais non glissant, non poreux, à faibles joints, de préférence thermo soudés. Le revêtement choisi doit résister aux produits de nettoyage et d'entretien utilisés.

◆ MURS

Surfaces lisses; les matériaux doivent résister aux produits utilisés en insistant sur la résistance à l'humidité.

◆ SURFACES

Plans de travail, paillasse ...doivent être lisses, sans aspérité, résister à l'humidité et aux produits de nettoyage. Les joints entre murs et plan de travail doivent être particulièrement soignés.

◆ DIVERS

Faux plafonds scellés, étagères et placards réduits au minimum, éviers et canalisations équipés de siphons lavables en évitant tout reflux.

3.2. Unités de reconstitution centralisée :

➤ LOCAUX UNIQUEMENT RESERVES A CETTE ACTIVITE :

L'implantation géographique de l'unité centralisée doit prendre en compte plusieurs éléments :

- ✓ proximité de l'approvisionnement en matières premières
- ✓ proximité des services consommateurs
- ✓ facilité de transfert vers les services

Conception des locaux dépend de l'équipement choisi pour la préparation des médicaments anticancéreux.

Tableau(1) : Descriptif des locaux en fonction du type d'équipement pour la Reconstitution des cytotoxiques :

isolateur
<p>Pièce de stockage réservée aux opérations suivantes</p> <p>Ouverture des cartons, stockage primaire des solutions de grand volume, des spécialités et des consommables.</p>
<p>Bureau avec une zone d'archivage</p> <p>Il sert à l'acte pharmaceutique avec entre autres la documentation, le dossier patient, le système informatique et les protocoles de préparation.</p>
Sas d'entrée des dispositifs médicaux et des médicaments
Qualité de l'air exigée par les bonnes pratiques de fabrication
<p>Classe D = ISO 8</p> <p>Système d'évacuation et d'extraction des gaz vers l'extérieur</p> <p>Dispositif d'extraction de l'acide peracétique Installation d'air comprimé et d'un évier pour le test d'étanchéité des gants.</p>

III / MAINTENANCE ET QUALIFICATION DES EQUIPEMENTS :

Les qualifications, les validations et les maintenances de tous les équipements sont réalisées selon les recommandations du fabricant et doivent faire l'objet d'une traçabilité, (selon tableau si dessous), Tableau (2) :

	ISOLATEUR
Qualification Validation	Pour l'isolateur et le stérilisateur de l'isolateur : validation physique : - étanchéité de l'enveloppe, - contrôle d'intégrité et d'étanchéité, - flux d'air, vitesses, - courbe de décontamination. <ul style="list-style-type: none">• validation biologique du cycle de stérilisation• contrôle microbiologique• contrôle de la pression• contrôle de la répartition et de l'élimination du gaz stérilisant(H₂O₂)
Maintenance	<ul style="list-style-type: none">▪ Changement de filtres HEPA▪ Nettoyage des préfiltres▪ Contrôle de l'étanchéité des gants▪ Changement de gants et d'hémiscaphandre suivant installation▪ Entretien du stérilisateur de l'enceinte

Les tests de qualification / validation doivent être effectués à l'installation, après chaque intervention sur l'appareil et à des périodes définies et devront être négociés avec le fabricant.

IV. ENTRETIEN :

1-PRINCIPES GENERAUX :

- ◆ Lavage simple des mains au début et à la fin des opérations de nettoyage et plus fréquemment si nécessaire.
- ◆ Tenue de protection : vêtement jetable sur le devant, gants en caoutchouc recouverts de gants à usage unique, lunettes de protection et un masque respiratoire usage unique (type FFP2 ou FFP3).
- ◆ Respect de l'ordre dans le déroulement des opérations :

-Du **propre vers le sale** et **de haut en bas**,

-Toujours **nettoyer avant de désinfecter**.

- ◆ Nettoyer et désinfecter le matériel d'entretien après utilisation.

