

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

**Soutenu publiquement le 14 septembre 2018 à 17 heures
Par Mme Ophélie Petit**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Maitrise de la contamination chimique de surface des zones à
atmosphère contrôlée d'une unité de préparation centralisée des
cytotoxiques : étude des facteurs d'influence et recherche d'une
méthode de nettoyage appropriée –
Retour d'expérience du Centre Hospitalier Universitaire de Lille**

Membres du jury :

Président : **Monsieur le Professeur Pascal Odou**
Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Faculté de pharmacie - Université de Lille
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Directeur de mémoire : **Madame le Docteur Michèle Vasseur**
Pharmacien, Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Assesseur(s) : **Madame le Docteur Frédérique Danicourt**
Pharmacien, Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier de Dunkerque

Madame le Docteur Sophie Liabeuf
Pharmacien, Maître de Conférence des Universités – Praticien
Hospitalier
UFR de pharmacie - Université Picardie Jules Verne
Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - ☎ : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Pascal Odou,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail.
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Michèle Vasseur,

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de m'encadrer pour cette thèse et pour tous les conseils que tu m'as donnés. Merci pour ta rigueur, ton implication, pour tout ce que tu m'as appris au cours de ces semestres à l'UPCC et pour m'avoir transmis ta passion de la pharmacotechnie.

A Madame le Docteur Sophie Liabeuf,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assurée de ma gratitude et de ma considération la plus grande.

A Madame le Docteur Frédérique Danicourt,

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.
Je vous remercie vivement et vous exprime toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Nicolas Simon,

Merci pour votre aide précieuse et vos conseils avisés.

A toute l'équipe de l'UPCC,

Avec qui j'ai eu la chance de passer cette dernière année d'internat.
Merci pour votre accueil, j'ai beaucoup apprécié de travailler avec vous.

A Astou,

Je te remercie pour ton travail et ta motivation qui m'ont permis de réaliser cette thèse.

A toutes les équipes rencontrées lors de mon internat,

Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises, et pour les bons moments passés à vos côtés.

A tous mes amis,

A Constance, France, Julie et Marion,

Mes co-internes de premier semestre devenues bien plus ! Merci d'avoir fait de ces quatre années d'internat une si belle aventure, merci pour tous les bons moments passés ensemble et le soutien dans les moments plus difficiles.

A Victoria,

Merci pour ta disponibilité et ton aide pour ce travail mais aussi pour ton soutien tout au long du semestre.

A ma famille,

Avec une mention particulière pour ma super relectrice, merci pour ta confiance et tes conseils.

A Valentin,

Merci pour tout l'amour et l'attention que tu m'as apportés pendant ces 9 années. Merci d'avoir supporté mon humeur qui fluctuait au fil de l'écriture de ma thèse et pour ton aide, je n'y serais pas arrivée sans toi. J'ai hâte de vivre de nouvelles péripéties avec toi.

A Max et Popi,

Merci d'être des sœurs si exceptionnelles. Merci pour tous les moments de bonheur et pour toutes les petites attentions que vous me témoignez.

A Lilou,

Merci à tes parents de m'avoir accordé leur confiance et de m'avoir choisi, je suis si fière d'être ta marraine.

A mes parents,

Je vous dédie cette thèse. Merci d'avoir toujours cru en moi, et pour l'amour et le soutien indéfectibles que vous m'avez apportés. Mais avant tout je vous suis tellement reconnaissante de m'avoir donné une famille unie et heureuse. Merci pour tous les merveilleux moments passés ensemble et pour tous ceux à venir.

Table des matières

INDEX DES TABLEAUX	11
INDEX DES FIGURES.....	12
INDEX DES ANNEXES	13
LISTE DES ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION.....	15
PARTIE I : ETAT DES LIEUX DE LA CONTAMINATION CHIMIQUE, MESURES DE PREVENTION ET METHODES DE SUIVI	16
1/ CENTRALISATION DE LA PREPARATION DES MCA	17
2/ TOXICITE DES MCA ET RECOMMANDATIONS LIEES A LEUR MANIPULATION.....	18
3/ ORIGINE DE LA CONTAMINATION CHIMIQUE ET MOYENS DE PREVENTION AU NIVEAU D'UNE UNITE DE PREPARATION.....	20
a) <i>Sources de contamination</i>	20
Contamination externe des flacons de cytotoxiques.....	21
Contamination lors des activités de préparation et de contrôle	21
Complexité du nettoyage des contaminants chimiques	22
b) <i>Moyens de prévention</i>	22
Le système documentaire et la formation du personnel	23
Les locaux.....	23
Les Equipements de Protection Individuelle.....	24
Les enceintes de préparation et leurs systèmes de transfert	24
4/ INTERETS DU MONITORING DE LA CONTAMINATION CHIMIQUE	25
a) <i>Prélèvement des surfaces</i>	26
La fréquence des prélèvements.....	26
Le monitoring en pratique	26
Le plan d'échantillonnage	27
b) <i>Prélèvements d'air</i>	28
c) <i>Monitoring biologique</i>	29
Le suivi médical.....	29
Les dosages	29
L'indice de Contact Cytotoxique (ICC).....	30
d) <i>Guides sur les résultats du monitoring</i>	30
5/ LE NETTOYAGE.....	31
a) <i>Les surfaces concernées et la fréquence de nettoyage</i>	31
b) <i>Les agents et matériels de nettoyage</i>	32
c) <i>La méthode de nettoyage</i>	33
6/ CONCLUSION.....	34
PARTIE II : ANALYSE DES DONNEES DE LA CONTAMINATION CHIMIQUE DE L'UNITE DE PREPARATION DU CHU DE LILLE.....	35
1/ PRESENTATION DES LOCAUX DE L'UNITE ET DU PROCESSUS DE PREPARATION	35
a) <i>Locaux et isolateurs</i>	35
b) <i>Processus de préparation (Annexe1)</i>	36

2/	PRESENTATION DU MONITORING CHIMIQUE AU CHU DE LILLE	37
a)	<i>Méthode de prélèvement des échantillons</i>	37
b)	<i>Molécules dosées</i>	38
c)	<i>Méthode de dosage</i>	39
3/	METHODOLOGIE.....	40
a)	<i>Définitions</i>	40
b)	<i>Facteurs étudiés</i>	41
c)	<i>Méthode de nettoyage</i>	42
d)	<i>Tests statistiques</i>	43
4/	RESULTATS	43
a)	<i>Résultats généraux</i>	43
Taux global de contamination	43	
Molécules les plus retrouvées	43	
Points les plus contaminés.....	44	
b)	<i>Cinétique de la contamination chimique</i>	47
c)	<i>Recherche des facteurs influençant la contamination chimique</i>	56
Le non-respect des procédures.....	56	
Les flacons.....	56	
Les méthodes de préparation et de contrôle	57	
Les incidents	60	
Le nettoyage	62	
d)	<i>Amélioration du procédé de nettoyage au SDS 10⁻²M/IPA 20%</i>	62
5/	DISCUSSION	64
a)	<i>Existe-il un lien entre l'activité et les taux de contamination chimique retrouvés dans les ZAC ?</i>	64
b)	<i>Comment se positionne le CHU de Lille par rapport aux données de la littérature ?</i>	64
c)	<i>Quelles sont les limites de notre méthodologie de prélèvement et de dosage ?</i>	66
Heure de prélèvement.....	66	
Méthode de prélèvement.....	66	
Méthode de dosage.....	67	
Limite de détection et quantification	67	
Prélèvements témoins	67	
d)	<i>Quels sont les points forts d'un suivi régulier de la contamination chimique ?</i>	68
e)	<i>Quels sont les facteurs influençant positivement ou négativement la contamination chimique au CHU de Lille ?</i>	68
Impact de la contamination des flacons sur la contamination de la ZAC	68	
Impact de l'activité de préparation sur la contamination de la ZAC	71	
Impact de la méthode de préparation sur la contamination de la ZAC	72	
Nettoyage par le SDS 10 ⁻² M/IPA 20%	74	
f)	<i>Quelles sont les marges de manœuvres pour réduire la contamination chimique ?</i>	75
	CONCLUSION	76
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	77
	ANNEXES	84

Index des tableaux

TABLEAU 1 : LIMITES DE DETECTION ET DE QUANTIFICATION DES MOLECULES DOSEES AU CHU DE LILLE	40
TABLEAU 2 : FACTEURS INFLUENÇANT LA CONTAMINATION CHIMIQUE	42
TABLEAU 3 : REPARTITION DES ECHANTILLONS PRELEVES DE MARS 2016 A JUIN 2018.....	43
TABLEAU 4 : REPARTITION ET AMPLITUDE DE LA CONTAMINATION PAR MCA DE MARS 2016 A JUIN 2018...	44
TABLEAU 5 : QUANTITES CUMULEES DE MCA EN NG MESUREES PAR PROCESSUS ET PAR EMPLACEMENT	45
TABLEAU 6 : NOMBRE DE FLACONS RECEPTIONNES PAR DCI SUR LA PERIODE DE L'ETUDE.....	57
TABLEAU 7 : DISPOSITIFS MEDICAUX UTILISES AU CHU DE LILLE POUR LA PREPARATION DES MCA	58
TABLEAU 8: DATES DE MISE EN PLACE DU CONTROLE LIBERATOIRE PAR DCI AU CHU DE LILLE.....	59
TABLEAU 9 : REPARTITION DU NOMBRE MCA RETROUVES EN FONCTION DU DELAI APRES BIONETTOYAGE .	62
TABLEAU 10: REVUE DE LA BIBLIOGRAPHIE SUR LES TAUX DE CONTAMINATION CHIMIQUE ET LES METHODOLOGIES APPLIQUEES POUR LES PRELEVEMENTS ET LES DOSAGES.....	65

Index des figures

FIGURE 1 : CARTOGRAPHIE DES SOURCES DE CONTAMINATION CHIMIQUE DANS LE PROCESSUS DE SOINS .	16
FIGURE 2 : EXEMPLES DE SITUATIONS A RISQUE DE CONTAMINATION CHIMIQUE SELON L'USP 800	20
FIGURE 3 : SOURCES DE CONTAMINATION CHIMIQUE AU NIVEAU DES ZONES DE PREPARATION	21
FIGURE 4 : SCHEMA DES LOCAUX DE L'UPCC	36
FIGURE 5 : SCHEMA DU MODE D'ESSUYAGE UTILISE POUR LA REALISATION DU PRELEVEMENT CHIMIQUE ..	38
FIGURE 6 : EVOLUTION DE LA QUANTITE CUMULEE DE MCA SUR LA PERIODE ETUDIEE ET PAR PROCESSUS..	47
FIGURE 7 : EVOLUTION AU COURS DU TEMPS DE LA QUANTITE DE MCA EN NG ET EVENEMENTS SUSCEPTIBLES DE L'INFLUENCER	48
Figure 7.a) : Etude de la cinétique du 5-fluorouracile dans le processus n°1.....	48
Figure 7.b) : Etude de la cinétique du cyclophosphamide dans le processus n°1.....	49
Figure 7.c) : Etude de la cinétique de la cytarabine dans le processus n°1.....	49
Figure 7.d) : Etude de la cinétique de la gemcitabine dans le processus n°1.....	50
Figure 7.e) : Etude de la cinétique du 5-fluorouracile dans le processus n°2.....	50
Figure 7.f) : Etude de la cinétique du cyclophosphamide dans le processus n°2.....	51
Figure 7.g) : Etude de la cinétique de la cytarabine dans le processus n°2.....	51
Figure 7.h) : Etude de la cinétique de la gemcitabine dans le processus n°2.....	52
Figure 7.i) : Etude de la cinétique de l'ifosfamide dans le processus n°2.....	52
Figure 7.j) : Etude de la cinétique du ganciclovir dans le processus n°2.....	53
Figure 7.k) : Etude de la cinétique de la dacarbazine dans le processus n°2.....	53
Figure 7.l) : Etude de la cinétique du 5-fluorouracile dans le processus n°3.....	54
Figure 7.m) : Etude de la cinétique du cyclophosphamide dans le processus n°3.....	54
Figure 7.n) : Etude de la cinétique de la cytarabine dans le processus n°3.....	55
Figure 7.o) : Etude de la cinétique de la gemcitabine dans le processus n°3.....	55
FIGURE 8 : COMPARAISON DES MOYENNES DES PRELEVEMENTS POSITIFS AVANT ET APRES DEMARRAGE DU DOSAGE PAR SPECTROMETRIE UV-RAMAN.....	59
FIGURE 9 : QUANTITE DE CYCLOPHOSPHAMIDE AVANT ET APRES LE BRIS DE FLACON DE MAI 2017	60
FIGURE 10 : EVOLUTION DE LA CONTAMINATION DE CYCLOPHOSPHAMIDE APRES UN BRIS DE FLACON.....	61
FIGURE 11 : COMPARAISON DES QUANTITES DE MCA AVANT ET APRES MISE EN ŒUVRE D'UN NETTOYAGE AU SDS/IPA	63

Index des annexes

ANNEXE 1 : SCHEMA DES FLUX DE L'UPCC DU CHU DE LILLE.....	84
ANNEXE 2 : CLASSEMENT DES POINTS DE SURVEILLANCE DE LA CONTAMINATION CHIMIQUE DE SURFACE EN FONCTION DE L'ORIGINE DE LA CONTAMINATION ET DES FLUX.....	85
ANNEXE 3 : FICHE D'ENREGISTREMENT DETAILLANT LE PLAN DES PRELEVEMENTS CHIMIQUES DE SURFACE DANS LES DIFFERENTES ZAC DE L'UPCC.....	86
ANNEXE 4 : FICHE DE FABRICATION DE LA SOLUTION DE NETTOYAGE SDS 10 ⁻² M/IPA 20%	88
ANNEXE 5 : ETAT DES LIEUX DU MARCHE SUR LA PROTECTION ET LE LAVAGE DES FLACONS DE MCA DURANT LA PERIODE DE L'ETUDE AU CHU DE LILLE	89

Liste des abréviations

ASHP : American Society of Health-System Pharmacists
ASTM : American Society of Testing and Materials
BPP : Bonnes Pratiques de Préparation
CBP : Centre de Biologie Pathologie
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer
CMR : Cancérogène Mutagène Reprotoxique
COFRAC : COmité FRançais d'ACcréditation
CSTD : Closed System Transfer Device
DASRI : Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux
DCI : Dénomination Commune Internationale
EPI : Equipement de Protection Individuelle
EPPI : Eau Pour Préparations Injectables
HD : Hazardous Drugs
HSS : High Strength Silica
IARC : International Agency for Research on Cancer
ICC : Indice de Contact Cytotoxique
INCA : Institut National du CAncer
INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité
IPA : Alcool Isopropylique ou Isopropanol
ISOPP : International Society of Oncology Pharmacy Practitioners
IT : IntraThécale
LOD : Limit Of Detection
LOQ : Limit Of Quantification
MCA : Médicaments Cytotoxiques Anticancéreux
ND : Non Détecté
NIOSH : National Institute of Occupational Safety and Health
OSHA : Occupational Safety and Health Administration
PSM II : Poste de Sécurité Microbiologique de classe II
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
SDS : Sodium Dodecyl Sulfate
UPCC : Unité de Préparation Centralisée des Cytotoxiques
UPLC-SM/SM : chromatographie liquide à ultra haute performance couplée à la spectrométrie de masse
USP : United States Pharmacopeial Convention
UV : UltraViolet
ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée
ZS : Zone de stockage

Introduction

Dans le cadre de la prise en charge du patient atteint de cancer, la maîtrise, et plus particulièrement le confinement du risque chimique, est l'une des préoccupations actuelles des établissements de santé. Le monitoring est un atout dans la maîtrise de la contamination chimique de surface.

Depuis 2014, la pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille surveille mensuellement cette contamination chimique à la fois dans les enceintes de préparation mais aussi au niveau de l'ensemble des locaux de l'unité de préparation et ce pour une dizaine de molécules cytotoxiques.

L'objectif de ce travail est d'analyser plus particulièrement l'ensemble de ces données de contamination chimique des Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC) au niveau de la nouvelle Unité de Préparation Centralisée des Cytotoxiques (UPCC), qui a ouvert en décembre 2015. Il s'agira dans un premier temps de mettre en évidence les facteurs qui influencent cette contamination. Notre seconde approche sera d'évaluer l'impact d'un changement de pratique du nettoyage sur la réduction de la contamination chimique.

Partie I : Etat des lieux de la contamination chimique, mesures de prévention et méthodes de suivi

Le risque chimique lié à la manipulation, la préparation et l'administration des Médicaments Cytotoxiques Anticancéreux (MCA) est une préoccupation quotidienne dans les établissements de santé (pharmacies, services de soins) (1). En effet, un MCA est un agent susceptible de provoquer des altérations métaboliques et morphologiques de la cellule, conduisant à sa mort. L'effet recherché de ces molécules est de détruire les cellules cancéreuses de l'organisme. Toutefois, leur action n'est pas nulle sur des cellules saines.

Une exposition des professionnels de santé aux MCA est reconnue depuis plus de 30 ans (2). L'exposition à ces produits toxiques est une problématique bien réelle des établissements de santé et ce, à toutes les étapes de la prise en charge thérapeutique du patient : pharmacie (préparation), services de soins (administration), domicile (administration). De ce fait, une contamination chimique peut être retrouvée à toutes les étapes (Figure 1).

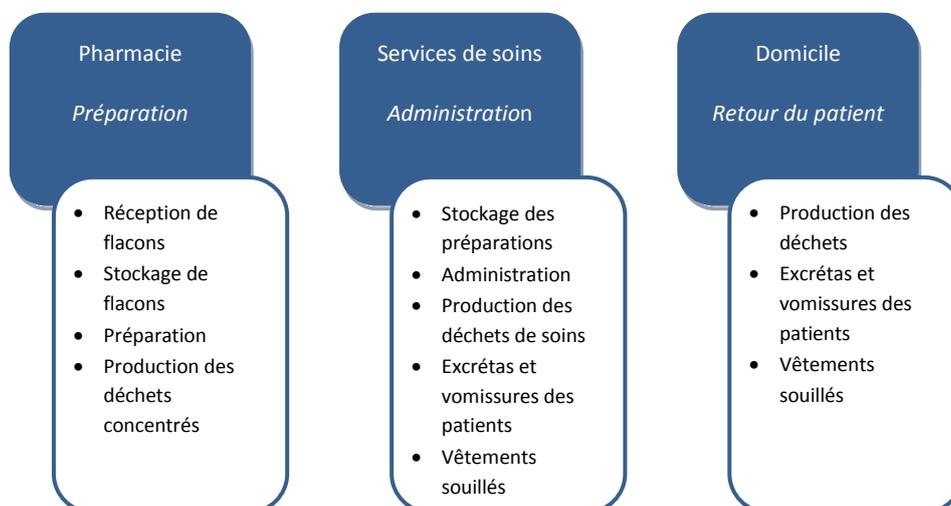


Figure 1 : Cartographie des sources de contamination chimique dans le processus de soins (1)

1/ Centralisation de la préparation des MCA

Suite au constat du danger représenté par la manipulation des MCA, il est apparu comme nécessaire de reconsidérer l'activité de préparation. Le décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments, des produits et des prestations (Code de la Sécurité Sociale) (3) ainsi que les critères d'agrément pour la pratique de la chimiothérapie de l'Institut National du Cancer (INCA) (4) imposent aux établissements de santé la centralisation de la préparation des MCA sous la responsabilité d'un pharmacien. Des locaux disposant d'équipements et matériels spécifiques doivent être dédiés à cette activité. La pharmacie gère le suivi de la préparation, la dispensation et le transport.

La centralisation de la préparation des MCA au niveau des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) a permis de sécuriser la préparation à travers la mise en place de procédures de préparation et de contrôle. Cela a aussi permis de respecter les exigences liées à la protection du personnel avec l'utilisation de technologies adaptées et à la protection de l'environnement.

Cette activité de préparation stérile de MCA doit répondre à une double exigence.

La première est liée à la garantie de la stérilité de la préparation effectuée. Leur fabrication est réalisée de manière aseptique dans des isolateurs ou des hottes à flux laminaire vertical (Poste de Sécurité Microbiologique de classe II (PSM II)), situés dans des ZAC. Les ZAC sont définies au chapitre 6.4.1. des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) comme étant « constituées de locaux et/ou d'équipements dont les qualités microbiologique et particulière de l'air sont maîtrisées » (5). Pour cela, des taux de contamination particulière et microbiologique sont exigés au repos et en activité, permettant ainsi de les classer. D'autres paramètres sont également contrôlés comme la température, l'humidité et la pression. Une cascade de pression doit être prévue entre la zone de préparation, les sas (entrées et sorties du personnel, du matériel et des déchets) et l'environnement extérieur non classé. Selon les BPP (chapitre 6 – paragraphe 6.4.2), ce différentiel de pression doit être de 10 à 15 Pascals entre chaque zone.

La deuxième exigence est liée à la maîtrise de la contamination chimique. La maîtrise de l'aéraulique avec les différentiels de pression permet également d'éviter la dissémination des contaminants chimiques en dehors des ZAC.

D'autre part, la mise en place d'équipements adaptés à la préparation (isolateurs ou PSM II) a réduit considérablement la contamination à laquelle sont exposés les manipulateurs hospitaliers. Pour la préparation de produits toxiques sous isolateur, les BPP (chapitre 7) recommandent de mettre l'isolateur en dépression par rapport à son environnement direct afin de privilégier la sécurité du personnel tout en garantissant la sécurité microbiologique des préparations. La surpression est possible mais il faut prouver que la contamination chimique est limitée en démontrant que l'ensemble des systèmes de transfert utilisés sont étanches. Pour la préparation de produits cytotoxiques sous flux unidirectionnel vertical, les BPP obligent de s'équiper de PSM de type II.

2/ Toxicité des MCA et recommandations liées à leur manipulation

Les MCA sont des molécules qui inhibent la croissance des cellules ou les détruisent de façon non spécifique. Ce mécanisme d'action induit de nombreux effets indésirables à court terme comme des rashes cutanés ou des syndromes grippaux et parfois plus sévères à long terme, notamment Cancérogènes, Mutagènes et Reprotoxiques (CMR) : infertilité, fausse couche, leucémie... L'International Agency for Research on Cancer (IARC) ou Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a établi une classification des molécules en quatre groupes, en fonction de leur risque cancérogène (6) :

- ❖ Groupe 1 : cancérogène pour l'homme (ex : cyclophosphamide)
- ❖ Groupe 2 : probablement (2A) ou peut-être (2B) cancérogène pour l'homme (ex : doxorubicine)
- ❖ Groupe 3 : ne peut être classifié quant à sa cancérogénicité pour l'homme pour cause de données insuffisantes (ex : methotrexate)
- ❖ Groupe 4 : probablement non cancérogène pour l'homme.

Cette classification est principalement basée sur les études épidémiologiques et les expérimentations animales. On retrouve la majorité des MCA dans les groupes 1 et 2. Une minorité est classée dans le groupe 3, comme les antimétabolites, tout en étant mutagènes et reprotoxiques.

Ces médicaments sont qualifiés de « dangereux ». L'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) fut la première à définir le terme de "médicament dangereux" (7). Elle les caractérise comme étant cancérogènes, tératogènes et

reprotoxiques. Le National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) ajoute deux termes à la définition de médicament dangereux : organotoxique à faible dose, et génotoxique (8).