Remarque: il faut vérifier la compatibilité des détergents - désinfectants avec les matériaux des locaux et des équipements.

2- TECHNIQUES D'ENTRETIEN :

Les méthodes d'entretien :

◆ **Pour les sols**

- ✓ Le balayage humide avant le lavage des sols.
- ✓ Le balayage à sec est proscrit car il entraîne la remise en suspension des poussières.
- ✓ L'utilisation d'un aspirateur (non pourvu d'un filtre absolu) est lui aussi proscrit à cause des turbulences aériennes qu'il entraîne.

◆ **Pour les surfaces**

- ✓ La technique d'essuyage humide est réalisée avec une chiffonnette imprégnée de détergent – désinfectant.

3 – LOCAUX :

Tableau(3) : représentation des activités d'entretien des locaux

AVANT L'ACTIVITE DE RECONSTITUTION	APRES L'ACTIVITE DE RECONSTITUTION
<ul style="list-style-type: none">✓ Essuyage humide des surfaces horizontales	<ul style="list-style-type: none">✓ Evacuation du linge et des déchets (plus si nécessaire)✓ Nettoyage et désinfection extérieurs du mobilier.✓ Poste de lavage des mains avec les accessoires: nettoyage et désinfection✓ Essuyage humide des surfaces horizontales (et murs si projection)✓ Balayage humide et lavage des sols
UNE FOIS PAR SEMAINE	UNE FOIS PAR MOIS
<ul style="list-style-type: none">✓ Nettoyage et désinfection du réfrigérateur.✓ Désinfection par pulvérisation avec un spray dirigé.✓ Nettoyage des bouches de ventilation.	<ul style="list-style-type: none">✓ Nettoyage des murs.✓ Nettoyage et désinfection de l'intérieur du mobilier.✓ Suivant le type de sol, procéder à un décapage.

4 – EQUIPEMENTS ;

Isolateurs :

Tableau(4) : Différent opération et planning d’entretien de l’isolateur

OPERATIONS	FREQUENCE
Nettoyage de l'isolateur	<u>En fin de journée</u> Essuyage humide des surfaces avec une chiffonnette imprégnée de détergent-désinfectant Désinfection de l'intérieur avec de l'acide peracétique*
Stérilisation générale	Rythme à adapter en fonction de la structure et selon les recommandations du fabricant
Nettoyage pré-filtre(s)	1 fois / mois : eau distillée
Sas de transfert	Rythme à adapter en fonction de la structure et selon les recommandations du fabricant

IV / TENUE DE PROTECTION :

Les moyens techniques doivent être complétés par le port d'équipements de protection individuelle.

Les vêtements lavables sont immédiatement pénétrés par les liquides et assurent donc peu ou pas de protection.

Tableau (5) : Tenu de protection divisé entre l'isolateur à l'intérieur de la salle de préparation

	<i>isolateur</i>	<i>A l'intérieur de la salle</i>
Vêtement	Vêtement protecteur normal (blouse, pantalon et veste...) non stérile, couvrant, à manches longues resserré aux poignets	
Masque	<i>Non</i>	<i>non</i>
Lunettes de protection	<i>non</i>	<i>non</i>
Cagoule	Couvrant l'ensemble de la chevelure	
Chaussures spécifiques	Surchaussures	

VI / BONNES PRATIQUES DE MANIPULATION :

La manipulation doit se faire dans des conditions d'asepsie rigoureuses pour empêcher toute contamination du matériel et des produits et conserver leur état stérile.

Une formation spécifique du personnel est nécessaire pour la manipulation.

1 – DOCUMENTS DE FABRICATION :

Il doit exister des systèmes permettant d'assurer la sécurité des patients en vérifiant que les médicaments sont correctement sélectionnés, calculés, mesurés et délivrés.

Dans un établissement de santé, les médicaments font l'objet de prescription écrite qui doit être validée par le pharmacien.