Certaines catégories de travailleurs des établissements de santé sont exposées à ces molécules tout au long de leur poste de travail. Le risque d'exposition professionnelle à ces molécules est reconnu depuis les années 70.

L'exposition à ces molécules peut se faire par différentes voies : la voie injectable (injection accidentelle lors de la préparation ou de l'administration), la voie digestive (contamination d'aliments ou boissons stockés ou consommés en zone de travail ou mains contaminées portées à la bouche), la voie pulmonaire (par aérosolisation), la voie oculaire (aérosol, éclaboussure) et la voie cutanée (contact direct avec la peau). C'est l'absorption cutanée qui est majoritaire, suivie de la voie pulmonaire.

Les instances internationales ont donc publié des recommandations dans l'intention de maîtriser ce risque. Le premier guide de manipulation des MCA fut publié en 1986 par l'Occupational Safety and Health Administration (OSHA) (9), puis fut mis à jour en 1996 (10).

En 2004, le NIOSH publie une alerte à l'intention du personnel concerné pour les interpeller sur les risques encourus par cette exposition à long terme et préconise des méthodes afin de protéger leur état de santé (8). Cette alerte est accompagnée de la liste des médicaments incriminés, régulièrement mise à jour (11). Elle contient notamment des anticancéreux, des antiviraux, des hormones et des biothérapies. Chaque établissement de santé peut s'en inspirer pour établir sa propre liste de médicaments dangereux.

Cette alerte a également incité certaines organisations à revoir leurs politiques et procédures d'utilisation des médicaments dangereux : l'ASHP (2006) (7) ou la United States Pharmacopeial Convention (USP, 2017) (12) notamment ont développé des nouveaux guides. L'International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP) a publié un guide en 2007 (13) abordant tous les aspects impliqués dans la contamination (exemple : transport des MCA, matériel de préparation, formation du personnel, monitoring...).

Les BPP ont également un chapitre consacré aux « Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement » (chapitre 7) (5).

L'ensemble de ces recommandations fournit des informations sur la conception des locaux, le choix des équipements et des dispositifs médicaux utilisés pour la préparation et l'administration des MCA et les exigences requises pour l'habillement et la formation du personnel.

3/ Origine de la contamination chimique et moyens de prévention au niveau d'une unité de préparation

Comme le montrent de nombreuses études (14)(15)(16), la contamination chimique est bien présente dans les ZAC, même si les quantités et la répartition peuvent varier d'un hôpital à un autre. L'identification des principales sources de contamination chimique nous permettra de mettre en place un meilleur suivi et contrôle des taux de contamination.

a) Sources de contamination

L'USP, dont le chapitre 800 est consacré à la manipulation des médicaments dangereux, a réalisé un tableau présentant différentes situations à risque de contamination tout au long du circuit (Figure 2).

Table 1. Examples of Potential Opportunities of Exposure Based on Activity

Activity	Potential Opportunity of Exposure
Receipt	<ul style="list-style-type: none"> • Contacting HD residues present on drug containers, individual dosage units, outer containers, work surfaces, or floors
Dispensing	<ul style="list-style-type: none"> • Counting or repackaging tablets and capsules
Compounding and other manipulations	<ul style="list-style-type: none"> • Crushing or splitting tablets or opening capsules • Pouring oral or topical liquids from one container to another • Weighing or mixing components • Constituting or reconstituting powdered or lyophilized HDs • Withdrawing or diluting injectable HDs from parenteral containers • Expelling air or HDs from syringes • Contacting HD residue present on PPE or other garments • Deactivating, decontaminating, cleaning, and disinfecting areas contaminated with or suspected to be contaminated with HDs • Maintenance activities for potentially contaminated equipment and devices
Administration	<ul style="list-style-type: none"> • Generating aerosols during administration of HDs by various routes (e.g., injection, irrigation, oral, inhalation, or topical application) • Performing certain specialized procedures (e.g., intraoperative intraperitoneal injection or bladder instillation) • Priming an IV administration set
Patient-care activities	<ul style="list-style-type: none"> • Handling body fluids (e.g., urine, feces, sweat, or vomit) or body-fluid-contaminated clothing, dressings, linens, and other materials
Spills	<ul style="list-style-type: none"> • Spill generation, management, and disposal
Transport	<ul style="list-style-type: none"> • Moving HDs within a healthcare setting
Waste	<ul style="list-style-type: none"> • Collection and disposal of hazardous waste and trace contaminated waste

Figure 2 : Exemples de situations à risque de contamination chimique selon l'USP 800 (HD : Hazardous Drugs) (12)

Nous aborderons ici uniquement la contamination chimique de surface au niveau des unités de préparation (Figure 3).

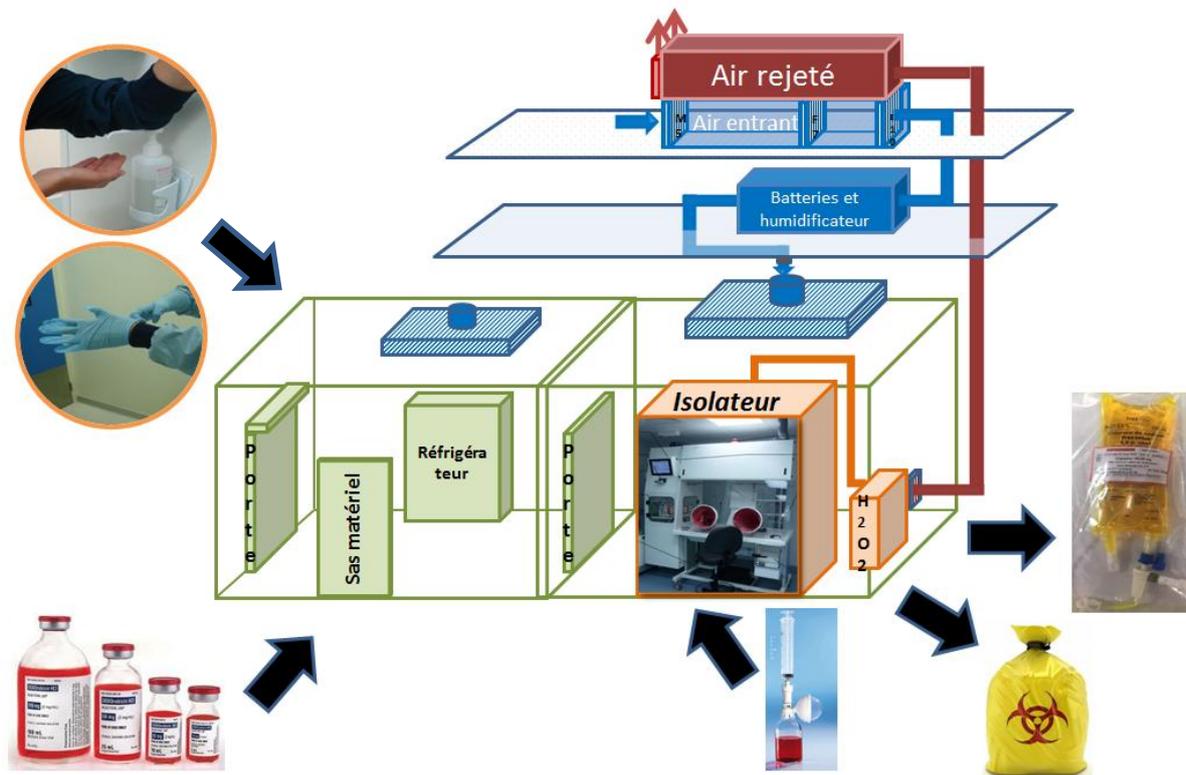


Figure 3 : Sources de contamination chimique au niveau des zones de préparation

Contamination externe des flacons de cytotoxiques

Au niveau de la PUI, la contamination commence dès la première étape du circuit des MCA, à savoir la réception des flacons. En effet, la contamination chimique de l'extérieur des parois des flacons de spécialités pharmaceutiques a été mise en évidence dans de nombreuses études. L'emballage primaire mais parfois aussi secondaire sont contaminés lors du processus de fabrication industrielle (17). L'étude de Connor en 2005 (18) a montré que la contamination peut être réduite au moment de la fabrication industrielle par la mise en place d'une procédure de nettoyage (réduction de 90 % de la contamination) et/ou d'un film plastique entourant le flacon.

La manipulation de ces flacons peut donc disperser les MCA, notamment au niveau du lieu de décartonnage, de stockage et de préparation.

Contamination lors des activités de préparation et de contrôle

Le processus de préparation est également une source de contamination suite à la production d'aérosols liée à la mise en surpression de l'intérieur du flacon. Ces fuites d'aérosol ont été mises en évidence dans une étude de simulation de préparation avec la technique de transfert classique, utilisant des aiguilles et des

seringues, avec une solution marqueur de fluorescéine (Spivey et Connor 2003 (19)) ou de quinine (Bonnabry, Gerpac 2006 (20)).

Ainsi, la technique traditionnelle de préparation tend à être remplacée par l'utilisation de dispositifs médicaux plus élaborés tels que des trocarts de prélèvement avec prise d'air intégrée ou même par des dispositifs de transfert en système clos (CSTD : Closed System Transfer Device) permettant d'équilibrer les pressions entre l'intérieur et l'extérieur des flacons. Selon le NIOSH, un CSTD est un dispositif de transfert de médicaments qui interdit mécaniquement le transfert de contaminants environnementaux à l'intérieur du système et la fuite de médicaments dangereux vers l'extérieur du système (8). Les recommandations européennes préconisent l'utilisation de ce système étant donné le bénéfice qu'il apporte en termes de sécurité du personnel (21).

L'étude de Spivey et Connor a également permis, avec un test de fluorescéine in vitro, de valider l'étanchéité d'un CSTD (système PhaSeal™, laboratoire Becton-Dickinson) (19). L'intérêt de l'utilisation en routine des CSTD est confirmé par l'étude de Simon et al. (2016) (22). Elle témoigne de la diminution de contamination des enceintes de préparation suite à l'utilisation de CSTD en comparaison à l'utilisation d'un système classique de préparation (aiguilles et trocarts avec prise d'air intégrée). Cette diminution est primordiale et permet ainsi de limiter la contamination qui sera véhiculée dans les différentes ZAC de l'unité de préparation et dans les services de soins. Le choix des dispositifs de préparation est donc un élément essentiel de la maîtrise de la contamination chimique.

Complexité du nettoyage des contaminants chimiques

Compte tenu de la diversité des MCA et de la complexité à trouver un produit permettant d'éliminer toute trace de MCA, l'absence de nettoyage efficace peut être considérée comme une source de contamination. Nous reviendrons ultérieurement sur ce problème.

b) Moyens de prévention

Conscients de cette contamination, la mise en place de mesures de prévention et de protection est essentielle pour diminuer le risque. De nombreux moyens sont à notre disposition.

Le système documentaire et la formation du personnel

Tout le personnel impliqué dans l'utilisation de ces molécules doit être informé des risques auxquels il est soumis et recevoir une formation appropriée en fonction de sa profession pour comprendre ces risques et connaître les moyens de protection (bases de pharmacologie, équipement de protection individuelle (EPI), gestion d'un bris de flacon, théorie de la manipulation aseptique, circuit...).

Par leur méthode de travail, les employés influencent leur exposition et celle de leur entourage. Chacun doit avoir une connaissance actualisée du risque professionnel et s'assurer que ses pratiques de travail suivent les meilleures recommandations disponibles.

Un système de procédure doit être instauré et sert de support à la formation du personnel (13). Il doit régulièrement être mis à jour et être disponible à tout moment. La formation du personnel doit se faire de manière régulière. L'ISOPP recommande de la renouveler tous les 2 à 3 ans afin d'y intégrer les nouveautés (nouvelles molécules, innovations techniques) ou en cas de changement majeur des pratiques. Le personnel pharmaceutique est entraîné à la manipulation des MCA avant de pouvoir exécuter les préparations, tâche qui leur est réservée. La formation se focalise sur la réalisation des préparations, la gestion des déchets et des incidents ainsi que sur le stockage adéquat (modalités de conservation des flacons et préparations). Elle contient par exemple les règles de manipulation sous isolateur ou sous hotte à flux laminaire, la compréhension des technologies des salles propres, la manipulation aseptique, l'utilisation des dispositifs médicaux ou la bonne application des procédures de nettoyage.

Une évaluation régulière de la pratique est conseillée pour tout le personnel qui prépare et administre la chimiothérapie. Les méthodes telles que la simulation de préparation/administration avec de la quinine (20) ou de la fluorescéine (19) détectées par une lampe à rayonnement ultraviolet peuvent être utilisées afin de vérifier la manipulation correcte des MCA en limitant leur dissémination et d'éliminer les gestes à risque.

Les locaux

La conception des locaux, de son architecture à l'aérounique, est pensée pour limiter les contaminations. Les zones de repos du personnel et des patients ou visiteurs sont par exemple séparées des zones exposées aux MCA (12), ce qui évite notamment la contamination de l'alimentation.

Les Equipements de Protection Individuelle

Afin d'éviter la dissémination de la contamination et de protéger le personnel de la contamination chimique, un EPI doit être porté lors de la production de préparations de MCA (5)(7)(12)(13). Les EPI pour la réalisation de préparations stériles dangereuses se composent :

- D'une combinaison hydrophobe, de préférence à usage unique, sans ouverture sur le devant, à manches longues et avec des fermetures aux poignets (exemple : élastiques).
- De gants résistants au passage des MCA, généralement en nitrile. Selon la norme D6978-05 de l'American Society of Testing and Materials (ASTM), le latex, le nitrile, le polyuréthane et le néoprène sont suffisamment imperméables aux MCA (23). Ils sont changés régulièrement tout au long du poste de travail ou en cas de contamination et peuvent être doublés si nécessaire. Des gants à manchettes peuvent être utilisés pour recouvrir les manches de la combinaison. Ils doivent être sans poudre pour éviter que la poudre se disperse et augmente le taux de particules ou qu'elle absorbe les MCA.
- D'un masque chirurgical. Le NIOSH recommande le port d'un masque N95 avec filtre à particules pour protéger le manipulateur ; ce type de masque étant difficile à tolérer au long cours et étant donné la protection offerte par les isolateurs ou PSMII, les unités de préparation le réserve plutôt aux incidents et actes à risques.
- D'une charlotte ou cagoule pour recouvrir les cheveux et la barbe.
- De chaussures dédiées et/ou de sur-chaussures étanches.

Un EPI doit aussi être porté pour chaque contact avec un produit cytotoxique et est adapté à chaque activité (bris de flacon, gestion des déchets, administration...). Il est retiré en sortant de la zone d'exposition afin de ne pas propager cette contamination.

Les enceintes de préparation et leurs systèmes de transfert

Les systèmes de sortie des préparations et des déchets au niveau des enceintes de préparation sont un élément clé dans la maîtrise de la propagation des contaminants chimiques. Certains dispositifs sont proposés pour permettre une sortie des déchets et des préparations en « système clos » permettant d'associer l'opération de sortie à celle du conditionnement et ainsi de limiter la contamination chimique à l'extérieur de l'isolateur (Biosafe[®], Bêta Bag[®], Tubing[®]...).

Concernant la gestion des déchets, les MCA concentrés doivent suivre une filière spécialisée, avec incinération à 1200°C (24). Les autres déchets souillés contenant seulement des traces de MCA seront éliminés par la filière des DASRI (Déchets d'Activité de Soins à Risque Infectieux) avec une incinération à 850°C. Les EPI non contaminés sont jetés avec les déchets ménagers, sauf les gants qui sont mis avec les DASRI. Chaque unité gère la répartition des déchets dans ces filières en fonction de son circuit et de son analyse de risques.

4/ Intérêts du monitoring de la contamination chimique

Au vu des risques que représente la contamination chimique pour le personnel, il apparaît comme essentiel de pouvoir la mesurer pour agir sur sa réduction et ainsi protéger le personnel d'une exposition. Même si la contamination ne peut être totalement éliminée, de nombreuses procédures sont mises en place afin de la limiter au maximum selon les connaissances et les moyens à disposition. Le monitoring permet de vérifier leur efficacité.

Aucune limite d'exposition à ces molécules, sans danger pour la santé, n'est définie. C'est pourquoi l'exposition doit être la plus faible possible et que tous les moyens nécessaires doivent être mis en œuvre pour la diminuer.

Les méthodes de suivi de cette contamination sont nombreuses et différentes en fonction de l'objectif choisi : le monitoring environnemental sert à suivre la contamination environnementale résiduelle (dans les ZAC, isolateurs ou services de soins) et le respect des procédures alors que le monitoring biologique est employé pour le suivi médical du personnel. Dans ces deux cas, les étapes de préparation et d'administration sont des points critiques de l'utilisation des MCA et sont donc plus surveillées.

Le bénéfice du monitoring réside dans l'obtention d'informations sur les origines de la contamination et le suivi de l'efficacité des actions de prévention (Kiffmeyer et al. 2013) (25). Il peut être envisagé à différents niveaux : validation des modes opératoires, validation des pratiques, validation de la technique de nettoyage, évaluation du risque de contamination croisée entre les préparations réalisées dans une même enceinte stérile, évaluation des équipements de confinement. Il conduit la plupart des unités à adapter leurs procédures (ex : changement de produit de

nettoyage, changement plus fréquent des gants, amélioration de la formation du personnel...).

Lors de la mise en place d'une nouvelle procédure, la réalisation de deux campagnes de prélèvements espacées dans le temps peut permettre l'évaluation de l'efficacité de la procédure (Hedmer et al. 2005) (26). Une amélioration des techniques de nettoyage peut par exemple être étudiée pour diminuer la contamination.

a) Prélèvement des surfaces

La fréquence des prélèvements

Pour avoir une vision exhaustive et exacte de la contamination selon l'activité, le monitoring doit se faire sur plusieurs jours, un seul prélèvement ne constitue pas un véritable reflet de la contamination. La répétition des mesures sur la durée permet une réelle efficacité (25). Chaque établissement adapte la fréquence de ses analyses en fonction de ses moyens et son activité et réalise son propre système de surveillance formalisé. L'USP recommande de faire des prélèvements au minimum tous les 6 mois (12).

Le monitoring en pratique

Différentes méthodes de prélèvement des surfaces ont été recensées et analysées par Petit et al. en 2017 (27). La méthode de prélèvement des surfaces la plus fréquemment inventoriée est le prélèvement par essuyage, réalisé avec une lingette, une compresse, un coton ou un papier filtre imbibé. L'agent mouillant choisi est variable : tampon acétate, eau, hydroxyde de sodium, mélange méthanol/acétonitrile/eau... Les deux caractéristiques intervenant dans le choix de cette solution sont le rendement de désorption et la compatibilité avec les matériaux du support à prélever (28). La méthode optimale de prélèvement est sélectionnée par chaque unité selon ses méthodes de travail et les équipements disponibles.

Concernant le dosage des MCA, les chromatographies phase gazeuse ou phase liquide à haute performance sont les plus retrouvées avec une méthode de détection adaptée à la molécule recherchée.

Il est important de standardiser les méthodes de prélèvements et analytiques au sein d'une même unité pour éviter tout biais dans les résultats en fonction de la personne

qui réalise le monitoring et l'analyse, mais aussi pour pouvoir comparer les résultats dans le temps.

Les molécules analysées (appelées « molécules traceurs ») doivent être choisies en fonction de l'activité pour être les plus représentatives possibles de la contamination. Ce sont des molécules manipulées en grande quantité dans l'unité et si possible faisant partie du groupe 1 de la classification IARC pour ne pas sous-estimer le risque (29).

Parmi les molécules les plus utilisées, on retrouve le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le 5-fluorouracile, le methotrexate, et les sels de platine. Les dérivés du platine nécessitent une méthode de dosage plus spécifique que les autres molécules (voltamétrie ou spectrométrie de masse par plasma à couplage inductif), leur dosage est donc à l'appréciation de chaque PUI en fonction de son activité.

Selon l'étude de Kiffmeyer et al. en 2013 (25) réalisée sur 130 établissements de santé allemands, le 5-fluorouracile est la molécule la plus retrouvée, suivi de la gemcitabine, du cyclophosphamide et de l'ifosfamide.

Parmi les limites des techniques de dosage, il existe d'une part l'impossibilité de doser facilement l'intégralité des molécules et d'autre part une sensibilité parfois insatisfaisante ne permettant pas de quantifier les molécules à l'état de trace.

Le plan d'échantillonnage

De nombreuses publications relatent le suivi de la contamination chimique selon la procédure spécifique de l'équipe et comparent les taux en fonction des lieux de prélèvement. Certains facteurs sont susceptibles de faire varier les résultats (solvant d'essuyage et de désorption, utilisation d'une hotte ou d'un isolateur, technique de manipulation...), il est donc difficile de comparer les données de la littérature entre elles.

Les premières études sur le sujet, au début des années 90, font mention de prélèvements de surface positifs et ont ainsi démontré l'intérêt de ce suivi.

Connor et son équipe sont très investis dans les travaux sur la contamination chimique. Leur étude de 1999 comparant la contamination chimique dans plusieurs centres hospitaliers américains et canadiens fait partie des études pionnières qui traitent de ce sujet (30). Elle fait état de quantités variables de MCA retrouvées dans les hottes et leur environnement immédiat mais aussi dans les services de soins, principalement à proximité des lits de patients.

Les surfaces très proches des hottes sont généralement les plus contaminées dans les ZAC (sol devant la hotte, grille d'aspiration sur le devant de la hotte) (15)(16)(25)(30)(31)(32), parfois même plus que l'intérieur des hottes.

Mais la contamination est également disséminée dans les locaux. Les niveaux de contamination des sols et autres aménagements des ZAC prouvent que le risque de propagation est réel (pailles, sacs déchets...). Les armoires de rangement des flacons de MCA et les réfrigérateurs peuvent aussi être un lieu de contamination élevée. Ils ne doivent donc pas être oubliés dans les procédures de nettoyage. D'autres auteurs évoquent, quant à eux, une contamination inattendue sur certains objets (poignées, stylos...).

Les études comparant la contamination dans les PUI et les services de soins ne retrouvent pas toutes les mêmes résultats. Cela dépend notamment de la localisation de l'étude. L'étude de Connor et al. (1999) (30) dans les établissements de santé américains retrouve une contamination plus élevée dans les PUI. Des études sur les établissements de santé canadiens (16)(31)(32) montrent quant à elles que parfois la contamination est supérieure dans les services.

Ces études, réalisées sur un très grand nombre d'établissements et sur plusieurs années, relatent une diminution de la contamination au fil du temps et prouvent ainsi l'intérêt du monitoring. Le suivi régulier permet d'attirer l'attention des professionnels de santé sur le risque associé à cette exposition et d'améliorer leur vigilance.

b) Prélèvements d'air

Les MCA ne sont pas seulement présents sur les surfaces, c'est pourquoi les PUI procèdent parfois à des prélèvements d'air afin d'analyser la contamination de l'air par aérosolisation (Kiffmeyer et al. 2002) (33). En effet, les MCA disposent d'une pression de vapeur à température ambiante qui induit une présence de molécules à l'état gazeux. Une petite quantité peut être vaporisée dans l'air en quelques minutes, voire quelques secondes. D'autres procédés sont à l'origine de l'aérosolisation des MCA comme l'extraction de l'air dans une seringue lors de la préparation ou une fuite au niveau d'une tubulure lors de l'administration (13).