Pour répondre aux différents objectifs de sécurité, une édition manuscrite ou informatisée de fiche de fabrication doit être faite.

Dans le cadre d'une édition informatisée de la fiche de fabrication à partir de la saisie de l'ordonnance, il est nécessaire de valider le logiciel informatique qui permet cette retranscription.

Cette fiche comporte :

❖ LES INFORMATIONS DE LA PRESCRIPTION :

- ✓ Identification du prescripteur,
- ✓ Identification du service et de l'unité fonctionnelle,
- ✓ Date de la prescription,

- ✓ Identification du patient (nom, prénom, âge, taille, poids et/ou surface corporelle),
- ✓ Protocole, numéro de cure et jour d'administration,
- ✓ Nom du médicament prescrit et posologie.
- ✓ Volume final et le solvant du médicament prescrit Volume final et le solvant du médicament prescrit

❖ **LES INFORMATIONS RELATIVES AU MEDICAMENT UTILISE :**

- ✓ Forme galénique, type de conditionnement, dosage, numéro de lot.

LES INFORMATIONS RELATIVES A LA RECONSTITUTION

- ✓ Solvant de reconstitution : nature, volume préconisé pour reconstituer chaque flacon en fonction de son dosage, numéro de lot, date de péremption.
- ✓ Contenant final : poche, flacon en verre, seringue, cassette, diffuseur.
- ✓ Nombre de flacons et dosages utilisés : numéro de lots avec date de péremptions,
- ✓ Concentration finale de la préparation,
- ✓ Conditions de conservation et durée de stabilité,
- ✓ Numéro d'ordonnancier.

❖ **LES INFORMATIONS RELATIVES AU CONTROLE PHARMACEUTIQUE :**

- ✓ Date et heure de fabrication,
- ✓ Nom du manipulateur,
- ✓ Nom et signature du pharmacien ayant validé la préparation.

2 – EDITION D'ETIQUETTES :

- ✓ Ces étiquettes comportent :
- ✓ Nom de l'établissement et du service,
- ✓ Nom et prénom et IP du patient,
- ✓ Date et heure de reconstitution,
- ✓ Nom commercial et dénomination commune internationale du médicament et dosage
- ✓ Péremption (date et heure).
- ✓ Numéro d'ordonnancier.

Exemple d'étiquette :

CHU Hassan II Fès	Date :
UPC- Pharmacie	
Service:	N°:
IP :	
Patient:	
DCI /N.C :	
Dose T :	

3. La validation pharmaceutique :

3.1. Définition :

La validation pharmaceutique est la première tâche qu'il faut faire avant chaque préparation, Elle consiste à calculer le volume nécessaire du médicament et déterminer le diluant (solution salée et le contenant finale de la préparation (poche ou flacon). (Voir tableau en dessous)

3.2. Méthodes :

- La première chose qu'il faut faire il faut calculer la dose totale du médicament qu'il a ce patient :
- on a deux cas pour calculer la dose totale :

1^{er} cas :

La dose qui est donnée par le médecin en unité de poids/ unité de surface, c'est-à-dire la dose qu'il faut avoir dans une surface donnée dans le corps du patient :

Pour calculer la dose totale il faut multiplier la dose partielle par la hauteur du patient :

$$Dt = Dp * H$$

2^{ème} cas :

La dose qui est donnée par le médecin en unité de poids/ unité de poids, c'est-à-dire la dose qu'il faut avoir dans un poids donné dans le corps du patient :

Pour calculer la dose totale il faut multiplier la dose partielle par le poids totale du patient :

Il faut multiplier la dose partielle par le poids :

$$Dt = Dp * p$$

- Après le calcul de dose totale il faut calculer le volume nécessaire pour la préparation
Selon la méthode suivante :
Chaque médicament a une dose (concentration massique) qui se trouve sur l'étiquette
de son flacon :

On la concentration et la masse, il faut chercher le volume selon la formule :

$$C = m/v$$

$$\text{Donc } v = m/C$$

Tableau 6 : Informations nécessaire pour la préparation des médicaments Cytotoxiques.