Les molécules les plus recherchées dans ce cadre sont le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le 5-fluorouracile et le methotrexate. Néanmoins, les méthodes de prélèvements ne sont pas optimales et les résultats ne sont pas représentatifs.

c) Monitoring biologique

Le suivi médical

Afin de limiter les effets indésirables, l'exposition aux MCA nécessite une surveillance médicale régulière au niveau immunologique, cutané et génotoxique, permettant ainsi de détecter les premiers effets biologiques réversibles et de réduire l'exposition avant de voir apparaître des effets irréversibles.

Un suivi individuel renforcé de la médecine du travail est imposé au personnel exposé aux CMR par le décret n° 2016-1908 du 27 décembre 2016 relatif à la modernisation de la médecine du travail (Code du travail (34)). Il est composé d'un examen médical d'aptitude à l'embauche afin d'effectuer une prévention auprès de l'employé. Il doit servir de référence (santé générale et fonction reproductrice) et permet de faire le point sur les antécédents professionnels pour estimer l'exposition antérieure. Les données enregistrées sont les médicaments manipulés (Dénomination Commune Internationale (DCI), quantité, galénique), le nombre d'heures consacrées à la manipulation et le nombre de préparations ou administrations (12).

Selon les exigences de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS), des visites médicales régulières sont ensuite organisées (35). L'examen clinique vérifie l'apparition d'effets aigus ou subaigus (lésions cutanées, dyspnées, céphalées...) ou d'effets précoces d'intoxication chronique (douleurs abdominales, fatigue...). Une surveillance biologique est parfois mise en place : un trouble biologique ou une pathologie en lien avec l'exposition doit amener à une réévaluation des méthodes de prévention ou à l'identification d'un nouveau risque. La surveillance médicale fait donc pleinement partie du projet de diminution de l'exposition.

Un contrôle supplémentaire est effectué et enregistré par la médecine du travail en cas d'incident de manipulation (exemple : piqûre accidentelle, bris de flacon).

Les dosages

Le suivi de l'exposition du personnel se fait le plus fréquemment par dosage urinaire des MCA et de leurs métabolites ou de la créatininurie. Cette dernière peut être modifiée par exposition aux sels de platine, comme c'est le cas dans l'étude de Mason et al. de 2005 (36). Elle était plus élevée chez les personnes exposées au platine que chez les non-exposées. Ce type de monitoring reflète l'exposition des 8 à 24 heures précédentes.

D'autres méthodes sont utilisées comme la recherche de mutagénicité de l'urine, d'échange de chromatides sœurs ou d'aberrations chromosomiques (13).

Le dosage urinaire des MCA et leurs métabolites reste la méthode la plus sensible et la plus spécifique. En effet, elle n'est pas influencée par des facteurs comme le régime alimentaire, le tabac ou une exposition à d'autres médicaments. Le risque n'est donc pas surestimé. Les molécules recherchées sont les mêmes que pour la contamination des surfaces.

Néanmoins le monitoring biologique est souvent utilisé dans un contexte d'étude scientifique plutôt que pour un réel suivi biologique.

L'indice de Contact Cytotoxique (ICC)

L'ICC peut être calculé afin d'apprécier l'exposition :

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

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

nA : nombre d'administrations réalisées par une même personne pendant la même période.

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

Trois niveaux ont été définis en fonction du résultat :

- niveau I : indice < 1, préparation et administration occasionnelles, hotte à flux laminaire vertical ou isolateur souhaitables ou mesures de protection minimales
- niveau II : compris entre 1 et 3, préparation et administration en quantité modérée, unité de reconstitution souhaitable, hotte à flux laminaire vertical ou isolateur au minimum
- niveau III : indice > 3, préparation et administration de façon intensive, unité de reconstitution justifiée

Cependant cet indice ne tient pas compte du degré de risque des molécules utilisées ou des toxicités cumulatives, il n'a donc qu'une valeur indicative.

d) Guides sur les résultats du monitoring

Certains auteurs ont tenté de développer des guides avec des valeurs limites afin d'aider les professionnels de santé à contrôler leur contamination chimique. C'est par exemple le cas de Schierl et al. (2009) (37) qui conseille d'avoir pour

objectif des taux inférieurs au 75^{ème} percentile des résultats de monitoring, calculés par rapport aux résultats de plusieurs établissements, ou Hedmer et al. (2012) (38) qui estiment que des résultats inférieurs au 90^{ème} percentile sont suffisants. Le 50^{ème} percentile peut également servir de valeur intermédiaire pour classer les résultats.

Etant donné que la suppression totale de la contamination chimique est impossible, ces guides permettent de cibler des objectifs, d'interpréter les résultats des prélèvements et de les comparer. Ils n'ont pas vocation à déterminer des valeurs sûres pour la santé.

Il existe également des guides pour le monitoring biologique (39) : des taux urinaires inférieurs au 90^{ème} percentile sont recommandés.

5/ Le nettoyage

Le nettoyage des ZAC est un facteur important influençant la contamination. Son efficacité dépend du temps, de l'effet mécanique, des agents de nettoyage, de la température, de la qualité de l'eau, du rinçage et de l'aspect quantitatif et qualitatif de la contamination initiale (40). Le choix des protocoles appliqués et des produits employés doit être réfléchi afin d'éliminer réellement les MCA plutôt que de les étaler mais aussi pour respecter les contraintes microbiologiques.

a) Les surfaces concernées et la fréquence de nettoyage

Toutes les surfaces et tous les équipements de la ZAC sont nettoyés de façon périodique et selon l'analyse de risques effectuée par le centre. Les zones les plus propres sont nettoyées en premier. Selon les BPP, l'inertie des surfaces évite les risques d'adsorption ou de fixation des MCA. Elles doivent être faciles à nettoyer (5). L'ISOPP recommande un nettoyage et une désinfection quotidiens des surfaces de travail et des sols, hebdomadaires pour les tables et chariots (de préférence en acier inoxydable) (13). Les étagères sont vidées et lavées une fois par semaine. Un nettoyage mensuel suffit pour les murs et plafonds, qui doivent être en matière lavable et non poreuse.

La fréquence est augmentée en cas d'incident qui pourraient influencer la contamination.

b) Les agents et matériels de nettoyage

Le matériel utilisé ne doit pas relarguer de particules ou de substances toxiques, volatiles ou corrosives. L'usage unique est à privilégier (13).

Afin d'harmoniser les pratiques des différents agents, des procédures sont rédigées sur le nettoyage (et si possible l'inactivation) des MCA sur les surfaces inertes (5).

Plusieurs opérations peuvent être effectuées (7)(12) :

- La désactivation : permet la transformation des MCA. L'alcool ne doit pas être utilisé lors de la première étape car il étale la contamination.
- La décontamination : c'est l'élimination des MCA ou autres contaminants. Ils sont transférés sur le matériel de décontamination. Elle peut être exécutée avec des détergents, de l'eau, des surfactants. La détergence est le processus selon lequel des salissures sont détachées de leur substrat et mises en solution ou en dispersion, selon la norme NF EN ISO 862 (41).
- La désinfection : réalisée avec un désinfectant, à faire plusieurs fois par jour. C'est un terme générique désignant toute action à visée anti-microbienne, quel que soit le niveau de résultat, utilisant un produit pouvant justifier in vitro des propriétés autorisant à le qualifier de désinfectant ou d'antiseptique (41).

Les détergents et désinfectants sont sélectionnés en fonction de leurs propriétés antimicrobiennes, tout en étant compatible avec les surfaces concernées et sans créer ou laisser de résidus toxiques. L'emploi d'un détergent et d'eau stérile immédiatement suivi d'isopropanol (IPA) 70% (ou autre désinfectant) est conseillé par l'ISOPP.

Si les produits permettant de réduire la contamination microbiologique sont bien connus, aucune recommandation spécifique n'existe pour réduire la contamination chimique.

Quelques études comparent l'efficacité de différents produits sur les résultats de monitoring chimique. On peut alors constater qu'il n'existe pas de produit universel, agissant de manière efficace sur l'ensemble des MCA.

L'hypochlorite de sodium est souvent reconnu comme étant le produit le plus efficace (hypochlorite de sodium 2% recommandé par l'USP) (42)(43). C'est en effet un agent oxydant, qui désactive les MCA. Il a à la fois une action de décontamination chimique et microbiologique. Cependant, les produits de dégradation formés peuvent être toxiques, et notamment mutagènes (44). De plus, il est agressif pour les surfaces et

doit donc être neutralisé par du thiosulfate de sodium ou un détergent (12). Beaucoup de fabricants d'isolateurs et hottes déconseillent son usage. Il est aussi dangereux pour la santé à cause de ses propriétés irritantes (peau, œil, voies respiratoires) (44) et génotoxiques. Le meilleur rapport efficacité/sécurité est recherché et l'hypochlorite de sodium n'est pas satisfaisant.

De même, les surfactants seraient des produits avec une efficacité élevée (45). Une étude de Queruau Lamerie et al. (44) présente un produit qui semble mieux convenir à l'effet recherché : le SDS (Sodium Dodecyl Sulfate)/IPA. Le SDS agit plutôt sur les molécules hydrophiles et l'IPA sur celles lipophiles. Les deux entités sont donc complémentaires. L'étude compare l'efficacité de plusieurs surfactants ainsi que de l'hypochlorite de sodium, l'eau, l'IPA et l'acétone. Le SDS est un surfactant anionique, testé à plusieurs concentrations. Son efficacité augmente avec sa concentration. Toutefois, la plus haute concentration (10^{-1} M) a l'inconvénient de parfois laisser un fin film après utilisation, qui peut favoriser une contamination microbiologique. De manière à accélérer l'évaporation du produit, l'IPA a été ajouté dans la formulation. Malgré cela, la concentration à 10^{-1} M laissait toujours quelques traces, mais l'évaporation du produit était plus rapide. Des concentrations de 5, 20 et 30% d'IPA ont été confrontées : la reproductibilité était supérieure avec la solution à 20% et le SDS/IPA est plus efficace que le SDS seul. La formule de SDS 10^{-2} M/IPA 20% a donc été démontrée comme étant le meilleur compromis entre l'efficacité et l'absence de résidus. L'intérêt d'associer l'IPA à un produit de nettoyage pour augmenter son efficacité a été démontré in vitro par Hon et al. (42).

Le SDS 10^{-2} M/IPA 20% a été évalué pour une utilisation en routine. Sa supériorité sur l'IPA seul, employé dans des hottes, a été révélée par Anastasi et al. (43) et son usage pour le nettoyage des isolateurs a également été testé dans la publication de Vasseur et al. (46).

c) La méthode de nettoyage

Les techniques de nettoyage peuvent aussi influencer son efficacité et sont donc étudiées. Le nettoyant peut par exemple être appliqué directement sur la surface ou sur une lingette : aucune différence n'a été remarquée dans l'étude de Hon et al (42) ou de Roland et al (47), la pulvérisation sur la surface a montré de meilleurs résultats dans celle de Lê et al (45). La fréquence de changement du support de nettoyage est également un élément à prendre en compte.

La quantité de produit optimale n'est pas identifiée et peut aussi changer les données. Une plus grande quantité améliorerait la qualité du nettoyage (45).

Le matériau de la surface à nettoyer impacte l'efficacité : c'est ce qu'a recherché l'étude de Böhlandt et al (48). La qualité du nettoyage mais également du prélèvement diffère selon l'aspect des surfaces.

Les données de la littérature sur le nettoyage sont donc assez difficiles à comparer dans la mesure où de nombreux facteurs peuvent faire varier les résultats.

6/ Conclusion

La centralisation de la préparation des chimiothérapies au sein des PUI a permis d'améliorer les pratiques ainsi que les exigences de sécurité, aussi bien pour la préparation que pour le personnel. Des moyens de protection ont ainsi pu être mis en œuvre et le suivi de la contamination permet une mise à jour permanente de ces moyens.

Au CHU de Lille, depuis l'ouverture des derniers locaux de préparation en décembre 2015, nous avons voulu exploiter l'ensemble des données recueillies suite aux prélèvements chimiques réalisés mensuellement dans les différentes ZAC de l'unité et ainsi pouvoir analyser les facteurs d'influence et tenter d'améliorer le nettoyage.

Partie II : Analyse des données de la contamination chimique de l'unité de préparation du CHU de Lille

La maîtrise de la contamination chimique est un véritable enjeu des unités de préparation des cytotoxiques. Tous les moyens possibles sont mis en œuvre pour la limiter au maximum.

Afin de pouvoir la contrôler, il est nécessaire de se poser la question de l'origine de la contamination ainsi que des facteurs l'influençant positivement ou négativement et mettre en place des actions correctives.

Peu de recommandations existent concernant les actions à réaliser au niveau du nettoyage permettant une décontamination chimique. L'USP, l'ASHP et le NIOSH (7)(11)(12) ont inséré quelques indications sur le nettoyage dans leurs guides de manipulation des cytotoxiques mais celles-ci restent insuffisantes à l'établissement de procédures correctes et efficaces.

En l'absence d'études sur plusieurs années analysant les taux de contamination et les facteurs d'influence, l'examen des résultats de monitoring chimique du CHU de Lille semble intéressante et nécessaire pour l'amélioration des méthodes de travail et assurer ainsi la sécurité du personnel.

1/ Présentation des locaux de l'unité et du processus de préparation

a) Locaux et isolateurs

L'Unité de Préparation Centralisée des Cytotoxiques (UPCC) du Centre Hospitalier Universitaire de Lille qui a ouvert en décembre 2015 est composée d'une ZAC de classe C (en dépression à -15Pa) avec quatre isolateurs (Sieve[®]) : deux bipostes et deux monopostes. Les deux isolateurs bipostes sont réservés à la préparation des MCA, un monoposte aux essais cliniques et un monoposte aux anticorps monoclonaux. Ils sont tous en dépression (-50Pa) et en classe A. L'activité est en constante augmentation ; en 2017, 43 824 préparations ont été réalisées à l'UPCC.

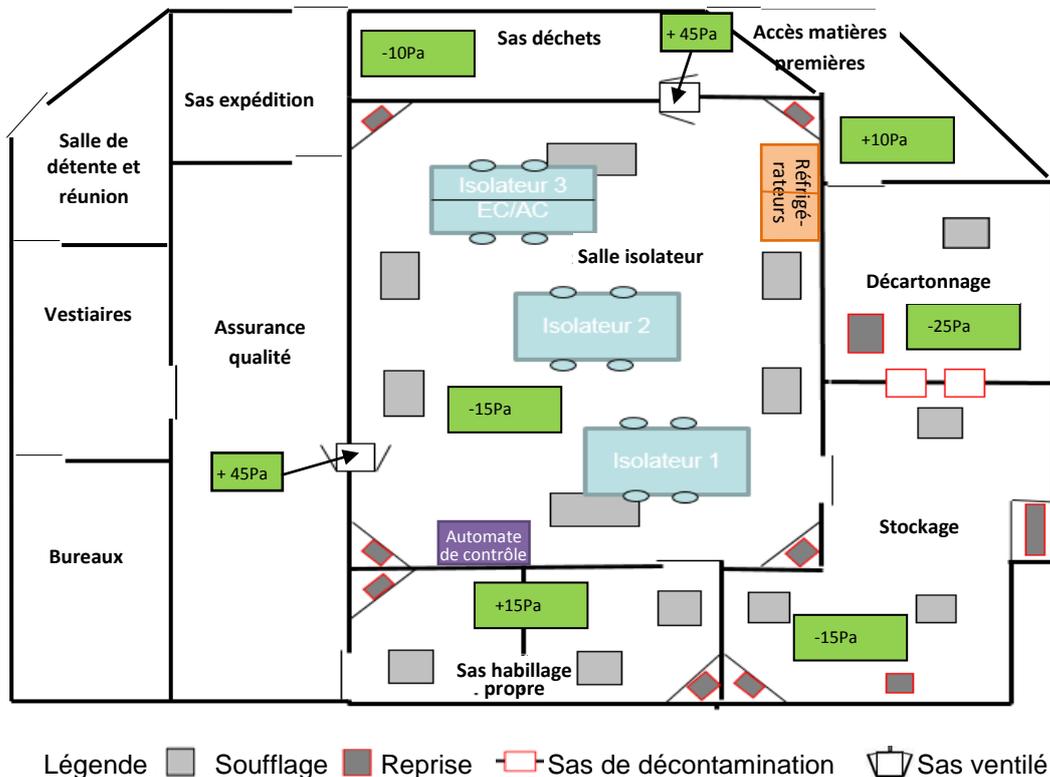


Figure 4 : Schéma des locaux de l'UPCC

b) Processus de préparation (Annexe1)

Une fois réceptionnés et décartonnés, les flacons subissent une décontamination microbiologique de surface au peroxyde d'hydrogène dans un sas de décontamination Malochet[®] puis sont stockés dans des armoires et réfrigérateurs au niveau de la ZAC. Après validation pharmaceutique des prescriptions et édition des fiches de fabrication, les flacons sont placés dans des paniers avec le matériel nécessaire à la préparation et les étiquettes. Après un double contrôle, ces paniers sont ensuite placés dans les sas d'entrée des isolateurs et une décontamination de surface au peroxyde d'hydrogène est effectuée.

Selon les molécules, trois techniques de préparation sont utilisées associant des dispositifs médicaux différents :

- un système de prélèvement de type aiguille (laboratoire BD)
- un système de prélèvement avec prise d'air intégrée (Spike Codan[®])
- un CSTD (système PhaSeal[™] du laboratoire BD)

Les contrôles des préparations sont réalisés soit par double contrôle (essai clinique et injection intrathécale (IT)) soit par spectroscopie UltraViolet (UV)-Raman

via le QCPrep+ (Icônes services). Pour le contrôle analytique, des échantillons de 1,2 mL sont prélevés sur certaines préparations (poches et dispositifs d'administration au domicile en continu) avec une seringue luer lock et sont transférés dans un flacon.

Une fois le contrôle effectué et conforme, les préparations étiquetées sont emballées dans un sachet zippé puis sorties de l'isolateur par l'intermédiaire d'un sas dynamique. Le sachet zippé est ensuite soudé et la préparation est transmise au secteur assurance qualité pour libération pharmaceutique.

Les déchets sont éliminés dans des sacs déchets par une sortie sécurisée au niveau des isolateurs sauf les containers pour les dispositifs tranchants et les bacs d'évacuation des liquides qui sont sortis de l'isolateur par les sas d'entrée avec un emballage. Ces déchets sont ensuite envoyés dans le local dédié par l'intermédiaire d'un sas ventilé en surpression.

2/ Présentation du monitoring chimique au CHU de Lille

a) Méthode de prélèvement des échantillons

Des prélèvements chimiques ont été effectués avant le démarrage de l'activité puis une fois par mois depuis mars 2016, si possible les 1ers mercredi du mois (selon l'activité), et en situation exceptionnelle (bris de flacon, maintenance...). Ils sont réalisés en milieu de journée en fonction de l'activité.

Vingt-trois points de prélèvements ont été choisis et répertoriés (Annexe 2). Ces points sont répartis dans tous les locaux de l'UPCC et permettent une surveillance à chaque étape du circuit : salle de décartonnage, salle de stockage des produits, salle de l'isolateur, sas d'habillage propre, salle Assurance Qualité, salle déchets, sas d'expédition des préparations, bureaux, vestiaires, salle de pause. Certains varient d'un mois à l'autre ou en fonction des incidents survenus durant le mois.

Cinq témoins négatifs sont également réalisés à chaque campagne de prélèvement.

Les prélèvements se font par essuyage. Des compresses de 5 cm sur 5 cm sont utilisées et pliées en quatre grâce à des pinces Kocher stériles. 1 mL d'Eau Pour Préparations Injectables (EPPI) est prélevé avec une seringue à tuberculine et déposé sur la compresse. La surface à prélever (10 cm sur 10 cm) est ensuite essuyée avec la compresse jusqu'à ce que la surface soit totalement sèche, c'est-à-

dire quatre fois, de façon horizontale puis verticale selon le schéma présenté en figure 5.

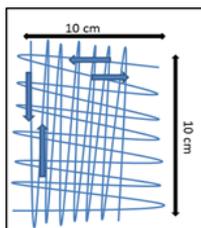


Figure 5 : Schéma du mode d'essuyage utilisé pour la réalisation du prélèvement chimique

Afin d'harmoniser les pratiques pour toutes les surfaces, les prélèvements suivent le même protocole dans les isolateurs et dans la ZAC. La méthode sélectionnée n'est pas agressive afin de respecter les matériaux composant les isolateurs, incompatibles avec les solvants organiques.

La compresse est placée dans un tube de prélèvement (tube à fond conique stérile de 15 mL Falcon[®]) qui sera ensuite stocké au congélateur à -20°C jusqu'à l'analyse, pour une durée maximale de quinze jours. Le transport des prélèvements de la PUI jusqu'au laboratoire se fait le lendemain dans une glacière dédiée et réfrigérée.

Les prélèvements sont accompagnés d'une fiche de traçabilité mentionnant les informations suivantes (Annexe 3) :

- Les dates et heures du prélèvement, de la congélation, de la décongélation et de l'analyse
- La date et heure du dernier bionettoyage (bimensuel)
- La ou les personnes ayant effectuée le prélèvement
- Le nombre de bris de flacon dans le trimestre et les médicaments concernés
- Les points de prélèvements avec précision si nécessaire

b) Molécules dosées

Dix molécules dosables par le laboratoire de toxicologie du Centre de Biologie Pathologie (CBP) du CHU de Lille sont recherchées : le 5-fluorouracile, la dacarbazine, la cytarabine, le ganciclovir, l'ifosfamide, le cyclophosphamide, la gemcitabine, le methotrexate, la doxorubicine et l'irinotecan. Ces molécules ont été choisies car elles représentent une grande partie de notre activité (35% des préparations). Le ganciclovir n'est pas un MCA mais compte tenu de son potentiel tératogène et cancérigène, des précautions doivent être prises lors de sa manipulation, il est donc préparé à l'UPCC.

Le 5-fluorouracile, la gemcitabine, l'ifosfamide, le ganciclovir, la cytarabine, le cyclophosphamide et le methotrexate sont des molécules hydrophiles alors que l'irinotecan, la doxorubicine, et la dacarbazine sont hydrophobes.

c) Méthode de dosage

Afin d'extraire les MCA, 75 µL de la solution étalon (clonazepam) sont ajoutés sur la compresse, puis 2 mL de solvant d'extraction (méthanol contenant 0,1% d'acide formique). Après une incubation de 20 minutes à température ambiante, les tubes sont centrifugés 10 minutes à 4500 rpm. La compresse est retirée du tube et le contenu est évaporé sous flux d'azote à 40°C. Le résidu est solubilisé dans 100 µL d'un mélange 0,2% d'acide formique dans l'acetonitrile.

Un dosage par UPLC-SM/SM (chromatographie liquide à ultra haute performance couplée à la spectrométrie de masse) est réalisé à partir de 7,5 µL de l'échantillon. La colonne est une Acquity™ UPLC HSS (High Strength Silica) C18 (1,8 µm, 2,1 × 150 mm, Waters), thermostatée à 50°C.

La phase mobile est composée d'un mélange de phase A (eau/5mM formiate d'ammonium/0,1% d'acide formique) et de phase B (Acetonitrile/0,1% d'acide formique). Elle est introduite avec un gradient d'élution.