DCI	C. mg/ml	Véhicule	Volume PF (ml)
ACIDE ZOLEDRONIQUE	0,8	0,9% NaCl, ou SG 5%	100
ASPARAGINASE	4000	0,9% NaCl, IM 0,9% NaCl ou SG 5% IV	qsp: 1,5 à 2ml en IM 0,9% NaCl qsp: 50-250ml en IV 0,9% NaCl ou SG 5%
AZACITIDINE	25	Inj SC : Reconst avec 4ml Eppi , Conc. 25mg/ml.	4
BEVACIZUMAB	25	0,9% NaCl uniquement	100
BLEOMYCINE SULFATE	3	0,9% NaCl uniquement	100
CARBOPLATINE	10	SG 5%, 0,9% NaCl	250-500
CISPLATINE	1	0,9% NaCl uniquement	500
CYCLOPHOSPHAMIDE	20	0,9% NaCl, SG 5%	[Doses ≤ 1 gram] [100 mL NS] [Doses 1000 - 2000 mg] [250mL NS] [Doses >2000mg] [250-500mL] [dose (2000 mg/m ² super)] [1000 ml NS]
CYTARABINE	50	0,9% NaCl, SG 5%	[Doses ≤ 1 gram] 50 -100mL 0,9% NaCl [Doses >1g] 500mL, 0,9% NaCl, SG 5%
DACARBAZINE	20	0,9% NaCl, SG 5%	[Doses ≤ 400 mg] [150 à 250ml NS ou SG%] [Doses >400 mg] [250-500mL NS ou SG%]
DACTINOMYCINE	0,5	0,9% NaCl, SG 5%	[(0,9% NaCl, SG 5%) qsp: 5ml]
DAUNORUBICINE	4	0,9% NaCl, SG 5%	[50 -100 ml]
DOCETAXEL	10	SG 5%, 0,9% NaCl.	[DT ≤180MG] F [250ml], [DT ≥180MG] F [500ml]
DOXORUBICINE	2	SG 5%, 0,9% NaCl.	[Doses 100 mg] [50 -100ml] [Doses >100 mg] [100 -1000ml]
EPIRUBICINE	2	SG 5%, 0,9% NaCl.	[DT 100 mg] [50 -100ml] [DT >100 mg] [100 -250 ml]
ETOPOSIDE	20	SG 5%, 0,9% NaCl.	[100 mg][250 ml] [101 à 200 mg][500 ml] [>200 mg][1000 ml]

FLUORO URACILE (5-FU)	25	SG 5%, 0,9% NaCl.	250
FOLINATE DE CALCIUM	20	SG 5%	[100-250ml]
GEMCITABINE	38	0,9% NaCl uniquement	250
IFOSFAMIDE	50	SG 5%	[2000 mg][250ml] [>2000 mg] [500-1000 ml]
INFLIXIMAB	10	0,9% NaCl uniquement	[250 ml]
IRINOTECAN	20	SG 5%.	500ml
METHOTREXATE	25	SG 5%, 0,9% NaCl.	[100 - 200 mg] [50 - 100ml] [200 - 500 mg] [250 - 500ml] [>500 mg] [500 - 1000ml] [Dose élevé > 1 gram/m2] [1000 ml]
OXALIPLATINE	5	SG 5%.	500ml
PACLITAXEL	6	SG 5%, 0,9% NaCl	[DT ≤180MG][250ml] [DT ≥180MG] [500ml]
PEMETREXED	25	0,9% NaCl uniquement	100ml
RITUXIMAB	10	SG 5%, 0,9% NaCl	50ml
TRASTUZUMAB	21	0,9% NaCl uniquement	[250 - 500ml]
VINBLASTINE	1	0,9% NaCl	IV Direct [0,9% NaCl. Qsp: 10-20ml] IV infusion [0,9% NaCl. Qsp: 100-250ml]
VINCRISTINE	1	0,9% NaCl, SG 5%	Pédiatrie: [DT] SG 5%, 0,9% NaCl qsp 3ml Adulte: IV dilué: 25 à 50ml SG 5%, 0,9% NaCl.
VINORELBINE	10	SG 5%, 0,9% NaCl. PAS de Solution Alkaline	[SG 5%, 0,9% NaCl Qsp: 100ml]

4. ORGANISATION DE LA PREPARATION DES MEDICAMENT :

4-1. Règles générales :

La mise en œuvre d'une technique appropriée demande une bonne organisation de la préparation.

- Interdiction de manger, de boire et de fumer dans les locaux,
- Accès interdit à toute personne étrangère à la manipulation,
- Pas de courant d'air,
- Vérifier la prescription et les conditions de reconstitution (solvants de reconstitution et de dilution...).

4.2 Plan de travail :

- Champ de soin à usage unique (face imperméable dessous et face absorbante dessus) pour limiter la contamination du plan de travail sauf pour les isolateurs,
- Flacon d'alcool isopropylique,
- Container (NFX 30-500) pour le recueil des aiguilles, du matériel piquant coupant tranchant, des flacons ayant contenu des cytotoxiques,
- Sac pour les déchets de type ordures ménagères,
- Sac (NFX 30-501) pour déchets de soins à risque infectieux,

4.3. Répartition du matériel :

- Médicament,
- Solvant de reconstitution,
- Solvant de dilution (salé ou glucosé) en poche ou flacon,
- Tubulure nécessaire à l'administration,
- Seringues verrouillables (luer-lock) adaptées au volume à prélever,
- Compresses stériles,
- Aiguilles avec prise d'air et filtre hydrophobe ou tout système équivalent pour supprimer les problèmes liés à la surpression,

5 – TECHNIQUES DE RECONSTITUTION :

Des études ont mis en évidence une contamination de l'équipement lors de la reconstitution de ces médicaments.

Pour cette raison, une formation de manipulations doit être enseignée aux travailleurs susceptibles de préparer ces médicaments.

Des procédures doivent décrire les techniques de préparation des médicaments.

Les instructions suivantes ont pour objectif de décrire les techniques pour éviter la libération de poudres ou de liquides en aérosol dans l'environnement au cours de la préparation de ces médicaments.

A partir de présentations en flacon :

➤ **1^{ERE} ETAPE :**

Mise en solution du médicament présenté sous forme de poudre ou lyophilisat :

- Enlever la cupule du flacon,
- Désinfecter le bouchon du flacon à l'aide d'une compresse stérile imbibée d'alcool isopropylique,
- Prélever avec une seringue à embout verrouillable la quantité de solvant adaptée à la dissolution du médicament,
- Transférer lentement le solvant le long des parois du flacon contenant la poudre ou le lyophilisat de cytotoxique, en entourant le col du flacon et l'aiguille d'une compresse stérile afin d'éviter un aérosol médicamenteux dans l'atmosphère,
- Si le volume de solvant injecté pour la dissolution crée une surpression, compenser en aspirant un volume égal d'air du flacon. (utilisation possible d'une aiguille à prise d'air et de filtre hydrophobe),
- Agiter l'ensemble flacon - compresse - seringue de façon à dissoudre totalement le lyophilisat ou la poudre,

Remarque: Si la dissolution du produit est lente, il est conseillé de retirer et de jeter l'ensemble seringue - aiguille après l'humidification de la poudre.

- Des sets de transferts et des aiguilles munies d'une prise d'air permettent de faciliter les étapes précédemment décrites.