La détection se fait par spectrométrie de masse (Xevo® TQ-S, Waters, Guyancourt, France) après ionisation par électrobulbion des échantillons.

Un dossier de validation de méthode a été mis en œuvre en accord avec les exigences du COFRAC (COmité FRançais d'ACcréditation). Les données présentées sont la spécificité, la linéarité, les limites de détection et quantification (Tableau 1), la répétabilité, le biais, la précision, le taux de récupération des molécules et l'effet matrice.

La limite de détection est la quantité minimale pour un composé analysé qui produit un signal détectable, différent de celui produit par un « témoin » dans les mêmes conditions.

La limite de quantification est la quantité minimale qui peut être quantifiée à l'aide d'une méthode d'analyse.

	Limite de détection (LOD=Limit Of Detection)	Limite de quantification (LOQ=Limit Of Quantification)
5-Fluorouracile	10 ng	25 ng
Dacarbazine	1 ng	1 ng
Cytarabine	5 ng	10 ng
Ganciclovir	1 ng	1 ng
Ifosfamide	1 ng	1 ng
Cyclophosphamide	1 ng	1 ng
Gemcitabine	1 ng	1 ng
Methotrexate	1 ng	1 ng
Doxorubicine	1 ng	2,5 ng
Irinotecan	1 ng	1 ng

Tableau 1 : Limites de détection et de quantification des molécules dosées au CHU de Lille

Le laboratoire de toxicologie envoie les résultats à l'UPCC par mail sous forme de tableau Excel, au maximum trois semaines après les prélèvements. Ils sont exprimés en ng/100cm².

3/ Méthodologie

Le premier objectif de ce travail est d'analyser la contamination chimique de l'unité de préparation sur le plan qualitatif et quantitatif et mettre en évidence des facteurs d'influence. Un deuxième objectif a consisté à évaluer une nouvelle méthode de nettoyage des locaux par une solution de SDS à 10⁻²M à laquelle est ajoutée 20% d'une solution d'IPA (Annexe 4).

a) *Définitions*

Prélèvement positif : Un prélèvement est considéré comme positif dès lors que la présence d'au moins un MCA est mise en évidence, la quantité retrouvée est supérieure à la limite de détection.

Trace : Le MCA est détectable mais non quantifiable, la quantité retrouvée est inférieure à la limite de quantification mais supérieure à la limite de détection.

Résultats quantitatifs (en ng) : le MCA est quantifiable, les traces ne sont pas prises en compte. La quantité retrouvée est supérieure à la limite de quantification et correspond à un prélèvement de 100 cm² ou à l'intégralité d'une poignée.

b) Facteurs étudiés

Les résultats des prélèvements chimiques des 10 molécules de mars 2016 à juin 2018 ont été rassemblés et étudiés (soit pendant 28 mois).

Chaque campagne de prélèvements se compose de 23 points et de 5 témoins. Pour faciliter l'analyse de ces résultats et en faire ressortir des facteurs d'influence, les points de prélèvements ont été classés en trois processus (Annexe 2) :

- Processus n°1 : points de prélèvements situés en amont de la préparation (salle décartonnage, zone de stockage)
- Processus n°2 : points de prélèvements situés en aval de la préparation (salle isolateur, salle Assurance qualité, local déchets)
- Processus n°3 : points de prélèvements situés dans les lieux supposés non contaminés (zones annexes)

Les incidents (bris de flacon, fuite...) dans les isolateurs et les locaux, ont été répertoriés au fil du temps et pris en compte dans l'analyse des résultats.

Les sources et vecteurs présumés de contamination ont été identifiés dans chaque processus (Tableau 2).

Processus	Sources	Vecteurs	Facteurs d'influence
1	Flacons	Manipulation des flacons	Quantité de flacons réceptionnés, Fournisseur (lavage, équipement de protection) Respect des procédures
		Paniers	Nettoyage des paniers Respect des procédures
		Bris de flacon	Aéraulique Nettoyage Respect des procédures
2	Préparations	Processus de préparation/contrôle	Type d'enceinte et systèmes de transfert Dispositifs médicaux utilisés Nettoyage Technique de contrôle Respect des procédures
		Manipulation des préparations	Suremballage des préparations Respect des procédures
		Incidents (bris de flacon, fuite)	Aéraulique Nettoyage Respect des procédures
3	Contamination manuportée	Personnel	Respect des procédures, Formation Nettoyage

Tableau 2 : Facteurs influençant la contamination chimique

c) Méthode de nettoyage

Depuis février 2018, un nettoyage au SDS 10⁻²M/IPA 20% (par la société prestataire effectuant le nettoyage de l'UPCC) a lieu la veille des prélèvements chimiques et avant le nettoyage de routine, dans la salle isolateur et la zone de stockage. Il s'effectue sur toutes les surfaces de travail (hors isolateurs) et les sols, avec des lingettes non stériles non tissées type Technicloth® pour les surfaces et un

balai trapèze ou balai de préimprégnation et bandeau microfibre usage unique pour le sol.

d) Tests statistiques

Lors de l'analyse de l'impact du nettoyage et de la mise en place du contrôle libérateur, le test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney a été utilisé pour comparer deux groupes. Les résultats sont considérés comme significatifs si $p < 0,05$.

4/ Résultats

a) Résultats généraux

Taux global de contamination

A l'ouverture de l'unité, la contamination était inexistante à la fois dans les isolateurs et dans les ZAC.

Sur la période d'étude, sur un total de 639 échantillons analysés, 155 étaient positifs, soit un taux de contamination de 24,26% (nombre de positifs/nombre d'échantillons) dont 9,23% de traces. Sur les 6390 valeurs mesurées, 229 étaient positives.

Nombre de prélèvements total (hors témoins)	639
Nombre de prélèvements positifs	155 (24,26%)
Dont multicontaminés	55 (8,61%)
Dont quantifiables	96 (15,02%)
Dont traces	59 (9,23%)
Nombre de témoins	122
Dont positifs	17 (13,93%)

Tableau 3 : Répartition des échantillons prélevés de mars 2016 à juin 2018

Molécules les plus retrouvées

Les molécules les plus détectées parmi les 10 étudiées sont la gemcitabine (32,8% des valeurs positives), la cytarabine (23,1%), le cyclophosphamide (17,9%)

et le 5-fluorouracile (12,2%) (Tableau 4). Elles représentent donc à elles seules 86% de la contamination. En termes de quantité de cytotoxiques, les mêmes molécules sont concernées, avec un taux nettement supérieur pour le cyclophosphamide.

D'autres molécules sont au contraire très peu présentes. C'est le cas de l'irinotecan (0%), la doxorubicine (0,9%), le methotrexate (0,9%) et la dacarbazine (1,3%). Excepté le methotrexate, ce sont les molécules qui sont manipulées en plus faible quantité.

	Quantité préparée (g)	Nombre de positifs	Nombre de traces	Taux de contamination	Parmi les résultats positifs					
					Taux de contamination	Minimum (ng)	1 ^{er} quartile (ng)	Médiane (ng)	3 ^{ème} quartile (ng)	Maximum (ng)
Cyclophosphamide	4 360	41	0	6,4%	17,9%	1,109	2,6	5	45	>2000
Cytarabine	8 306	53	30	8,3%	23,1%	10,57	13,26	33,2	33,67	186,3
Dacarbazine	358	3	1	0,5%	1,3%	25,6	85,68	145,76	205,84	265,92
Doxorubicine	149	2	2	0,3%	0,9%					
5-Fluorouracile	20 302	28	12	4,4%	12,2%	11,99	14,32	20,75	31,68	239,33
Ganciclovir	1 333	12	11	1,9%	5,24%	72,8	72,8	72,8	72,8	72,8
Gemcitabine	3 252	75	0	11,7%	32,8%	1,011	1,395	2,143	4,205	321,143
Ifosfamide	1 197	13	0	2,0%	5,7%	1,5	2,1	3,7	8,7	19,4
Irinotecan	573	0	0	0,00%	0,00%					
Methotrexate	3 814	2	0	0,3%	0,9%	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7
Total	43 644	229	56	3,58%	100,00%					

Tableau 4 : Répartition et amplitude de la contamination par MCA de mars 2016 à juin 2018

Points les plus contaminés

Les points de prélèvements du processus n°1 sont ceux pour lesquels la quantité de MCA retrouvée est la plus importante avec 6433,51 ng, suivi du processus n°2 avec 2271,94 ng et enfin le processus n°3 avec 389,827 ng (Tableau 5).

La zone majoritairement contaminée est la salle de stockage (6365,17 ng) à cause d'un taux élevé de cyclophosphamide retrouvé sur la roulette d'une armoire et sur le sol. Sans ce bris de flacon, la contamination du processus n°2 serait plus élevée.

La salle isolateur est également une zone fortement contaminée (1902,23 ng) avec 789,175 ng au niveau du sol près du QCPrep+, 591,646 ng au niveau de la soudeuse et 459,916 ng au niveau du QCPrep+.

Dans le processus n°3, c'est l'interphone permettant de communiquer entre la salle assurance qualité et la salle isolateur qui est le plus contaminé (189,672 ng).

Molécule											
Localisation	Methotrexate	Doxorubicine	Irinotecan	5-Fluorouracile	Gemcitabine	Dacarbazine	Ifosfamide	Cyclophosphamide	Ganciclovir	Cytarabine	Total
Total processus 1	1,3	0	0	14,524	66,759	0	14,818	6122,4	0	213,712	6433,513
Salle de stockage	0	0	0	0	55,585	0	14,818	6120,5	0	174,269	6365,172
6 : Chariot pour paniers	0	0	0	0	3,185	0	0	0	0	33,428	36,613
4 : Paillasse préparation paniers	0	0	0	0	27,16	0	0	0	0	26,977	54,137
Panier pour isolateur	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Roulette ZS	0	0	0	0	0	0	0	3312,6	0	0	3312,6
Semelle sabot	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	6
Sol Malochet	0	0	0	0	0	0	0	31,7	0	0	31,7
Sol ZS	0	0	0	0	0	0	0	2763	0	0	2763
7 : Souris ordinateur ou clavier	0	0	0	0	7,421	0	0	0	0	32,454	39,875
5 : Tiroir de rangement d'un produit dosable	0	0	0	0	17,819	0	14,818	7,2	0	81,41	121,247
Salle décartonnage	1,3	0	0	14,524	11,174	0	0	1,9	0	39,443	68,341
1 : Chariot ou étagères	1,3	0	0	0	5,035	0	0	0	0	20,386	26,721
3 : Poignée du SAS vers sas de stockage	0	0	0	14,524	6,139	0	0	1,9	0	19,057	41,62
Sol	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total processus 2	1,7	0	0	566,856	752,132	291,52	65,18	264,581	72,8	257,17	2271,94
Salle Assurance Qualité	0	0	0	66,019	73,642	0	0	0	0	115,31	254,971
12 : Paillasse de contrôle	0	0	0	12,928	31,554	0	0	0	0	0	44,482
Poignée sas vers salle iso	0	0	0	0	4,018	0	0	0	0	0	4,018
14 : Sachet mini grip d'un produit dosable	0	0	0	53,091	38,07	0	0	0	0	115,31	206,471
Local déchets	1,7	0	0	28,9	15,179	0	0	0	0	12,335	58,114
Porte du sas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17 : Sol	1,7	0	0	28,9	15,179	0	0	0	0	12,335	58,114
Salle isolateur	0	0	0	459,951	658,209	291,52	65,18	264,581	72,8	89,984	1902,23
Combinaison	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Extérieur manchettes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gant en sortie de salle iso	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10 : Paillasse de vérification plateaux	0	0	0	0	2,442	0	0	2,796	0	13,845	19,083
8 : Paillasse réception paniers	0	0	0	0	4,889	0	1,62	1,476	0	10,571	18,556
11 : Poignée sas vers salle AQ	0	0	0	0	6,409	0	0	0	0	15,269	21,678
Porte frigo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Porte sas déchets	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Raman	0	0	0	105,017	29,979	291,52	1,5	31,9	0	0	459,916
Sol Raman	0	0	0	0	537,485	0	0	178,9	72,8	0	789,175
9 : Soudeuse	0	0	0	354,934	73,644	0	62,06	49,509	0	50,299	591,646
Vial	0	0	0	0	2,171	0	0	0	0	0	2,171
Sas expédition	0	0	0	11,986	1,245	0	0	0	0	0	13,231
20 : Etagère envoi	0	0	0	11,986	1,245	0	0	0	0	0	13,231
Sas habillage propre	0	0	0	0	3,857	0	0	0	0	39,541	43,398
16 : Banc	0	0	0	0	3,857	0	0	0	0	39,541	43,398
Sabots	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sol	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tableau 5 : Quantités cumulées de MCA en ng mesurées par processus et par emplacement

Molécule											
Localisation	Methotrexate	Doxorubicine	Irinotecan	5-Fluorouracile	Gemcitabine	Dacarbazine	Ifosfamide	Cyclophosphamide	Ganciclovir	Cytarabine	Total
Total processus 3	0	0	0	48,762	46,852	0	0	1,4	0	292,813	389,827
Locaux annexes UPCC	0	0	0	12,676	15,231	0	0	0	0	73,82	101,727
Armoire vaisselle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bouton ouverture porte salle de pause	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Evier	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Frigo salle de pause	0	0	0	0	2,428	0	0	0	0	63,07	65,498
Microondes	0	0	0	12,676	0	0	0	0	0	0	12,676
Plan de travail bureau	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22 : Poignée casier vestiaire	0	0	0	0	3,172	0	0	0	0	0	3,172
Poignée frigo salle de pause	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Poignée porte de sortie salle de pause	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18 : Poignée porte vers l'extérieur	0	0	0	0	2,757	0	0	0	0	0	2,757
Poignée porte WC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21 : Souris ordinateur ou clavier bureau	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23 : Table salle de pause	0	0	0	0	6,874	0	0	0	0	10,75	17,624
Salle Assurance Qualité	0	0	0	0	3,372	0	0	0	0	186,3	189,672
13 : Douchette scan ou souris ou interphone	0	0	0	0	3,372	0	0	0	0	186,3	189,672
Poignée vers sas habillage propre	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Téléphone	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salle de stockage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Main après lavage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salle décartonnage	0	0	0	16,046	0	0	0	0	0	32,693	48,739
2 : Poignée de porte vers extérieur	0	0	0	16,046	0	0	0	0	0	32,693	48,739
Porte d'accès matières premières	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tsi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sas expédition	0	0	0	20,04	15,863	0	0	0	0	0	35,903
Poignée porte	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Porte de sortie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19 : Porte frigo	0	0	0	20,04	15,863	0	0	0	0	0	35,903
Sas habillage propre	0	0	0	0	12,386	0	0	1,4	0	0	13,786
15 : Poignée porte vers AQ	0	0	0	0	12,386	0	0	1,4	0	0	13,786
Prélèvements témoins	0	0	0	21,106	17,065	0	0	0	0	15,451	53,622
24 : Témoin 1	0	0	0	21,106	4,653	0	0	0	0	0	25,759
25 : Témoin 2	0	0	0	0	5,465	0	0	0	0	15,451	20,916
26 : Témoin 3	0	0	0	0	6,947	0	0	0	0	0	6,947
27 : Témoin 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28 : Témoin 5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total général	3	0	0	651,248	882,808	291,52	79,998	6388,381	72,8	779,146	9148,9

Tableau 5 : Quantités cumulées de MCA en ng mesurées par processus et par emplacement

b) Cinétique de la contamination chimique

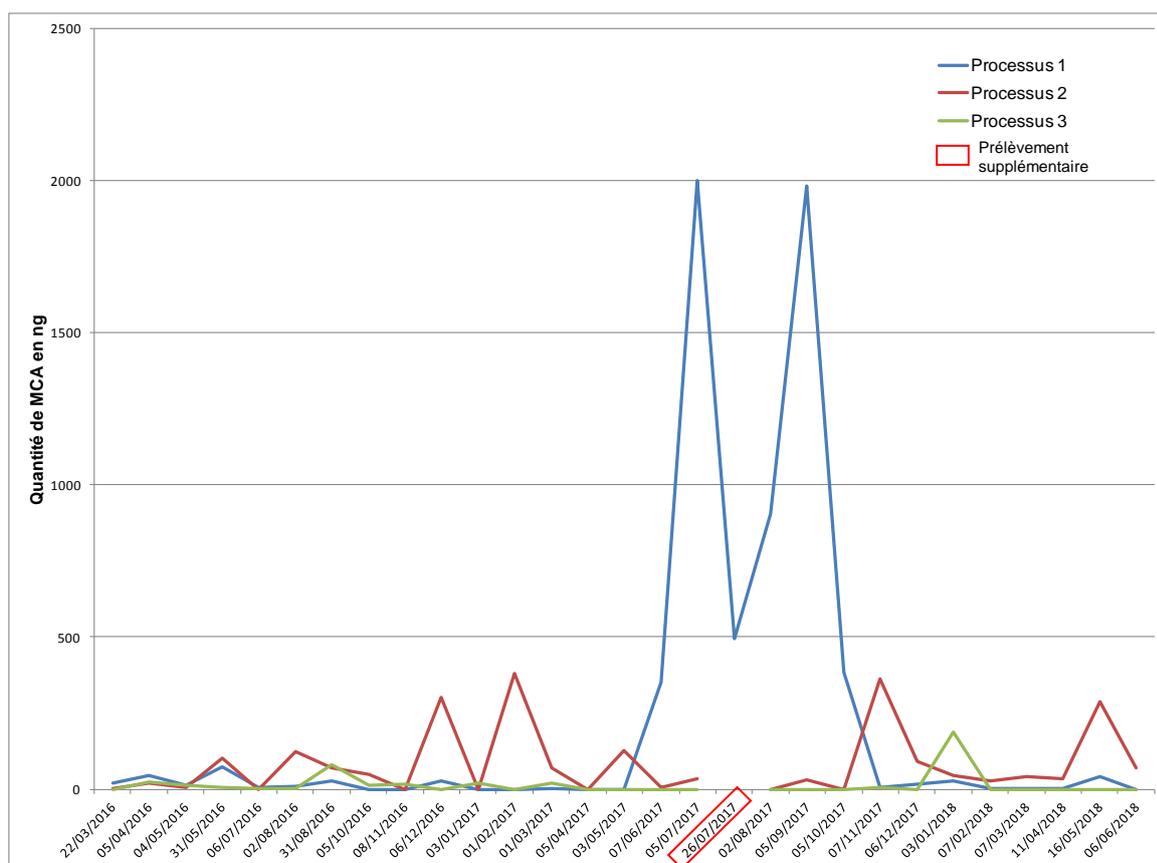


Figure 6 : Evolution de la quantité cumulée de MCA sur la période étudiée et par processus

La figure 6 représente l'évolution de la contamination toutes molécules confondues selon les trois processus. Leur contamination n'est pas équivalente car les sources impliquées sont différentes.

Pour une analyse plus fine de l'évolution de cette contamination, les résultats de monitoring ont été collectés et classés par molécule et par processus afin de réaliser des courbes de suivi de la contamination. Plusieurs facteurs susceptibles d'influencer la contamination chimique ont été ajoutés sur les courbes. Ils concernent la logistique (réception des flacons, changements de fournisseurs), les incidents, l'entretien de la ZAC (délais entre le bionettoyage et le prélèvement, nettoyages occasionnels par SDS 10^{-2} M/IPA 20%), les changements de processus avec l'ajout des contrôles analytiques libératoires (spectrométrie UV et Raman, QCPrep+, icônes services).

Une campagne de prélèvements supplémentaire a été effectuée le 26 juillet 2017 suite à un bris de flacon (quatre prélèvements). Elle concerne uniquement le processus n°1.

L'irinotecan, la doxorubicine et le methotrexate n'ont pas été étudiés au vu de l'absence ou du faible nombre de résultats positifs.

Figure 7 : Evolution au cours du temps de la quantité de MCA en ng et évènements susceptibles de l'influencer

Légende :

CM = Changement de marché

R = Réception de flacons la veille ou le jour du prélèvement

ZS = Zone de stockage

◆ = Bionettoyage moins de 7 jours avant le prélèvement

▲ = Bionettoyage plus de 7 jours avant le prélèvement

Raman 02/08/16 Mise en place du dosage par spectroscopie UV-raman

Fuite raman 26/10/17 Incident

Nettoyage SDS/IPA 29/07 et 01/08/17 Nettoyage au SDS 10⁻²M/IPA 20%

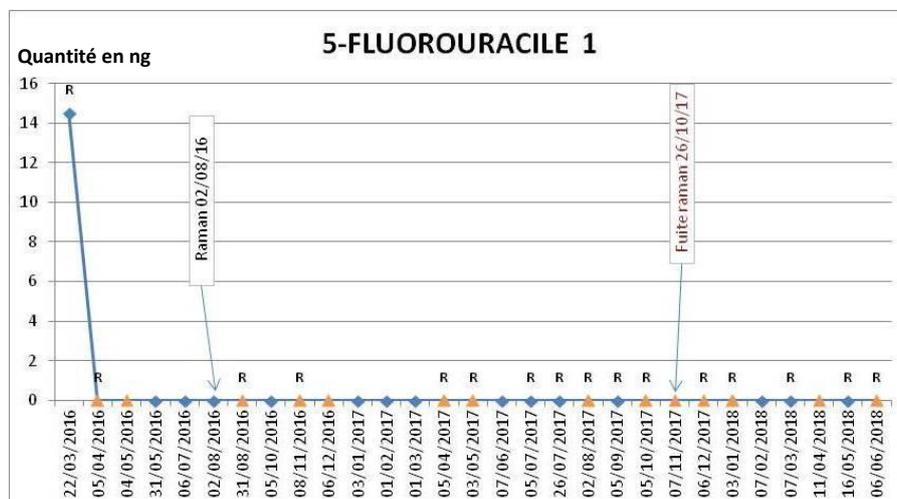


Figure 7.a) : Etude de la cinétique du 5-fluorouracile dans le processus n°1

Le 5-fluorouracile a été retrouvé au début de l'étude au niveau de la poignée du sas de décontamination entre la salle de décartonnage et la salle de stockage et aussi au niveau d'un tiroir de rangement. Il n'est pas précisé dans le plan de prélèvement si ce tiroir est celui du 5-fluorouracile. Une réception a eu lieu le même jour ou la veille.

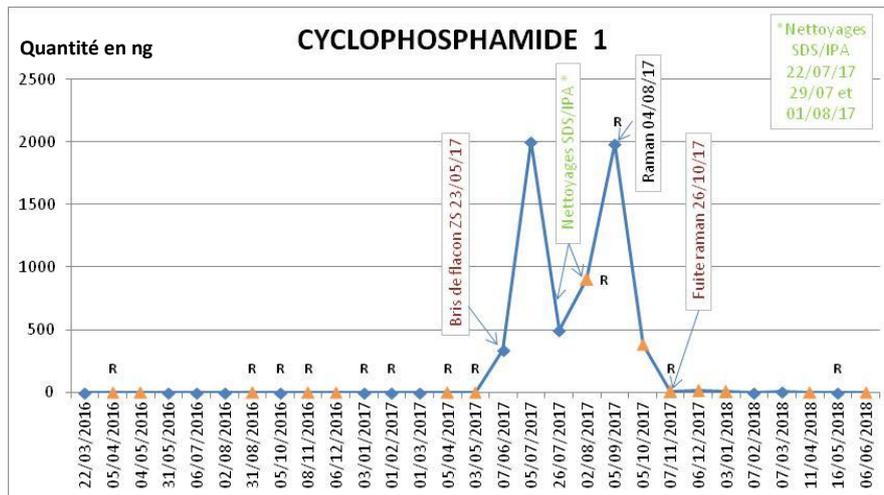


Figure 7.b) : Etude de la cinétique du cyclophosphamide dans le processus n°1

Suite à un bris de flacon survenu en zone de stockage, les surfaces en contact avec le cyclophosphamide (sol, roulette de l'armoire, semelle d'un sabot) sont restées contaminées pendant plusieurs mois avec des quantités importantes. Trois nettoyages au SDS 10⁻²M/IPA 20% ont été effectués et ont permis de faire diminuer les taux de cyclophosphamide. Cet incident sera analysé plus en détail dans le paragraphe 4.c).

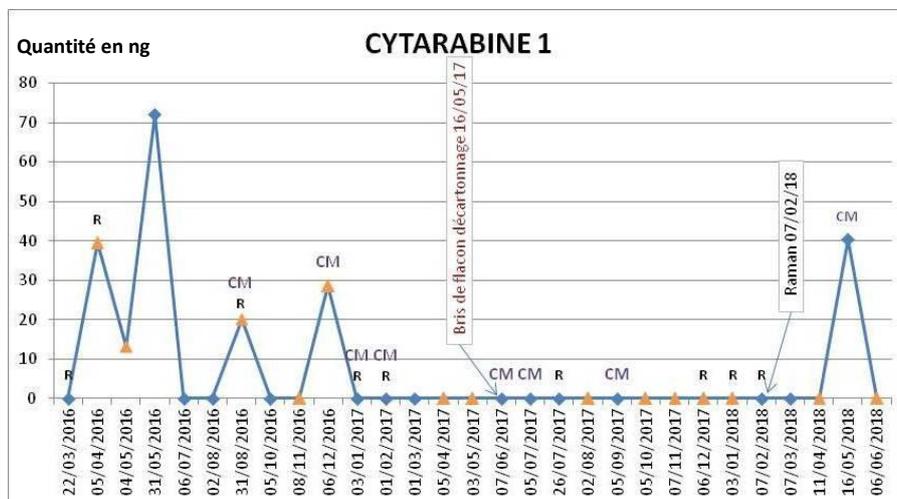


Figure 7.c) : Etude de la cinétique de la cytarabine dans le processus n°1

Des chariots du décartonnage ainsi que le sas vers la zone de stockage ont été contaminés à la suite d'une réception de cytarabine. Les prélèvements effectués sur les paillasses de contrôle des paniers dans la salle isolateur et les tiroirs de rangement des flacons ont révélés plusieurs fois des contaminations de cytarabine. D'autre part, un flacon de cytarabine a été retrouvé cassé dans son emballage dans la salle de décartonnage mais ce bris de flacon était ancien (au niveau du fournisseur ou pendant le transport) car le flacon était vide et aucune trace visible de

ce bris de flacon n'a été observée sur les cartons et emballages secondaires. Cet évènement n'a pas entraîné de prélèvement positif.

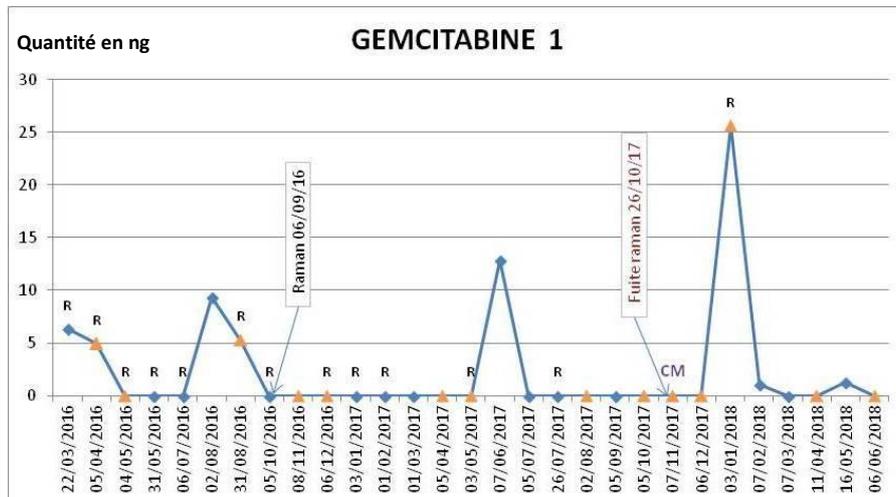


Figure 7.d) : Etude de la cinétique de la gemcitabine dans le processus n°1
 Une fois de plus, des prélèvements positifs au niveau des chariots et du sas du décartonnage coïncident avec une réception récente de flacons.

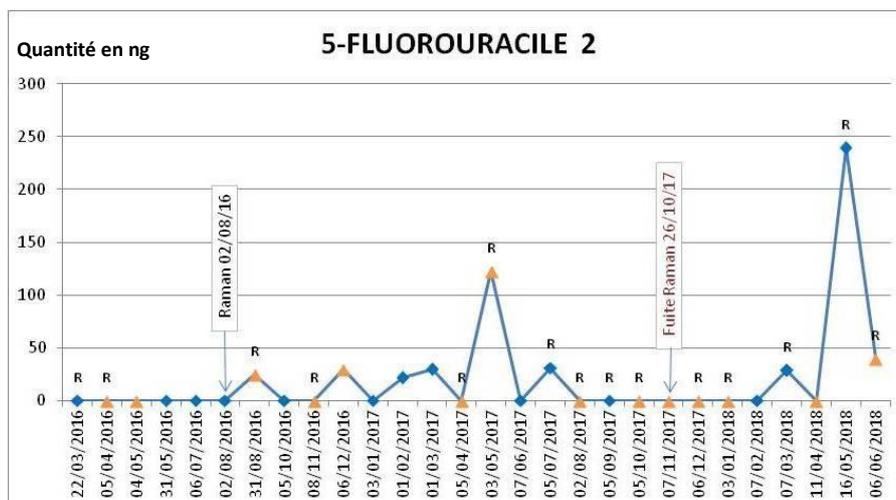


Figure 7.e) : Etude de la cinétique du 5-fluorouracile dans le processus n°2
 Suite à la mise en place du dosage par QCPrep+, certains prélèvements ont été positifs, notamment au niveau du QCPrep+, de la soudeuse, de la paillasse de contrôle et du sol du local déchets.

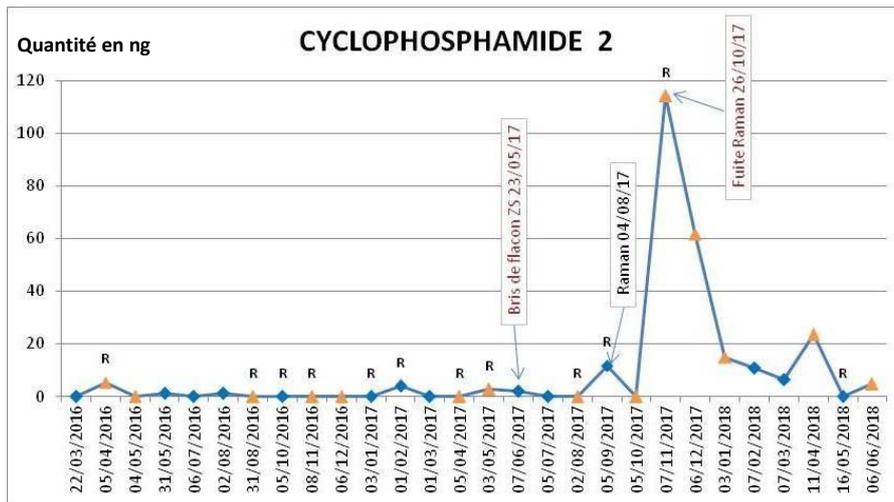


Figure 7.f) : Etude de la cinétique du cyclophosphamide dans le processus n°2

Le bris de flacon en zone de stockage ne semble pas influencer la contamination du processus n°2. Du cyclophosphamide a été localisé au niveau du QCPrep+ et de la soudeuse après la mise en place du dosage raman. Après une fuite du tuyau d'évacuation du QCPrep+, une contamination du sol proche du QCPrep+ a été constatée dans les deux mois suivants.

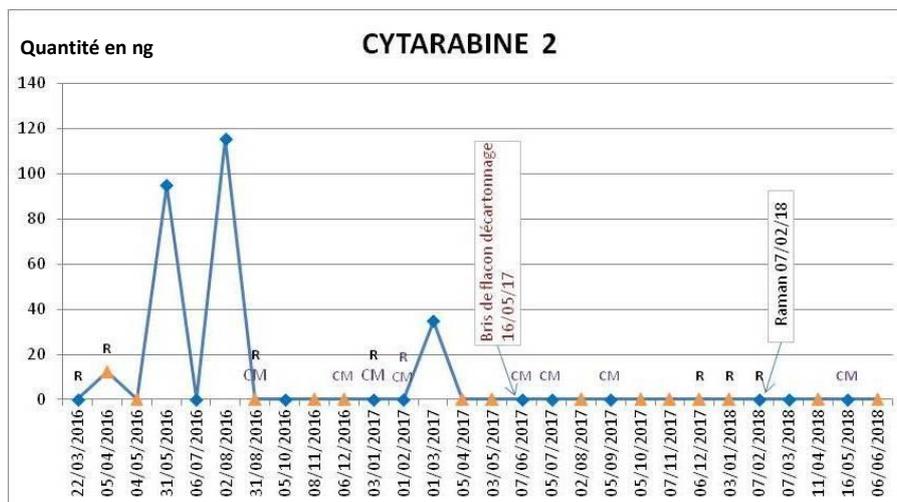


Figure 7.g) : Etude de la cinétique de la cytarabine dans le processus n°2

La mise en place du contrôle libératoire des préparations de cytarabine par le QCPrep+ n'a pas eu d'impact sur les taux de contamination, en tout cas pour les prélèvements effectués. Aucune explication ne peut être avancée pour expliquer les contaminations de cytarabine dans le processus n°2.

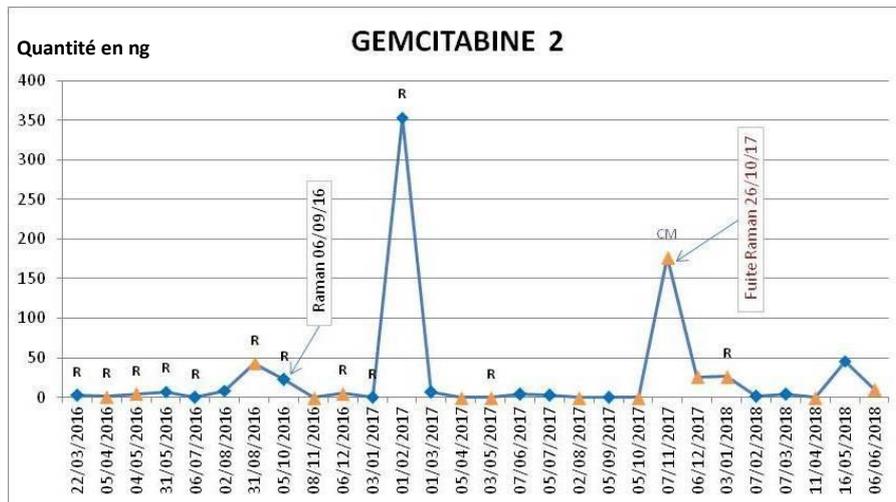


Figure 7.h) : Etude de la cinétique de la gemcitabine dans le processus n°2

Au début du monitoring, de très faibles quantités de gemcitabine étaient retrouvées au niveau de nombreux points de prélèvements (soudeuse, sol local déchets, étagère du sas expédition, banc du sas d'habillage, sas vers l'assurance qualité). Puis après mise en place du dosage libératoire avec le QCPrep+, les points contaminés sont principalement le QCPrep+ et le sol environnant ainsi que la soudeuse. Un pic de contamination du sol proche de l'automate de contrôle est identifié postérieurement à la fuite.

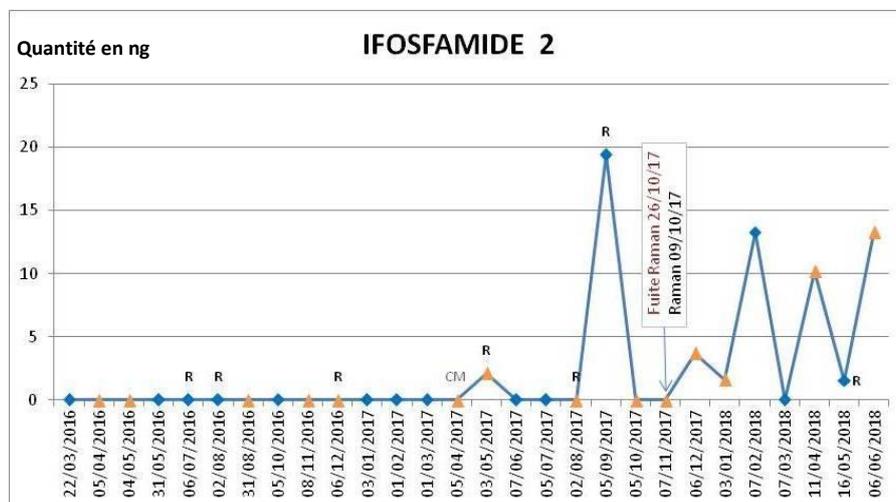


Figure 7.i) : Etude de la cinétique de l'ifosfamide dans le processus n°2

La contamination d'ifosfamide est rare avant la mise en place du dosage analytique et la fuite des effluents. Par contre après ces événements, la soudeuse est fréquemment contaminée.

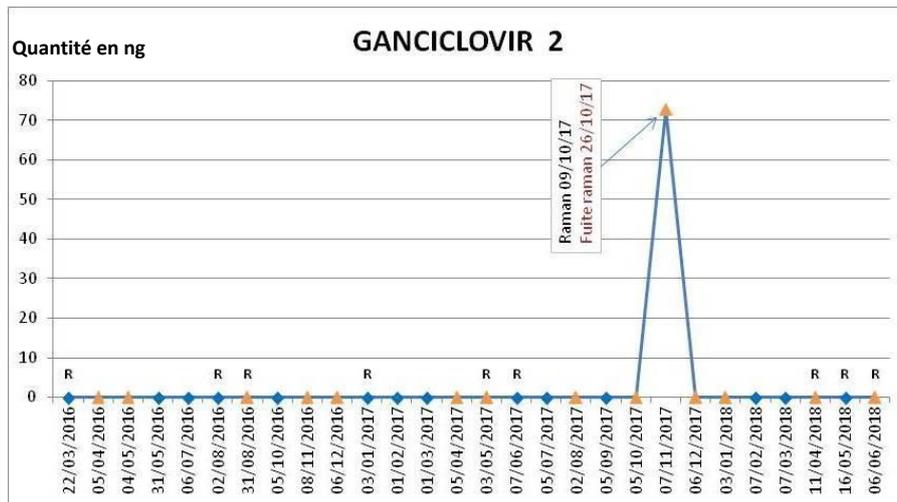


Figure 7.j) : Etude de la cinétique du ganciclovir dans le processus n°2

Une contamination élevée est remarquée sur le sol autour de l'automate de contrôle à la suite de la fuite des effluents.

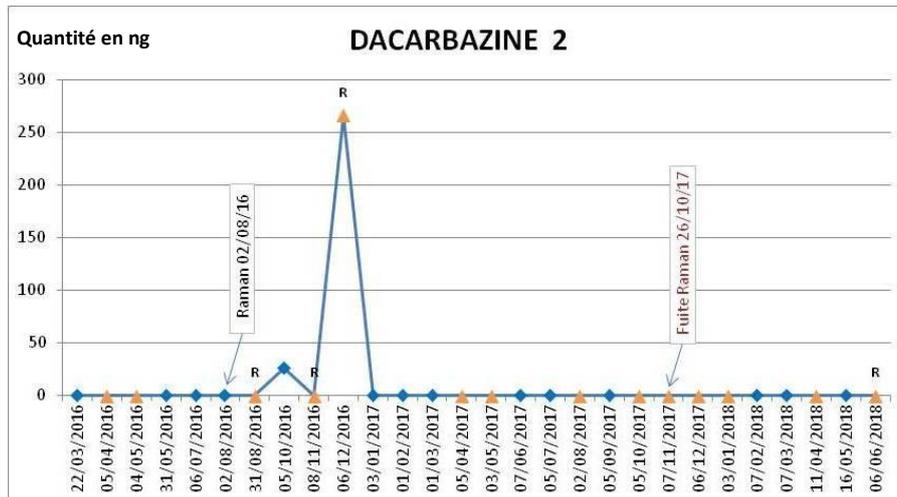


Figure 7.k) : Etude de la cinétique de la dacarbazine dans le processus n°2

De la dacarbazine a été retrouvée sur le QCPrep+ suite à la mise en place du contrôle libératoire.

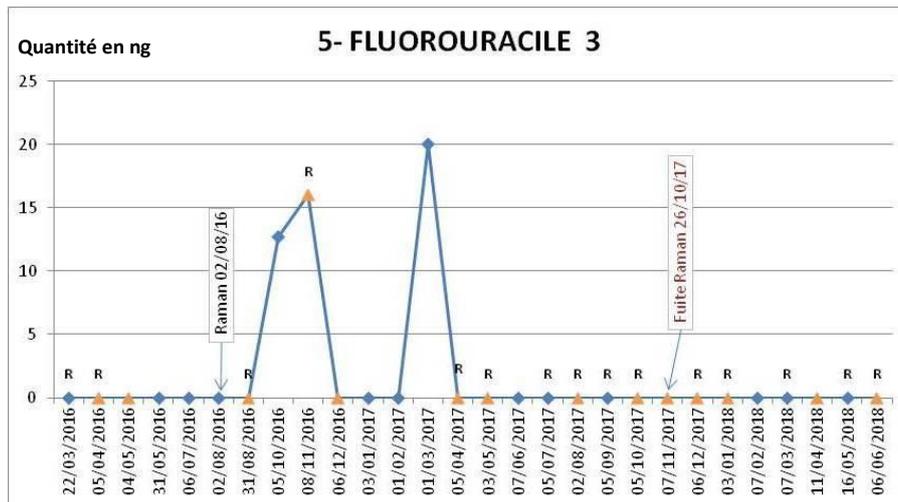


Figure 7.l) : Etude de la cinétique du 5-fluorouracile dans le processus n°3

Une contamination a été retrouvée au niveau de la porte du réfrigérateur du sas d’expédition ainsi que sur la poignée de la porte du décartonnage. Cette contamination s’explique très certainement par un non respect des procédures et notamment un oubli de retrait des gants. Une contamination a également été retrouvée au niveau du micro-ondes et de la poignée de la porte des sanitaires.

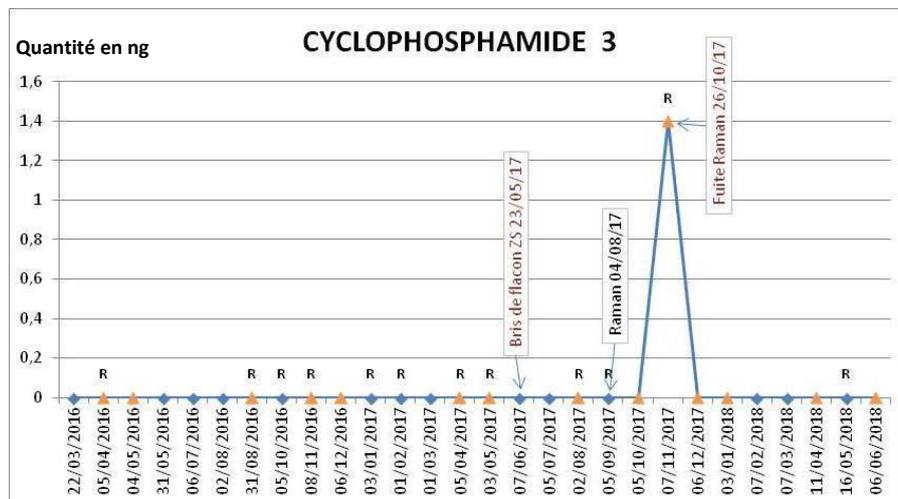


Figure 71.m) : Etude de la cinétique du cyclophosphamide dans le processus n°3

Du cyclophosphamide a été retrouvé au niveau de la poignée de la porte entre le sas d’habillage et la salle assurance qualité. Deux évènements pourraient expliquer cette contamination : fuite d’effluents du QCPrep+ ou non respect des procédures d’habillage et de lavage des mains.

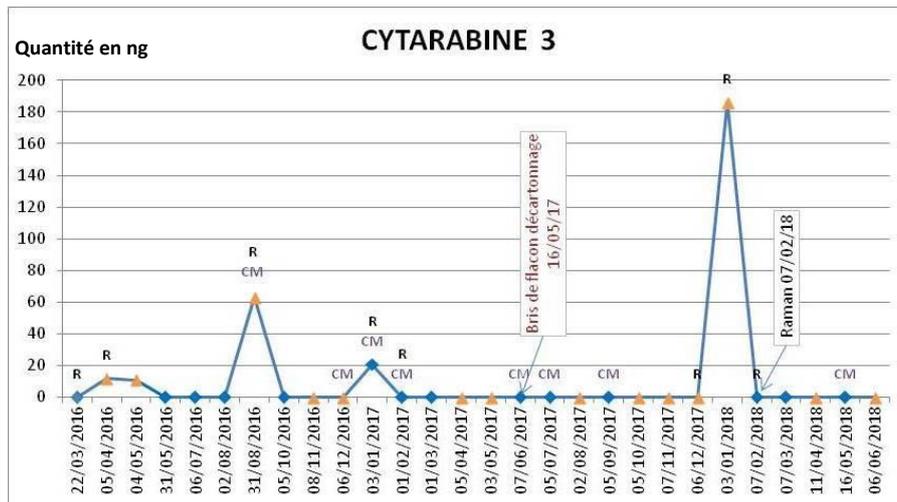


Figure 7.n) : Etude de la cinétique de la cytarabine dans le processus n°3

Entre avril et août 2016, plusieurs prélèvements étaient positifs avec présence de cytarabine dans les locaux annexes (table et réfrigérateur de la salle de pause, casiers, souris d'ordinateur). Plus récemment, la porte de sortie du décartonnage et l'interphone de la salle assurance qualité ont aussi montré la présence de cytarabine. Ces résultats montrent une fois de plus que les procédures ne sont pas suivies par l'ensemble du personnel.