2^{EME} ETAPE :

Prélèvement après dissolution :

- Entourer le bouchon du flacon avec une compresse stérile,
- Injecter l'air de la seringue, puis aspirer la quantité de cytotoxique nécessaire à la préparation. S'il reste une surpression, il faut aspirer de l'air du flacon et retirer avec précaution l'aiguille tout en maintenant la compresse stérile autour du bouchon,
- Ajuster précisément le volume de cytotoxique nécessaire en maintenant la Compresse à l'extrémité de l'aiguille.

5.1. Conditionnement final :

- Désinfecter avec une compresse stérile imbibée d'alcool le site d'injection du conditionnement final : poche souple, flacon, cassette, diffuseur...
- Le branchement préalable de la ligne de perfusion ou l'utilisation de systèmes intégrant déjà cette ligne limite la contamination de la préparation. Dans ce cas, il est souhaitable, avant l'ajout du cytotoxique, que la ligne de perfusion soit rincée avec le solvant de dilution.
- Introduire le volume souhaité de cytotoxique reconstitué précédemment, tout en entourant le col du flacon ou le site d'injection d'une compresse stérile.
- Procéder au mélange, au mirage et à l'étiquetage de la préparation.
- Enlever l'ensemble seringue - aiguille en maintenant en place la compresse.
- L'extérieur du conditionnement final doit être essuyé avec une compresse humide pour enlever toute contamination accidentelle.

Chapitre III : Gestion des risques et des déchets :

I-Gestion des risques :

Tout le personnel doit connaître les procédures en cas de contact accidentel avec la peau ou les yeux.

Une structure de soins doit disposer d'un protocole de premier secours pour traiter léchas de contact direct avec les médicaments dangereux. Ce protocole doit contenir les mesures de traitement immédiat et spécifier le type et le lieu du suivi médical.

1. CONDUITE A TENIR EN CAS DE CONTACT, PROJECTION OU PIQURE :

Les recommandations générales sont :

- rincer à l'eau courante la zone concernée,
- ne jamais frotter,
- déclarer l'accident de travail,
- consulter le médecin du travail : inscription au registre de la médecine du travail,
- remplir le registre interne des incidents pour les établissements de santé.

CONTACT CUTANE :

- Nettoyer immédiatement à l'eau froide et au savon doux,
- Rincer abondamment pendant au moins 15 minutes,
- Si sensation de brûlure, utiliser une pommade adoucissante non pénétrante (cold-cream),
- Si irritation, consulter un médecin.

PROJECTION OCULAIRE

- Rincer à l'eau courante (5 minutes sous robinet sans pression) œil maintenu ouvert,
- Irriguer avec du sérum physiologique ou avec une solution ophtalmique de rinçage oculaire (Dacryosérum®),
- En cas de projection sur les lunettes, les nettoyer abondamment à l'aide d'un détergent et procéder à un lavage abondant.

PIQURES OU COUPURES

- Lors de manipulation de cytotoxiques :
 - enlever les gants,

- rincer à l'eau courante plusieurs minutes,
- nettoyer la zone touchée avec un savon doux,
- rincer abondamment,
- si une grande quantité de produit est injectée, il faut soutirer le maximum de produit et traiter comme pour une extravasation,
- surveillance du risque de cytotoxicité pendant 3 semaines.

2 – RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA TENUE DE PROTECTION :

➤ Lors de projection sur la tenue vestimentaire :

- Retirer le vêtement souillé.
- Les tenues vestimentaires réutilisables suivent la filière du traitement du linge mise en place dans les établissements de santé.

➤ Lors de contact avec les gants :

- Changer les gants.

3– CONTAMINATION DE L'ENVIRONNEMENT :

Des kits d'incidents contenant tout le matériel nécessaire pour nettoyer les liquides répandus et récipients renversés doivent être constitués.

Ces kits doivent être disposés dans tous les locaux où des produits dangereux sont manipulés.