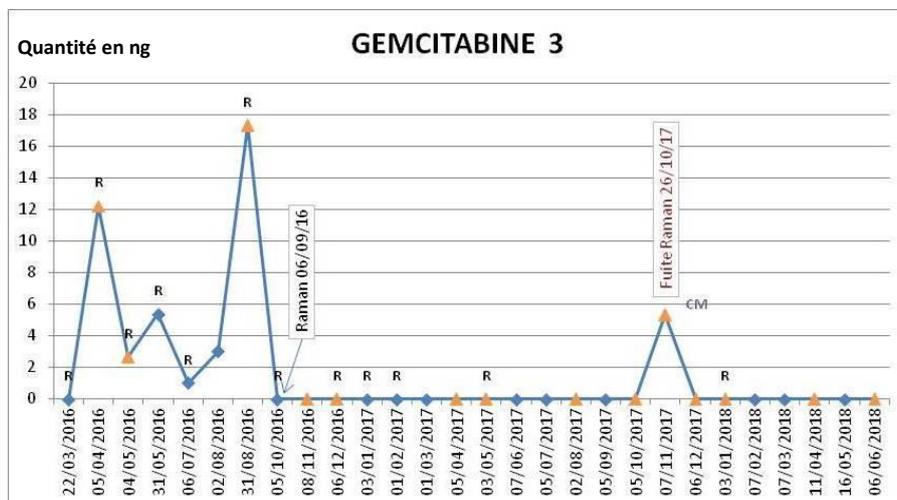


Figure 72.o) : Etude de la cinétique de la gemcitabine dans le processus n°3

D'avril à août 2016, de nombreux prélèvements révèlent la présence de gemcitabine en faible quantité dans les salles annexes (réfrigérateur et table de la salle de pause, porte de sortie de l'UPCC, casiers) mais aussi sur le réfrigérateur d'expédition et la porte du sas d'habillage vers la salle assurance qualité. Successivement à la fuite des effluents du QCPrep +, mais très certainement plus lié à un problème de lavage des mains, de la gemcitabine a été retrouvée sur la poignée de la porte du sas d'habillage.

c) Recherche des facteurs influençant la contamination chimique

Le non-respect des procédures

Des procédures sont instaurées et permettent de garantir le confinement de la contamination chimique dans certaines zones. Par exemple, une paire de gants utilisée dans une zone contaminée ne doit pas être conservée lors d'un contact manuel avec une zone non contaminée. Certains points de prélèvements permettent de vérifier la bonne application des procédures, on peut citer par exemple l'interphone de la salle assurance qualité, la porte du réfrigérateur dans le sas d'expédition ou la porte de sortie du décartonnage (Figure 7.1)n)o)).

Le monitoring des salles annexes a permis de révéler la présence de contamination chimique dans la salle de pause et les vestiaires (Figure 7.1)n)o)). Après investigation et réunion successive avec le personnel, il s'est avéré que suite au changement du prestataire de nettoyage, les procédures de nettoyage n'étaient pas respectées. Les mêmes lingettes de nettoyage étaient utilisées pour les zones avec ou sans contamination et les changements de gants n'étaient pas effectués au bon moment.

Les flacons

➤ Réceptions

Pour les 3 MCA les plus retrouvés dans les prélèvements (le cyclophosphamide, la cytarabine et le 5-fluorouracile), le nombre de flacons manipulés est aussi le plus élevé (Tableau 6).

Le moment de réception des flacons par rapport au moment de prélèvement (la veille ou le jour des prélèvements) a également été étudié. En les superposant aux résultats de monitoring, il apparaît que sur les 100 réceptions du processus n°1, 12 ont concordé avec des résultats positifs (12%).

Ce facteur semble n'influencer que très peu la contamination chimique de la ZAC. Mais les flacons reçus peuvent contaminer les surfaces du processus n°1 avec lesquels ils sont en contact (Figure 7.a)c)d)). Il est à noter que le transfert des flacons se fait dans des paniers, et qu'un double gantage est nécessaire pour les rangements de flacon ou les inventaires.

DCI	Nombre de flacons réceptionnés de mars 2016 à juin 2018
Cyclophosphamide	4463
Cytarabine	5682
Dacarbazine	863
Doxorubicine	1437
5-FluoroUracile	4196
Ganciclovir	2989
Gemcitabine	1764
Ifosfamide	665
Irinotecan	1221
Méthotrexate	3709

Tableau 6 : Nombre de flacons réceptionnés par DCI sur la période de l'étude

➤ Influence du laboratoire en marché

Les fournisseurs retenus en marché pendant la durée de l'étude attestent laver les flacons en fin de production. Dans notre marché actuel, les spécialités dont les flacons sont filmés en fin de production sont le 5-fluorouracile, la gemcitabine, l'irinotecan et la doxorubicine.

Compte tenu de la contamination retrouvée, nous ne pouvons pas conclure sur l'influence de ces pratiques. Afin de pouvoir effectuer une analyse plus précise, il serait nécessaire de procéder à des prélèvements directement sur les flacons.

Les méthodes de préparation et de contrôle

➤ Les dispositifs médicaux utilisés pour la préparation

Aucun changement de pratique n'a été observé au cours de la période d'étude concernant les dispositifs de préparation.

Les dispositifs médicaux utilisés sont présentés dans le tableau 7.

DCI	Dispositif de préparation
5-FluoroUracile	Spike
Cytarabine	Système clos ou aiguille (IT)
Cyclophosphamide	Système clos
Méthotrexate	Spike ou aiguille (IT)
Gemcitabine	Système clos
Ganciclovir	Système clos
Ifosfamide	Système clos
Irinotecan	Système clos
Dacarbazine	Système clos
Doxorubicine	Système clos ou spike (chimioembolisation)

Tableau 7 : Dispositifs médicaux utilisés au CHU de Lille pour la préparation des MCA

➤ La technique de contrôle

Le contrôle analytique par spectrométrie UV-raman a été mis en place de façon progressive, les dates sont présentées dans le tableau 8. Ce type de contrôle est invasif et nécessite un prélèvement de la préparation susceptible de contaminer l'isolateur. Le transfert de l'échantillon à l'extérieur de l'isolateur peut être une source supplémentaire de contamination chimique des ZAC. Au niveau de la cinétique de la contamination, il semble y avoir un lien entre la mise en place de ce contrôle invasif et la contamination retrouvée dans la ZAC (Figure 7.e)f)h)i)k))

Les quantités de MCA retrouvées avant et après mise en place du dosage par spectrométrie UV-raman, parmi les résultats positifs, sont confrontées pour analyser l'effet sur la contamination (Figure 8). Afin de pouvoir comparer des quantités correspondant à des périodes de durée variable, les moyennes des quantités dosées sur chaque période ont été calculées. Les traces ne sont pas incluses. Les résultats à partir de février 2018 n'ont pas été pris en compte pour éviter un biais dû au nettoyage par SDS 10⁻²M/IPA 20%, et particulièrement les résultats de la cytarabine dont le dosage a démarré en février 2018. Les prélèvements positifs dus à un bris de flacon de cyclophosphamide ont également été écartés.

Pour le 5-fluorouracile, la dacarbazine, le cyclophosphamide, la gemcitabine et le ganciclovir, la contamination paraît plus importante après mise en place du dosage. Cette augmentation est significative pour le cyclophosphamide et la gemcitabine. Cependant pour le ganciclovir, l'unique prélèvement positif correspond à la fois à la période de l'instauration du dosage et de la fuite du tuyau d'élimination.

L'irinotecan ne présente aucun résultat positif et sa contamination n'a donc pas augmenté.

La contamination de l'ifosfamide a quant à elle diminué mais la mise en place du dosage est récente, peu de prélèvements ont donc été réalisés depuis.

Molécule	Date de mise en place du dosage
5-Fluorouracile	02/08/2016
Dacarbazine	02/08/2016
Gemcitabine	06/09/2016
Irinotecan	26/06/2017
Cyclophosphamide	04/08/2017
Ganciclovir	09/10/2017
Ifosfamide	09/10/2017

Tableau 8 : Dates de mise en place du contrôle libératoire par DCI au CHU de Lille

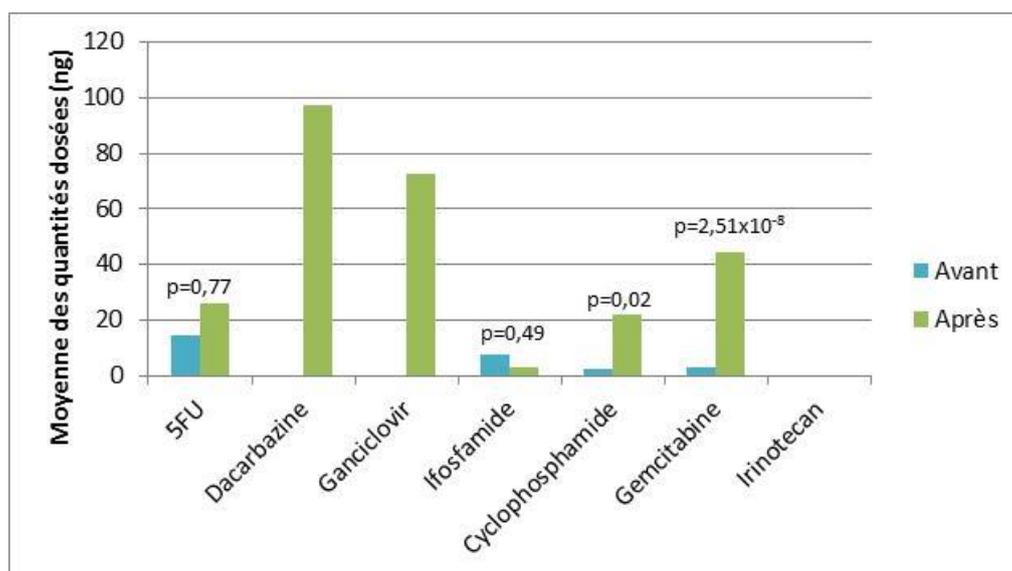


Figure 8 : Comparaison des moyennes des prélèvements positifs avant et après démarrage du dosage par spectrométrie UV-raman

Les incidents

Trois incidents sont survenus durant la période de l'étude.

❖ Un bris de flacon de cyclophosphamide a eu lieu en mai 2017 sur le sol et une roulette de l'armoire de stockage dans la zone de stockage. Les mois suivants, des quantités importantes de cyclophosphamide ont été retrouvées malgré les trois nettoyages au SDS 10⁻²M/IPA 20% (Figure 7.b)). Il est important également de préciser que le nettoyage était compliqué compte tenu de la zone du bris. Les quantités retrouvées après le bris de flacon sont en moyenne beaucoup plus importantes qu'avant le bris de flacon. Cela concerne uniquement le processus n°1, les autres processus n'ont pas été impactés. Des prélèvements supplémentaires dans la salle de stockage (roulette de l'armoire, sol et semelle d'un sabot) le 26 juillet 2017 ont permis de constater la présence d'une contamination résiduelle et l'insuffisance du nettoyage.

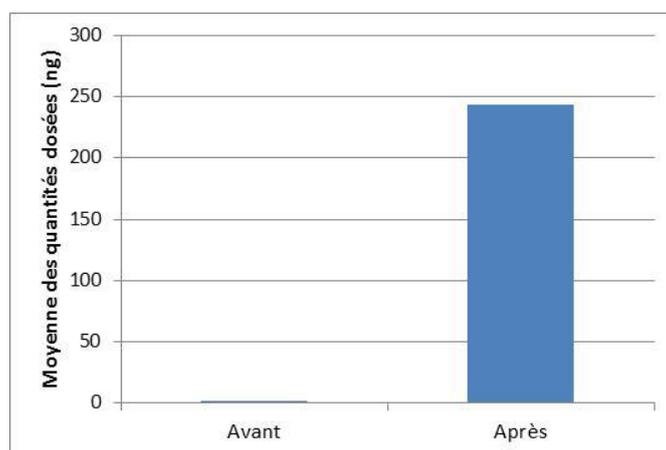


Figure 9 : Quantité de cyclophosphamide avant et après le bris de flacon de mai 2017

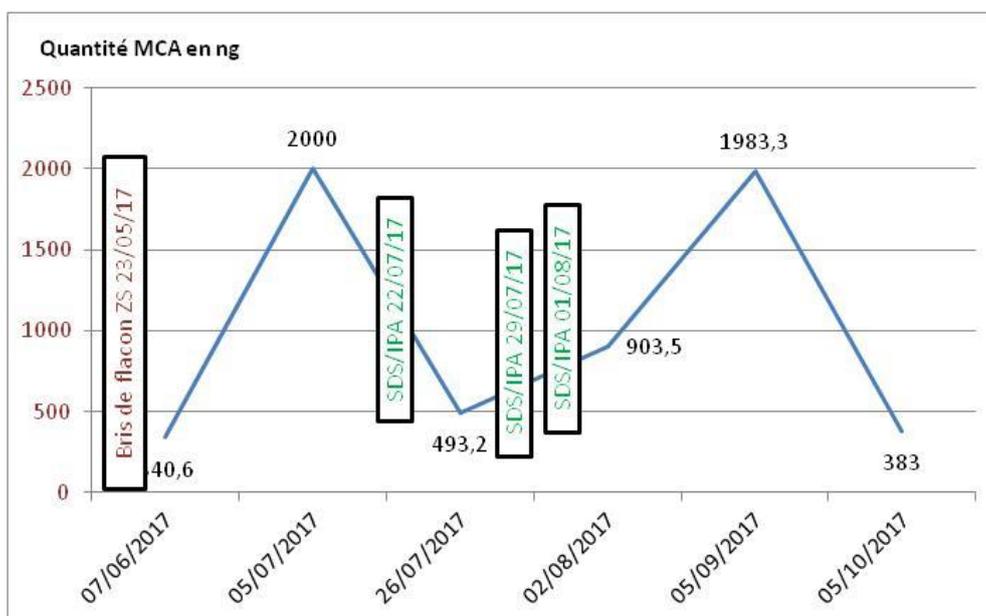


Figure 10 : Evolution de la contamination de cyclophosphamide après un bris de flacon

❖ Un flacon de cytarabine a été retrouvé cassé et vidé de son contenu sans trace externe de fuite en salle de décartonnage en mai 2017. Ce bris s'est produit en amont de la réception, probablement pendant le transport. Aucun pic de contamination par la molécule concernée n'a été observé (Figure 7.c)).

❖ En octobre 2017, une fuite au niveau du tuyau des effluents de l'automate de contrôle a provoqué un écoulement sur le sol près du QCPrep+. L'incident n'ayant pas été remarqué immédiatement, le personnel, de par ces déplacements, a transféré la contamination à travers toute la pièce. Toutes les molécules contrôlées par le QCPrep+ sont potentiellement concernées. Des pics de contamination sont notamment présents pour le cyclophosphamide, la gemcitabine et le ganciclovir (Figure 7.f)h)j)m)o)).

Pour le cyclophosphamide et la gemcitabine, les prélèvements du processus n°2 sont positifs au niveau du sol près du QCPrep+ le mois suivant la fuite (respectivement 114 et 177 ng). Le processus n°3 est également touché mais à des taux beaucoup plus faibles (1,4 et 5,3 ng). Seule la poignée de sortie du sas d'habillage propre est contaminée. Un problème de nettoyage est certainement à l'origine de cette contamination.

Le processus n°2 du ganciclovir présente aussi un pic de contamination sur le sol près du QCPrep+ (72,8 ng). La période de la fuite coïncide avec le début des

contrôles par spectroscopie UV-raman. Ces deux facteurs peuvent être responsables de la contamination.

Le nettoyage

Actuellement, en plus du nettoyage quotidien, un bionettoyage plus approfondi des ZAC est réalisé tous les 15 jours. Il est réalisé en quatre étapes : un balayage humide (lingettes non stériles non tissées+ eau PPI) + une détergence (lingettes non stériles non tissées + Polyactif®) + un rinçage (lingettes non stériles non tissées + eau PPI) + une détergence/désinfection (lingettes non stériles non tissées + Surfanios®).

L'influence du délai entre ce bionettoyage et le prélèvement est étudiée en recoupant les dates de bionettoyage avec les dates de monitoring. Deux groupes ont été créés :

- moins de 7 jours entre le bionettoyage et le prélèvement
- plus de 7 jours entre le bionettoyage et le prélèvement

Les résultats sont présentés dans le Tableau . 14 prélèvements ont été effectués à plus de 7 jours du bionettoyage (15 pour le processus n°1 en raison d'un prélèvement exceptionnel) et 14 à moins de 7 jours.

Ce délai ne semble pas influencer la contamination chimique, les pourcentages de prélèvements positifs sont en effet comparables.

	Nombre de MCA retrouvés à plus de 7 jours	Nombre de MCA retrouvés à moins de 7 jours
Processus n°1	18/150 (12%)	16/140 (11,4%)
Processus n°2	32/140 (22,9%)	34/140 (24,3%)
Processus n°3	9/140 (6,4%)	12/140 (8,6%)

Tableau 9 : Répartition du nombre MCA retrouvés en fonction du délai après bionettoyage

d) Amélioration du procédé de nettoyage au SDS 10⁻²M/IPA 20%

L'analyse continue de nos résultats et la gestion de l'incident du bris de flacon a permis de mettre en avant l'insuffisance de nettoyage. Ainsi un nettoyage

supplémentaire plus adapté à un environnement de préparation de MCA, par du SDS 10^{-2} M/IPA 20%, a été mis en œuvre afin d'améliorer les pratiques de nettoyage. Les quantités moyennes de MCA retrouvées avant et après sa mise en place, parmi les résultats positifs, ont été comparées pour évaluer son impact. Les prélèvements positifs dus à un bris de flacon de cyclophosphamide ont été écartés.

Une diminution de la contamination chimique est observée pour la dacarbazine, le ganciclovir, le cyclophosphamide et la gemcitabine, suite au nettoyage par SDS 10^{-2} M/IPA 20%.

Concernant le 5-fluorouracile, la cytarabine, le methotrexate et l'ifosfamide, la contamination a plutôt augmenté. Cependant, en mai 2018, les prélèvements chimiques ont été décalés compte tenu de la forte activité au début du mois. Le nettoyage au SDS 10^{-2} M/IPA 20% a donc eu lieu deux semaines avant le prélèvement à défaut de la veille. Une quantité conséquente de 5-fluorouracile et une faible quantité d'ifosfamide ont été mesurées. Sans la présence de ce prélèvement, la contamination après nettoyage aurait été plus faible qu'avant nettoyage. Dans les isolateurs, des quantités considérables de 5-fluorouracile ont été retrouvées en avril et mai 2018, qui pourraient être à l'origine de la contamination apparue dans la ZAC. Le SDS 10^{-2} M/IPA 20% semble donc être un bon outil de maîtrise de la contamination chimique.

Ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs vraisemblablement en raison du faible nombre de résultats répertoriés avec nettoyage au SDS/IPA.

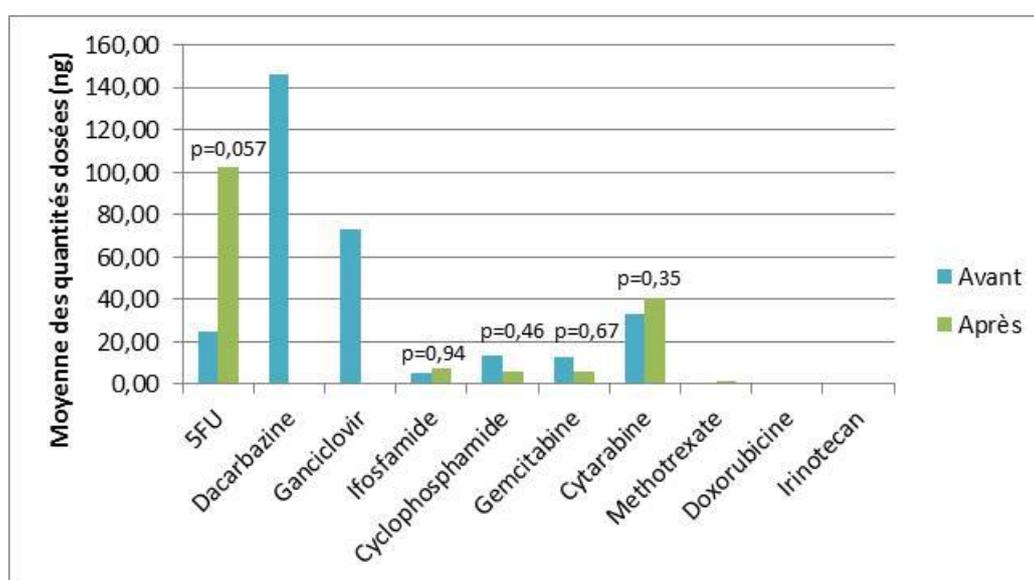


Figure 11 : Comparaison des quantités de MCA avant et après mise en œuvre d'un nettoyage au SDS/IPA

5/ Discussion

a) *Existe-il un lien entre l'activité et les taux de contamination chimique retrouvés dans les ZAC ?*

Selon une étude canadienne (Poupeau et al., 2018 (16)), il existe une corrélation entre l'activité et la contamination chimique de la ZAC. Les centres hospitaliers ayant les plus fortes activités de préparation (plus de 15 000 préparations par an) ont aussi les taux de contamination les plus élevés. Des contaminations importantes sont tout de même ponctuellement retrouvées dans les centres ayant une activité plus faible ; c'est pourquoi les mesures de protection doivent être appliquées de façon équivalente dans tous les centres.

Au CHU de Lille, cette analyse de données sur 28 mois semble être cohérente avec les données retrouvées dans la littérature. Le taux de contamination est en effet assez élevé avec environ un quart des prélèvements positifs.

b) *Comment se positionne le CHU de Lille par rapport aux données de la littérature ?*

Dans la littérature comme au CHU de Lille, les molécules les plus préparées sont aussi les plus retrouvées (exemple : 5-fluorouracile, cyclophosphamide) (25), excepté le méthotrexate qui ne représente que 0,9% des prélèvements positifs malgré une grande quantité préparée.

Parmi les MCA les plus détectés, le risque lié à l'exposition n'est pas le même pour tous. En effet, ils n'appartiennent pas tous à la même classe de l'IARC. Le cyclophosphamide fait partie du groupe 1 et représente donc un réel danger en cas d'exposition. Le 5-fluorouracile appartient au groupe 3 ; la cytarabine et la gemcitabine ne sont pas classées. De plus, le personnel n'est pas directement en contact avec les MCA grâce à la présence d'équipements protecteurs (isolateurs, EPI...).

L'analyse plus détaillée par processus nous a montré une forte contamination du processus n°1. Elle s'explique notamment par les quantités élevées de cyclophosphamide retrouvées suite au bris de flacon.

Dans le processus n°2, le contrôle libératoire par méthode invasive semble être à l'origine de la majorité de la contamination, étant donné les quantités de MCA retrouvées dans son environnement.

La contamination du processus n°3, censée être inexistante, révèle une contamination liée au non-respect des procédures de nettoyage pour les salles annexes et d'habillage avec une contamination manuportée par le non retrait des gants au bon moment.

Facteur variable	Lieu de prélèvement	Connor 1999	Crauste mancier 2005	Hedmer 2005	Mason 2005	Rubino 1999	Pou-peau 2018	Merger 2014	Janes 2015	Thèse	
MCA	Cyclophosphamide	Sol	1-236	ND	13-87	0,22-2,90				0->2000	
		Armoires						ND-52	ND-33	ND-29,8	ND-5,9
		Chariot/paillasse	ND-194								ND-15
		Hors ZAC	1-13	ND	0,22-0,29						ND-1,4
	5-Fluorouracile	Sol	ND-4082	ND							ND
		Armoires					220-1000				ND
		Chariot/paillasse	ND-1552				N-550				ND-239
		Hors ZAC	ND-231	ND							ND-20
	Ifosfamide	Sol	ND-444	ND	0,03-18	0,31-2,61					ND
		Armoires						ND-7,7	ND-15	ND-20,2	ND-4,9
		Chariot/paillasse	ND-75								ND-19,4
		Hors ZAC	ND-83	ND							ND
	Methotrexate	Sol				0,40-6,74					ND-1,7
		Armoires						ND-730	ND-6,2	ND-45,1	ND-1,3
		Chariot/paillasse									ND
		Hors ZAC									ND
Solvant de mouillage		Soude	Soude	Soude	Soude	Acétate d'ammonium	Méthanol + acétate d'ammonium	Méthanol + acétate d'ammonium	Méthanol + acétate d'ammonium	EPPI	
Matériel d'essuyage		Papier absorbant	Papier absorbant	Lingette	Lingette	Coton tiges	Lingette	Lingette	Lingette	Compresse	
Solvant d'extraction			Soude	Ethyl-acetate	Eau ultrapure	Aucun	Méthanol + acétate d'ammonium	Méthanol + acétate d'ammonium	Méthanol + acétate d'ammonium	Méthanol + acide formique	
Utilisation d'un CSTD		Non	Non	Non	Non	Non	Selon hôpital	Non	Selon hôpital	Selon molécule	
Isolateur/ PSM2		PSMII	Isolateur	PSMII	Isolateur	PSMII	PSMII	PSMII	PSMII	Isolateur	

Tableau 101 : Revue de la bibliographie sur les taux de contamination chimique et les méthodologies appliquées pour les prélèvements et les dosages (ND=Non Détecté)

Si l'on écarte l'incident du bris de flacon de cyclophosphamide, la contamination chimique présente dans les ZAC du CHU de Lille semble être légèrement inférieure à celle décrite dans la littérature (Tableau 10). La manipulation sous isolateur et l'utilisation de CSTD participent à maîtriser cette contamination. Néanmoins il est également important de signaler que la comparaison est délicate compte tenu de l'hétérogénéité des solvants de mouillage et d'extraction et du matériel de prélèvement.

c) Quelles sont les limites de notre méthodologie de prélèvement et de dosage ?

Heure de prélèvement

Le moment de prélèvement choisi peut faire varier les taux de contamination, il doit donc être choisi avec précision (après nettoyage, pendant l'activité, en fin de poste...). D'une étude à l'autre cette donnée peut être variable et permet d'analyser des pratiques différentes (influence de l'activité de préparation, influence du nettoyage...). Nos prélèvements doivent être réalisés en fin d'activité, avant le nettoyage, mais l'organisation de la journée entraîne des décalages dans le moment de prélèvement. Les résultats peuvent donc varier en fonction de l'importance de la production réalisée avant les prélèvements.

Méthode de prélèvement

Le taux de récupération des MCA dans les prélèvements est influencé par le type de matériel et le solvant de prélèvement ainsi que par le type de surface prélevée (28). L'EPPI a été choisie comme solvant pour l'étape d'essuyage afin de ne pas altérer les matériaux des isolateurs mais n'est pas un solvant optimal. Selon une étude de Nussbaumer et al., le solvant le plus efficace contient 20% d'acétonitrile et 0,1% d'acide formique dans de l'eau (49). L'EPPI et la soude ne sont pas très performantes. Les études utilisant ces solvants présentent donc une sous-estimation de la contamination.

L'EPPI récupère majoritairement les molécules hydrophiles. Le taux de récupération avec un papier filtre est inférieur à 50% pour la gemcitabine, l'irinotecan, le methotrexate et la doxorubicine. Le peu de prélèvements positifs pour les molécules hydrophobes (doxorubicine, irinotecan et dacarbazine) peut donc être expliqué par la

faible quantité préparée mais également par le faible taux de récupération. La contamination par la gemcitabine est quant à elle minimisée.

Les matériaux sur lesquels sont prélevés les échantillons influencent aussi la qualité du prélèvement. Des surfaces très variées sont prélevées, certaines retiennent plus les MCA que d'autres. Celles lisses et non poreuses présentent en général un meilleur taux de récupération (acier inoxydable, polypropylène, verre...). Les résultats des différents points de prélèvements ne sont donc pas tous comparables.

Méthode de dosage

Le solvant de désorption doit être choisi de manière à détacher du dispositif de prélèvement tous les MCA dosés. L'efficacité du méthanol couplé à l'acide formique utilisé dans notre protocole a été démontrée lors de la validation de méthode, aussi bien pour les MCA hydrophiles que pour les hydrophobes. Toutefois les molécules ne sont pas récupérées à 100%, une petite partie reste sur la compresse. Ce paramètre influence les taux de contamination mesurés et rend difficile la comparaison entre les études.

Limite de détection et quantification

Une limite de détection élevée peut entraîner une sous-estimation du nombre de résultats positifs par rapport à une limite plus basse. Ainsi, le 5-fluorouracile (LOD=10 ng) et la cytarabine (LOD=5 ng) pourraient être présents en quantité encore plus importante que ce qui apparaît dans nos résultats. De plus, la haute limite de quantification de ces molécules est responsable d'un grand nombre de résultats non quantifiables. En fonction des LOD et LOQ de chaque étude, les résultats peuvent être très différents.

Prélèvements témoins

Les témoins sont réalisés sans essuyage, en mettant simplement une compresse avec 1 mL d'EPPI dans un tube de prélèvement. Lors des prélèvements chimiques effectués à l'ouverture de l'unité, les témoins étaient réalisés avec du matériel stocké en zone de préparation. Certains étaient positifs, la méthode a donc été changée en accord avec le CBP : le matériel a été pris directement dans la réserve en dehors de l'UPCC et le nombre de témoins est passé de trois à cinq. Depuis, les témoins ont toujours été négatifs.

d) Quels sont les points forts d'un suivi régulier de la contamination chimique ?

Le nombre important de prélèvements réalisés de manière rapprochée et régulière a permis d'avoir un aperçu de l'évolution de la contamination sur plusieurs mois (25). Les dérives sont ainsi identifiées et les procédures sont immédiatement réajustées. Une action rapide est possible lorsque l'on découvre un fort taux de contamination. Un retour des résultats est transmis chaque mois à l'équipe qui est ainsi informée de la contamination de l'environnement dans lequel elle travaille. Cette méthode implique cependant de consacrer du temps pour réaliser les prélèvements et entraîne un coût non négligeable.

e) Quels sont les facteurs influençant positivement ou négativement la contamination chimique au CHU de Lille ?

Impact de la contamination des flacons sur la contamination de la ZAC

Les flacons contenant les matières premières ont été identifiés comme étant l'une des sources de contamination la plus importante des ZAC. Avant même d'être utilisés pour les préparations, ils contribuent déjà à la contamination de l'environnement. En effet, des quantités généralement faibles de MCA sont retrouvées sur l'extérieur des flacons (18) et sous les flip off (50). Le contact direct est alors inévitable, même en l'absence d'erreur de manipulation.

Deux phénomènes pourraient être à l'origine de cette contamination : un bris de flacon durant le transport ou la production (événement rare) ou une dispersion des MCA lors du remplissage des flacons au niveau industriel (formation de mousse, éclaboussures ou poudre) (18)(26). Le fabricant doit donc prêter une attention particulière à cette étape. Etant données les faibles quantités présentes sur les flacons, la prévention de la contamination au niveau industriel (maîtrise du remplissage et nettoyage des flacons en fin de production) est considérée comme efficace (26).

Selon les spécialités et les laboratoires, les quantités mesurées sont très variables (17)(18). La contamination est aléatoire et ne dépend pas de la taille du flacon (26)(51). Il ne semble pas non plus exister de lien entre la quantité de MCA

sur les flacons et sur le sol (51). La contamination des flacons est responsable d'une petite partie de la contamination des locaux (26)(51).

La contamination retrouvée sur les flacons ne correspond pas toujours au contenu du flacon. Dans l'étude de Mason et al. en 2003 (51), de l'ifosfamide a été retrouvé sur des flacons de cyclophosphamide et du cyclophosphamide sur des gants ayant été en contact avec les flacons d'ifosfamide. Cette contamination croisée est due soit à la présence de MCA sur les étagères de rangement soit à une contamination au niveau industriel lorsque deux molécules sont produites par le même fournisseur.

Afin de diminuer cette contamination, les laboratoires procèdent à un lavage en fin de production. L'efficacité des laveurs industriels a été démontrée dans l'étude de Connor et al. (18) où les flacons sont nettoyés par des jets d'eau puissants. Des quantités de contamination significativement plus faibles de MCA ont été retrouvées sur les flacons après lavage. Aucun nettoyage n'est réalisé sous le flip off d'où la présence de contamination. Les laboratoires procurent à leurs clients une attestation de lavage qui toutefois n'est pas une attestation de non contamination.

Au niveau hospitalier, certaines PUI ont aussi recherché des moyens de diminuer la contamination des flacons. Ainsi, le lavage des flacons à réception peut être une solution satisfaisante à mettre en place (16). Il peut se faire manuellement, par une méthode facilement applicable : un chiffon imbibé d'eau et de liquide vaisselle ou des lingettes antibactériennes permettent déjà une diminution conséquente de la contamination (52). L'emploi d'un agent de nettoyage plus adapté aux MCA comme le SDS/IPA pourrait la réduire encore plus. Cette activité demande néanmoins du temps ; son automatisation permettrait de la rendre plus rapide. Plusieurs paramètres sont à anticiper comme le nombre de lingettes ou chiffons utilisés, la gestion des déchets ou le choix de l'équipement de lavage.

Des manipulations supplémentaires des flacons sont nécessaires, le risque d'incident est alors amplifié. Le rapport entre le bénéfice du lavage et les risques imputés aux bris est à évaluer avant d'instaurer cette pratique.

Certains industriels ont établi des procédés supplémentaires visant à réduire la contamination des flacons. Connor et al. ont montré l'intérêt de placer un manchon

autour du flacon à la fin du lavage pour contenir les dernières traces de MCA restantes (18). Les taux de contamination sont davantage diminués.

Les flacons sont parfois emballés dans un film plastique avec protection de la base des flacons ou dans un suremballage en plastique fermé et incassable ; selon les molécules, ce système permet de diminuer 4 à 10 fois la contamination par rapport à un flacon sans système de protection (53). Il apporte également une résistance supplémentaire aux flacons et aide ainsi à éviter les bris, ou tout au moins à contenir au maximum le MCA à l'intérieur du flacon.

Dans notre circuit, l'emballage secondaire étant éliminé avant l'entrée en ZAC, les suremballages en plastique ne présentent pas d'avantage. Le film est plus efficace et fait partie des critères pris en compte lors du choix d'un marché.

Dans notre unité, les flacons sont décontaminés au peroxyde d'hydrogène après la réception mais sans action mécanique. Ce mode de fonctionnement privilégie la décontamination microbiologique, aucune décontamination chimique n'est établie.

L'emballage secondaire est parfois également contaminé (17). Le personnel en charge des réceptions et du stockage des flacons doit être vigilant et porter au minimum des gants car ils sont en contact direct avec les MCA.

Ces informations nous amènent à la conclusion que chaque réception de flacons est susceptible d'augmenter la contamination chimique du matériel, des surfaces ou des gants en contact avec les flacons. La contamination présente au niveau de la salle de décartonnage et certaines surfaces de la salle de stockage provient des flacons. Les actions mises en place par les fabricants, malgré leur efficacité, restent insuffisantes et ne parviennent pas à éliminer totalement la contamination.

A l'UPCC, chaque manipulation de flacons (rangement, préparation de panier, inventaire) doit s'accompagner d'un double gantage, retiré en cas de changement d'activité.

Chaque fournisseur a ses propres protocoles de fabrication et prévention de la contamination des flacons, ce qui conduit à des taux de contamination différents. Un changement de laboratoire est donc en mesure de faire varier la contamination. Les mesures de sécurité mises en place dans les ZAC sont prévues pour les marchés en

cours, mais en cas de rupture ou de changement de marché, elles ne seront peut-être plus adaptées. Le niveau de sécurité est différent en fonction du laboratoire.

Impact de l'activité de préparation sur la contamination de la ZAC

L'intérieur de l'isolateur est contaminé par la présence des flacons et par le processus de préparation. Les flip off des flacons sont ôtés et dévoilent une contamination supplémentaire. Les gants stériles à l'intérieur de l'isolateur sont donc aussi contaminés et transfèrent des MCA sur tous les éléments manipulés (54) d'où l'importance du changement de gants régulier. Avant d'être sorties de l'isolateur, les préparations sont emballées dans un sachet en plastique dans le but d'éviter d'exporter la contamination présente sur la préparation à l'extérieur de l'isolateur. Les dispositifs de type Tubing[®] restent les plus efficaces car aucune contamination ne peut sortir de l'isolateur.

Les gants à l'extérieur des isolateurs sont contaminés par les éléments sortant de celui-ci. La contamination peut alors être disséminée partout dans la ZAC par voie manuportée. Dans la littérature, les résultats des monitorings chimiques mettent bien en évidence cette dissémination. Les réfrigérateurs, armoires de stockage et sacs de déchets représentent des lieux à risque de contamination élevée (25). Certains points contaminés de l'UPCC résultent du même mode de contamination comme le matériel informatique, les poignées des sas ou le sol du local déchets (via les sacs déchets). Les éléments potentiellement contaminés doivent donc être déplacés avec prudence (15). Les surfaces où sont manipulés les flacons et préparations pourraient être recouvertes de champs pour ne pas contaminer directement les plans de travail et faciliter la décontamination.

La contamination au niveau de la soudeuse, du sol du local déchets et de la salle assurance qualité provient également en partie des isolateurs. En effet, les préparations et les conteneurs d'élimination des liquides et des déchets tranchants à l'intérieur de l'isolateur sont emballés dans des sachets qui sont ensuite soudés. Les préparations sont ensuite transmises à la salle assurance qualité et les conteneurs au local déchets. Des actions sont mises en place pour limiter cette dissémination comme le placement des préparations dans un plateau en sortie d'isolateur pour éviter de les poser directement sur les paillasses ou le double emballage des conteneurs déchets.

Impact de la méthode de préparation sur la contamination de la ZAC

➤ Choix des dispositifs médicaux de prélèvement des flacons

De nombreux articles ont démontré l'efficacité des CSTD. Lors de leur mise en place dans notre unité, la diminution de la contamination dans les isolateurs a été prouvée (22). Sessink et al. ont démontré l'impact des CSTD sur la contamination des hottes et de leur environnement en comparant la contamination de plusieurs PUI avant utilisation du CSTD et au moins six mois après leur mise en place (55). La réduction de contamination est significative mais jamais totale.

La réduction de contamination a également été remarquée en dosant certains MCA dans les urines des employés (56)(57).

La réduction de la contamination chimique environnementale est due à la supériorité de l'étanchéité des CSTD sur celle des systèmes de prélèvements type aiguille (19). Les CSTD permettent une disparition de la contamination sur leurs membranes et les septums des flacons après prélèvement (58). Le système PhaSeal™ est le CSTD protégeant le plus de la contamination chimique, l'absence de fuite est totale (59). Cependant, ce dispositif nécessite une courbe d'apprentissage.

Au CHU de Lille, plusieurs molécules sont préparées avec le système PhaSeal™. Certaines conditions nous imposent de continuer à employer des systèmes de prélèvement de type aiguille ou avec prise d'air intégrée (injections intrathécales, préparation de chimioembolisation, produits moussants...). Le processus de préparation reste donc toujours une source importante de contamination chimique.

➤ Méthode de prélèvement pour le dosage en spectrométrie UV-raman

Le prélèvement des échantillons pour le QCPrep+ entraîne une rupture du système clos à la fin de la préparation. Lors de la mise en place de ces dosages, une forte augmentation de la contamination des isolateurs a été constatée. En effet, les prélèvements dans la poche se font via une seringue luer-lock puis sont transférés dans un flacon sans système de connexion avec la seringue. Le risque de fuite est donc très élevé à cet instant. Le QCPrep+ et le sol alentour font partie des lieux les plus contaminés de notre ZAC. Cette contamination peut être apportée par les

échantillons sortant de l'isolateur (contamination lors du prélèvement ou par les gants dans l'isolateur) ou le dosage en lui-même.

Les reliquats d'échantillons sont éliminés dans des conteneurs DASRI. Ils sont emballés dans un sachet qui est ensuite soudé. Les conteneurs peuvent donc participer à la contamination du local déchets.

Lors de la mise en place de l'automate de dosage, une analyse de risques a identifié le poste du contrôle comme étant à risque. Le choix du positionnement du QCPrep+ a donc été fait de façon à protéger le manipulateur grâce à l'aéraulique. Il a été placé entre une bouche soufflage et une reprise d'air, l'aéraulique a été validée par un test de fumée lors des tests de qualification. Un double gantage a aussi été instauré pour la manipulation des échantillons.

➤ Incidents

Les incidents ont une forte influence sur la contamination chimique. En effet, des quantités élevées de MCA sont apportées. Deux incidents illustrent très bien ceci : un bris de cyclophosphamide sur une zone difficile à nettoyer et une fuite d'effluent du tuyau d'élimination de l'automate de contrôle.

Il est possible de retrouver de la contamination plusieurs mois après l'incident. C'est notamment ce qu'il s'est produit lors du bris de flacon de cyclophosphamide. Plusieurs nettoyages au SDS/IPA ont été nécessaires. De plus, la roulette de l'armoire sur laquelle le flacon s'est brisé était difficile d'accès pour le nettoyage.

La fuite du tuyau d'élimination du QCPrep+ a entraîné quelques pics de contamination dans le processus n°2. Il est impossible de savoir quelles molécules se sont répandues sur le sol. Ces molécules étant diluées, les taux de contamination sont moins importants que lors d'un bris de flacon.

Le non-respect des procédures peut également aboutir à un incident, comme le montre les points du processus n°3 contaminés.

Suite à un incident, il est important que la mise en place d'actions correctives soit effectuée le plus rapidement possible et que des contrôles soient mis en place pour vérifier leur efficacité sans attendre les prochains prélèvements.

Lors de la revue de conception de cette unité, l'analyse de risques a permis également de prévoir au niveau du décartonnage et du stockage une aéraulique d'urgence qui enclenche une extraction directe de l'air et un arrêt du recyclage de

l'air de la centrale d'air. Ce système d'urgence permet également d'isoler la zone de stockage avec la zone de préparation par fermeture automatique de la porte entre ces deux zones.

Nettoyage par le SDS 10⁻²M/IPA 20%

En dehors de tout incident, si des taux de contamination élevés sont retrouvés, c'est probablement que la méthode de nettoyage utilisée n'est pas assez efficace ou pas assez fréquente (16). Le bionettoyage associant une action mécanique à l'utilisation de détergents-désinfectants n'est pas suffisant pour éliminer efficacement les MCA. Un produit plus adapté doit être utilisé. Le SDS 10⁻²M/IPA 20% a montré son action positive sur la contamination et paraît donc être un bon candidat pour tenter d'éliminer les MCA.

Actuellement le nettoyage au SDS 10⁻²M/IPA 20% n'a pas été standardisé et aucune procédure n'a été rédigée. La quantité de produit utilisée ainsi que le nombre de lingettes étaient variables. Son efficacité a donc pu varier d'un mois à l'autre. L'influence de ces paramètres pourra être étudiée. Un volume fixe devra être déterminé pour augmenter la reproductibilité du nettoyage, notamment en cas de changement de l'agent d'entretien.

La compatibilité du SDS 10⁻²M/IPA 20% avec les surfaces à nettoyer n'a pas été recherchée. Il serait intéressant de connaître son effet à long terme sur la dégradation des matériaux.

Une fois par mois, le nettoyage au SDS 10⁻²M/IPA 20% représente une étape supplémentaire au niveau du nettoyage réalisé par la société prestataire. Cette activité est chronophage et nécessite une réévaluation du cahier des charges. Au niveau pharmaceutique, cette nouvelle mission implique une formation de la société prestataire et la préparation mensuelle du détergent, d'autant plus longue si le nettoyage est étendu aux isolateurs et que le produit est fabriqué de manière stérile.

f) Quelles sont les marges de manœuvres pour réduire la contamination chimique ?

Malgré l'ensemble des efforts fournis et des moyens mis en œuvre, il reste des axes d'amélioration.

Les flacons représentant une source importante de contamination, un nettoyage à réception pourrait être envisagé dans le futur. Cette activité devra être automatisée en raison du nombre important de flacons réceptionnés chaque jour. Une analyse de risques permettra de s'assurer que la menace d'incidents n'amène pas l'effet inverse de celui attendu.

Les prélèvements pour dosage au QCPrep+ ont aussi une grande responsabilité dans le processus de contamination. Un investissement financier important est dédié au système PhaSeal™, il est regrettable de devoir rompre le système clos en fin de préparation. Un nouveau système est donc actuellement en essai pour réaliser le prélèvement en système clos grâce à des flacons de prélèvements sous vide. Malheureusement ce procédé n'est peut être pas une meilleure solution car des contaminations des échantillons ont été détectés lors de son utilisation par d'autres équipes (60). La solution idéale serait la mise en place d'un système de contrôle analytique non invasif avec chambre d'illumination permettant d'identifier et de doser les MCA directement à travers la poche.

Le nettoyage au SDS 10^{-2} M/IPA 20%, ayant prouvé son efficacité, sera maintenu dans l'unité avec probablement une augmentation de la fréquence d'utilisation. Son usage pourra également être étendu à la gestion des incidents, avec un nettoyage effectué immédiatement après un bris de flacon. Toutefois, cela nécessite une préparation à l'avance du produit et son stockage, mais aucune étude de stabilité n'est disponible pour le moment.

Afin d'avoir une vision plus représentative de la contamination chimique de nos locaux, de nouvelles molécules sont aujourd'hui dosées chaque mois : le carboplatine, l'épirubicine, l'étoposide, le pemetrexed, la vinblastine et la vincristine. Ces molécules représentent 45% de notre activité.

Conclusion

L'intérêt du suivi du monitoring chimique dans une unité de préparation des MCA a bien été démontré. La toxicité des MCA explique la recherche constante d'une amélioration des pratiques quant à l'exposition du personnel. Le monitoring participe à l'optimisation des conditions de travail et permet de focaliser les actions au niveau des points critiques. Aucun lien de corrélation n'est établi entre les taux de contamination chimique et la sécurisation du personnel, ainsi par principe de précaution il est recommandé de les diminuer au maximum.

Malgré l'absence de contamination à l'ouverture de l'unité et de nombreuses barrières contre la contamination chimique des MCA, celle-ci est toujours bien présente dans les ZAC. De nombreux facteurs d'influence ont été identifiés et pourront ainsi évoluer.

Le nettoyage et la gestion des incidents ont été caractérisés comme étant des points faibles dans notre circuit. La contamination chimique peut ainsi s'accumuler au cours du temps, notamment en cas d'incident. Le SDS 10⁻²M/IPA 20% ayant démontré son efficacité, il pourra être utilisé en routine et de manière ciblée sur les emplacements fortement contaminés. Des contrôles plus rapprochés après un incident permettront d'évaluer les actions correctives. Le suivi de l'incidence de ce nettoyage pourra être prolongé sur une plus longue période d'étude pour confirmer son efficacité à long terme et standardiser la méthode.