Le kit doit être composé de 2 paires de gants à usage unique (1 paire intérieure en caoutchouc recouvert d'une paire de gants à usage unique), des vêtements de protection jetables à faible perméabilité (combinaison entière ou blouse avec sur bottes), des lunettes de sécurité, un masque respiratoire, des sacs jetables en plastiques épais fermant hermétiquement, une pelle jetable pour ramasser les morceaux de verre et un conteneur résistant aux perforations pour le verre.

-LORS DE BRIS DU CONDITIONNEMENT DU MEDICAMENT CYTOTOXIQUE OU CONTAMINATION ACCIDENTELLE DES SURFACES :

- Isoler la zone contaminée.
- Si le produit est liquide : utiliser un matériel absorbant (ouate de cellulose, pansements absorbants) en travaillant vers le centre pour ne pas étendre la zone contaminée.
- Si le produit est solide : utiliser un matériel absorbant humidifié.
- Zone rincée avec de l'eau à plusieurs reprises, nettoyé avec un détergent puis rincer.
- Tous les objets contaminés doivent être placés dans des sacs prévus à cet effet.

II-Gestion de déchets :

1 – DIFFERENTS TYPES DE DECHET :

- Le matériel utilisé pour la reconstitution et l'administration des médicaments cytotoxiques, champs, gants, compresses, flacons, poches, tubulures de perfusion...
- Les flacons de médicaments cytotoxiques entamés.

2 – FILIERES D'ELIMINATION :

Selon la réglementation en vigueur, la filière d'élimination des médicaments anticancéreux doit aboutir directement à une incinération dont la température est de 1 200°C avec double foyer de combustion d'après les recommandations de l'OMS.

A défaut, la filière d'élimination est celle des déchets d'activités de soins à risques infectieux aboutissant directement à l'incinération

La démarche d'élimination des déchets peut être la suivante:

- Collecter l'ensemble du matériel piquant coupant tranchant et les flacons vides dans des conteneurs.
- Enrouler dans le champ de soins sauf pour les isolateurs tous les autres déchets à risque toxique.
- Placer dans un sac plastique épais et fermer solidement à l'aide de sparadrap industriel ou par soudure.
- Etiqueter de façon appropriée, par exemple :

**PRODUITS A INCINERER
A 1 200°C
NE PAS OUVRIR**

Cas particulier :

Médicaments périmés ou non utilisés :

Pour les médicaments périmés provenant de la pharmacie ou des services :

- Retour aux répartiteurs ou aux laboratoires pharmaceutiques. Pour les préparations médicamenteuses non utilisées :
- Suivre la filière d'élimination des médicaments anticancéreux mise en place dans l'établissement de santé.

Conclusion:

Depuis longtemps, la démarche qualité est devenue une priorité dans tous les domaines d'activités et le domaine de la santé publique n'échappe pas à cette évolution.

L'unité de préparation des médicaments cytotoxiques prend toutes les mesures pour que l'efficacité et la sécurité des médicaments soient acceptables sans oublier d'assurer la sécurité du service personnel.

Durant ce stage, nous avons essayé de faire un suivi des différents procédés (depuis la matière première jusqu'à la libération du produit fini) qui vont attribuer une bonne qualité aux préparations.

Ces techniques et méthodes de mesure comportent :

- La méthode de validation pharmaceutique,
- Les techniques de reconstitution et de dilution du médicament,
- La validation et qualification des équipements.
- Les techniques d'entretien des lieux,
- Les méthodes de gestion des risques et déchets,
- Et les méthodes de facturation et d'étiquetage.

Toutes ces techniques réunis, nous ont permis d'améliorer les connaissances, principalement théoriques, acquises durant les études du cursus universitaire au niveau de la faculté des sciences et techniques. Ce stage nous a également poussés à développer nos capacités d'initiative et d'autonomie et de s'adapter avec le milieu professionnel.

En outre, il nous a donné la possibilité de développer un esprit observatoire et curieux majeur dans le domaine pharmaceutique, mais surtout d'élargir notre vision sur les exigences de la gestion qualité au niveau de l'industrie pharmaceutique.