Références bibliographiques

1. Vasseur M, Beaussart H, Anzie O, Simon N, Lestrez C, Lannoy D, et al. Intérêt du monitoring dans la maîtrise de la contamination chimique de surface. Salles Propres. 2013;85:39-85.
2. Falck K, Gröhn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. Lancet. 1979;1(8128):1250-1.
3. Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. 2005-1023 2005.
4. Les autorisations de traitement du cancer - Traitements du cancer : les établissements autorisés | Institut National Du Cancer [Internet]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Traitements-du-cancer-les-etablissements-autorises/Les-autorisations-de-traitement-du-cancer>
5. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de préparation. 2007.
6. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs - Classifications [Internet]. Disponible sur: http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php
7. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006;63:1172-93.
8. National Institute of Occupational Safety and Health. Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. 2004.
9. Occupational Safety and Health Administration work-practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs. Am J Hosp Pharm. 1986;43(5):1193-204.

10. Occupational Safety and Health Administration Controlling occupational exposure to hazardous drugs. *Am J Health Syst Pharm.* 1996;53(14):1669-85.
11. National Institute of Occupational Safety and Health. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016. 2016;
12. United States Pharmacopeial Convention. Hazardous Drugs - Handling in healthcare settings. 2013;
13. Connor T, McLauchlan R, Vandenbroucke J. ISOPP Standards of Practice Safe Handling of Cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract.* 2007;13(1-81).
14. Brouwers EEM, Huitema ADR, Bakker EN, Douma JW, Schimmel KJM, van Weringh G, et al. Monitoring of platinum surface contamination in seven Dutch hospital pharmacies using inductively coupled plasma mass spectrometry. *Int Arch Occup Environ Health.* 2007;80(8):689-99.
15. Schmaus G, Schierl R, Funck S. Monitoring surface contamination by antineoplastic drugs using gas chromatography-mass spectrometry and voltammetry. *Am J Health-Syst Pharm.* 2002;(59):956-61.
16. Poupeau C, Tanguay C, Caron NJ, Bussi eres J-F. Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate in 48 Canadian hospitals. *J Oncol Pharm Pract.* 2018;24(1):9-17.
17. Favier B, Gilles L, Ardiet C, Latour JF. External contamination of vials containing cytotoxic agents supplied by pharmaceutical manufacturers. *J Oncol Pharm Pract.* 2003;9(1):15-20.
18. Connor TH, Sessink PJM, Harrison BR, Pretty JR, Peters BG, Alfaro RM, et al. Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: results of three studies. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62(5):475-84.
19. Spivey S, Connor TH. Determining Sources of Workplace Contamination with Antineoplastic Drugs and Comparing Conventional IV Drug Preparation with a Closed System. *Hosp Pharm.* 2003;38(2):135-9.

20. Bonnabry P. Utilisation d'un traceur pour évaluer les techniques de manipulation. Congrès du GERPAC ; Presqu'île de Giens, 2006.
21. Sessink PJM, Sewell G, Vandenbroucke J. Preventing occupational exposure to cytotoxic and other hazardous drugs - European Policy Recommendations. 2016.
22. Simon N, Vasseur M, Pinturaud M, Soichot M, Richeval C, Humbert L, et al. Effectiveness of a Closed-System Transfer Device in Reducing Surface Contamination in a New Antineoplastic Drug-Compounding Unit: A Prospective, Controlled, Parallel Study. Ahmad A, éditeur. PLOS ONE. 2016;11(7).
23. ASTM D6978-05(2013), Standard Practice for Assessment of Resistance of Medical Gloves to Permeation by Chemotherapy Drugs. In: ASTM International. West Conshohocken, PA; 2013.
24. Circulaire DHOS/E4/DGS/SD.7B/DPPR n°2006-58 du 13 février 2006 relative à l'élimination des déchets générés par les traitements anticancéreux.
25. Kiffmeyer TK, Tuerk J, Hahn M, Stuetzer H, Hadtstein C, Heinemann A, et al. Application and Assessment of a Regular Environmental Monitoring of the Antineoplastic Drug Contamination Level in Pharmacies - The MEWIP Project. *Ann Occup Hyg.* 2013;57(4):444-55.
26. Hedmer M, Georgiadi A, Rämne Bremberg E, Jönsson BAG, Eksborg S. Surface Contamination of Cyclophosphamide Packaging and Surface Contamination with Antineoplastic Drugs in a Hospital Pharmacy in Sweden. *Ann Occup Hyg.* 2005;49(7):629-37.
27. Petit M, Curti C, Roche M, Montana M, Bornet C, Vanelle P. Environmental monitoring by surface sampling for cytotoxics: a review. *Environ Monit Assess.* 2017;189(2).
28. Connor TH, Zock MD, Snow AH. Surface wipe sampling for antineoplastic (chemotherapy) and other hazardous drug residue in healthcare settings: Methodology and recommendations. *J Occup Environ Hyg.* 2016;13(9):658-67.

29. Turci R, Sottani C, Spagnoli G, Minoia C. Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents : a review of analytical methods. *J Chromatogr B*. 2003;(789):169-209.
30. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJM, Broadfield L, Power LA. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. *Am J Health-Syst Pharm*. 1999;56:1427-32.
31. Merger D, Tanguay C, Langlois É, Lefebvre M, Bussi eres J-F. Multicenter study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 33 Canadian hospitals. *Int Arch Occup Environ Health*. 2014;87:307-13.
32. Janes A, Tanguay C, Caron NJ, Bussi eres J-F. Environmental Contamination with Cyclophosphamide, Ifosfamide, and Methotrexate: A Study of 51 Canadian Centres. *Can J Hosp Pharm*. 2015;68(4):279-89.
33. Kiffmeyer TK, Kube C, Opiolka S, Schmidt KG, Sch oppe G, Sessink PJ. Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: implications for occupational safety. *Pharm J*. 2002;268:331–337.
34. Décret n  2016-1908 du 27 décembre 2016 relatif   la modernisation de la médecine du travail. Code du Travail 2016.
35. INRS. Risques chimiques. Prévention médicale des risques chimiques [Internet]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/risques/chimiques/prevention-medicale.html>
36. Mason HJ, Blair S, Sams C, Jones K, Garfitt SJ, Cuschieri MJ, et al. Exposure to antineoplastic drugs in two UK hospital pharmacy units. *Ann Occup Hyg*. 2005;49(7):603-10.
37. Schierl R, Böhlandt A, Nowak D. Guidance Values for Surface Monitoring of Antineoplastic Drugs in German Pharmacies. *Ann Occup Hyg*. 2009;53(7):703-11.
38. Hedmer M, Wohlfart G. Hygienic guidance values for wipe sampling of antineoplastic drugs in Swedish hospitals. *J ENVIRON MONITOR*. 2012;14(7):1968-75.

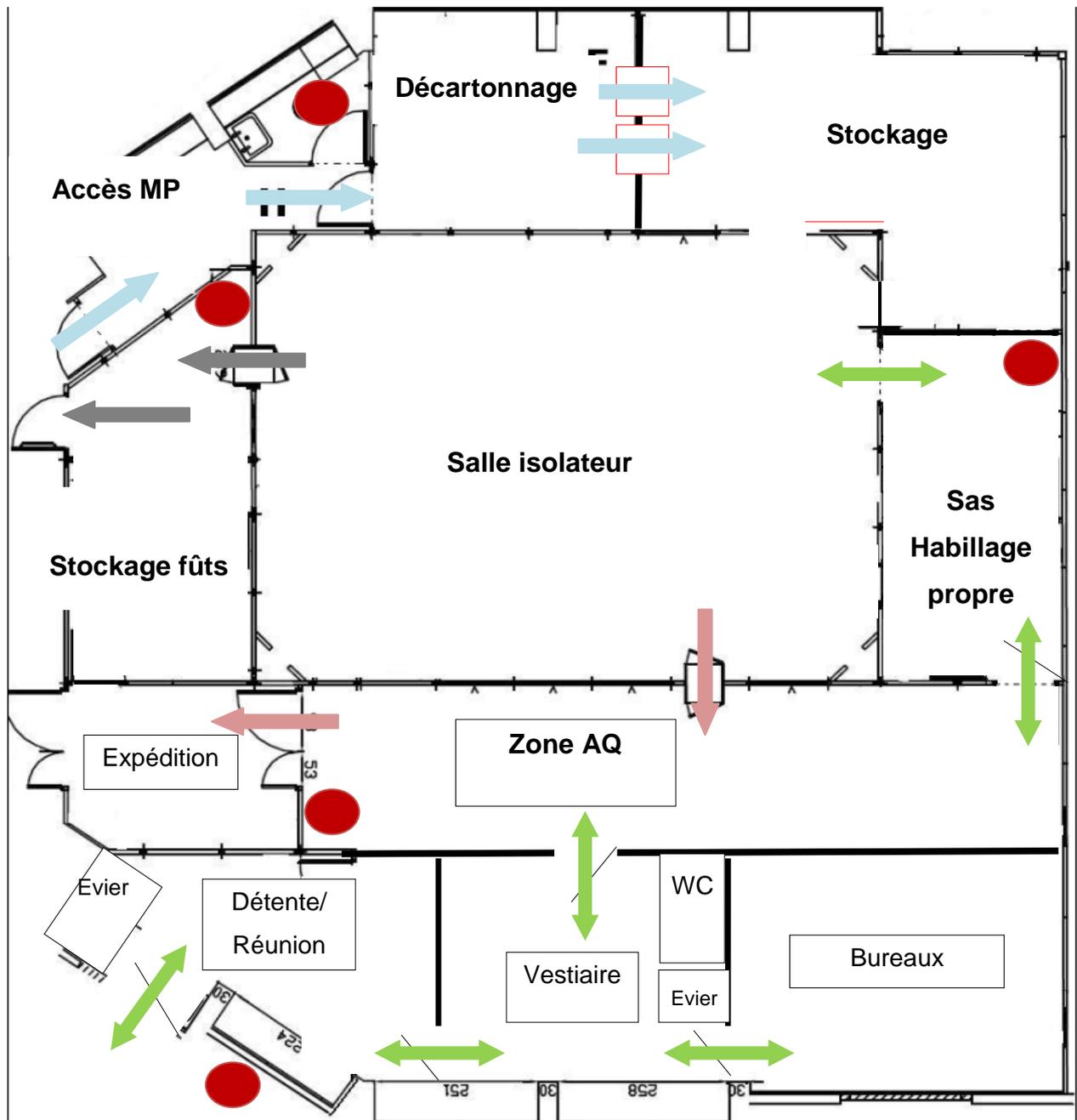
39. Cocker J, Jones K, Morton J, Mason HJ. Biomonitoring at the UK Health and Safety Laboratory. *Int J Hyg Environ-Health*. 2007;210:383-6.
40. Ledoux C. Analyse de risques appliquée à la validation du nettoyage des équipements de fabrication de médicaments aérosols [Thèse d'exercice]. [UFR de médecine et de pharmacie]: Université de Rouen; 2014.
41. SF2H. Guide pour le choix des désinfectants. *Hygiènes*. 2015;22(6).
42. Hon C-Y, Chua PP, Danyluk Q, Astrakianakis G. Examining factors that influence the effectiveness of cleaning antineoplastic drugs from drug preparation surfaces: A pilot study. *J Oncol Pharm Practice*. 2014;20(3):210-6.
43. Anastasi M, Rudaz S, Queruau Lamerie T, Odou P, Bonnabry P, Fleury-Souverain S. Efficacy of Two Cleaning Solutions for the Decontamination of 10 Antineoplastic Agents in the Biosafety Cabinets of a Hospital Pharmacy. *Ann Occup Hyg*. 2015;59(7):895-908.
44. Queruau Lamerie T, Nussbaumer S, Décaudin B, Fleury-Souverain S, Goossens J-F, Bonnabry P, et al. Evaluation of Decontamination Efficacy of Cleaning Solutions on Stainless Steel and Glass Surfaces Contaminated by 10 Antineoplastic Agents. *Ann Occup Hyg*. 2013;57(4):456-69.
45. Lê LMM, Jolivot PA, Sadou Yaye H, Rieutord A, Bellanger A, Pradeau D, et al. Effectiveness of cleaning of workplace cytotoxic surface. *Int Arch Occup Environ Health*. 2013;86(3):333-41.
46. Vasseur M, Simon N, Picher C, Richeval C, Soichot M, Humbert L, et al. A decontamination process adding a tensioactive agent and isopropanol to a closed-system drug transfer device for better control of isolator contamination. A prospective, parallel study. Omri A, éditeur. *PLOS ONE*. 2018;13(8).
47. Roland C, Adé A, Ouellette-Frève J-F, Gagné S, Caron N, Bussièrès J-F. Pilot Study Evaluating the Efficacy of Four Cleaning Solutions and Two Types of Mops in Delimited Areas of a Floor Contaminated with Cyclophosphamide. *Pharm Technol Hosp Pharm*. 2017;2(3):99–106.

48. Böhlandt A, Groeneveld S, Fischer E, Schierl R. Cleaning Efficiencies of Three Cleaning Agents on Four Different Surfaces after Contamination by Gemcitabine and 5-fluorouracile. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*. 2015;12(6):384-92.
49. Nussbaumer S, Geiser L, Sadeghipour F, Hochstrasser D, Bonnabry P, Veuthey J-L, et al. Wipe sampling procedure coupled to LC-MS/MS analysis for the simultaneous determination of 10 cytotoxic drugs on different surfaces. *Anal Bioanal Chem*. 2012;402(8):2499-509.
50. Nygren O, Gustavsson B, Ström L, Friberg A. Cisplatin Contamination Observed on the Outside of Drug Vials. *Ann Occup Hyg*. 2002;46(6):555-7.
51. Mason HJ, Morton J, Garfitt SJ, Iqbal S, Jones K. Cytotoxic Drug Contamination on the Outside of Vials Delivered to a Hospital Pharmacy. *Ann Occup Hyg*. 2003;47(8):681-5.
52. Touzin K, Bussi eres J-F, Langlois  , Lefebvre M, Gallant C. Cyclophosphamide Contamination Observed on the External Surfaces of Drug Vials and the Efficacy of Cleaning on Vial Contamination. *Ann Occup Hyg*. 2008;52(8):765-71.
53. Schierl R, Herwig A, Pfaller A, Groebmair S, Fischer E. Surface contamination of antineoplastic drug vials: Comparison of unprotected and protected vials. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2010;67(6):428-9.
54. Crauste-Manciet S, Sessink PJM, Ferrari S, Jomier J-Y, Brossard D. Environmental Contamination with Cytotoxic Drugs in Healthcare Using Positive Air Pressure Isolators. *Ann Occup Hyg*. 2005;49(7):619-28.
55. Sessink PJM, Trahan J, Coyne JW. Reduction in Surface Contamination with Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device. *Hosp Pharm*. 2013;48(3):204-12.
56. Wick C, Slawson MH, Jorgenson JA, Tyler LS. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm*. 2003;60(22):2314-20.

57. Yoshida J, Tei G, Mochizuki C, Masu Y, Koda S, Kumagai S. Use of a Closed System Device to Reduce Occupational Contamination and Exposure to Antineoplastic Drugs in the Hospital Work Environment. *Ann Occup Hyg.* 2009;53(2):153-60.
58. Favier B, Labrosse H, Gilles-Afchain L, Cropet C, Perol D, Chaumard N, et al. The PhaSeal® system: Impact of its use on workplace contamination and duration of chemotherapy preparation. *J Oncol Pharm Pract.* 2012;18(1):37-45.
59. Garrigue P, Montana M, Ventre C, Savry A, Gauthier-Villano L, Pisano P, et al. Safe Cytotoxic Drug Preparation Using Closed-system Transfer Device: Technical and Practical Evaluation of a New Device (Vialshield/Texium) Comparatively to a Reference One (Phaseal). *Int J Pharm Compd.* 2016;20(2):148-54.
60. Chateauvieux C, Blanc C, Rambaud J, Giard C, Ferry I, Escalup L. Choix du mode de prélèvement des échantillons de chimiothérapies injectables. Congrès Europharmat ; Tours, 2014.

Annexes

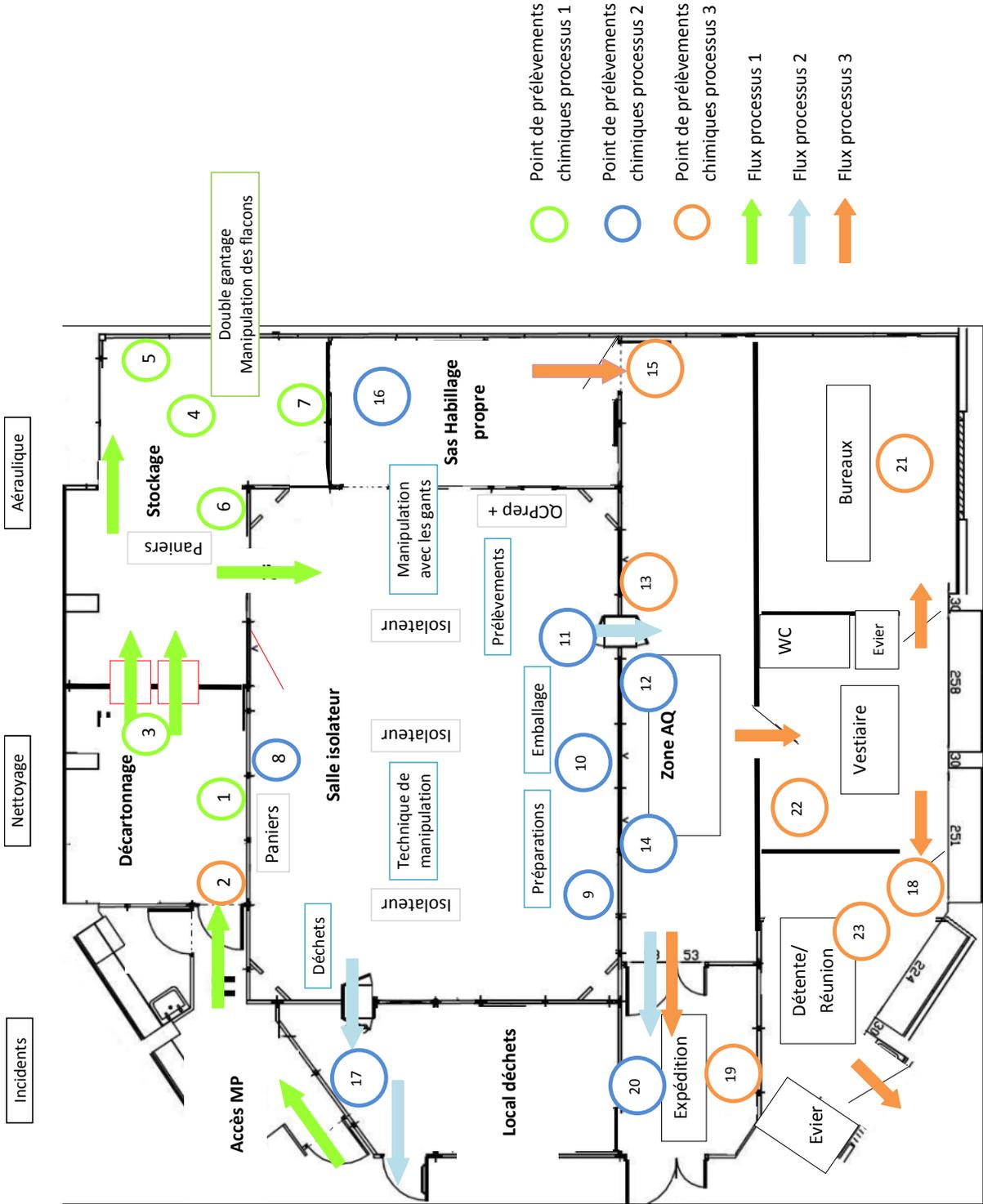
Annexe 1 : Schéma des flux de l'UPCC du CHU de Lille



- Sas de décontamination « passe plat » au peroxyde d'hydrogène
- « Passe plat » ventilé Porte à ventouses à fermer en cas d'incident
- Point de stockage du matériel de ménage

Flux Personnel	↔
Flux Matières Premières	→
Flux Produits finis	→
Flux Déchets	→

Annexe 2 : Classement des points de surveillance de la contamination chimique de surface en fonction de l'origine de la contamination et des flux



Annexe 3 : Fiche d'enregistrement détaillant le plan des prélèvements chimiques de surface dans les différentes ZAC de l'UPCC

 Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille <u>Pôle S3P</u> <u>Institut de pharmacie</u>	FICHE D'ENREGISTREMENT UNITÉ DE PRÉPARATION CENTRALISÉE DES CYTOTOXIQUES	FE/PHA/UPCC/011
	<i>PLAN DE PRELEVEMENTS CHIMIQUES DE SURFACE</i> <i>DANS LES DIFFERENTES Z.A.C DE L'UPCC</i>	DATE : 30/11/15 Version 1
		Page 1 sur 3

QUI ?

Nom du (des) manipulateur(s) :

QUAND ?

Date et heure des prélèvements :/...../..... àh....

Mois des prélèvements :

Date et heure du dernier bio-nettoyage :/...../..... àh....

Nombre de bris de flacon dans le trimestre :

DCI de la molécule concernée par le bris de flacon:

Date et heure de la congélation des prélèvements :/...../..... àh....

A remplir par l'équipe de toxicologie :

Date et heure de la décongélation des prélèvements :/...../..... àh....

Date des contrôles toxicologiques :/...../.....

Nom de l'intervenant de l'équipe toxicologie	Signature

 <p>Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille</p> <p><u>Pôle S3P</u></p> <p><u>Institut de pharmacie</u></p>	FICHE D'ENREGISTREMENT UNITÉ DE PRÉPARATION CENTRALISÉE DES CYTOTOXIQUES	FE/PHA/UPCC/011
	<i>PLAN DE PRELEVEMENTS CHIMIQUES DE SURFACE</i> <i>DANS LES DIFFERENTES Z.A.C DE L'UPCC</i>	DATE : 30/11/15 Version 1
		Page 2 sur 3

Nomination des points de contrôles		N° Point contrôle	✓	Commentaires
Salle décartonnage	Chariot ou étagères	1		
	Poignée de porte vers extérieur	2		
	Poignée du SAS vers sas de stockage	3		
Salle de stockage	Paillasse préparation paniers	4		
	Tiroir de rangement d'un produit dosable	5		
	Chariot pour paniers	6		
	Souris ordinateur ou clavier	7		
Salle isolateur	Paillasse réception paniers	8		
	Soudeuse	9		
	Paillasse de vérification plateaux	10		
	Poignée sas vers salle AQ	11		
Salle Assurance Qualité	Paillasse de contrôle	12		
	Douchette scan ou souris ou interphone	13		
	Sachet mini grip d'un produit dosable	14		
Sas habillage propre	Poignée porte vers AQ	15		
	Banc	16		
Salle déchets	Sol	17		
Vestiaires/bureaux	Poignée porte vers l'extérieur	18		
Sas expédition	Porte frigo	19		
	Etagère envoi	20		
Locaux annexes UPCC	Souris ordinateur ou clavier bureau	21		
	Poignée casier vestiaire	22		
	Table salle de pause	23		
Prélèvements témoins	Témoin 1	24		
	Témoin 2	25		
	Témoin 3	26		
	Témoin 4	27		
	Témoin 5	28		

Eventuels incidents techniques à signaler :

Annexe 5 : Etat des lieux du marché sur la protection et le lavage des flacons de MCA durant la période de l'étude au CHU de Lille

MCA et laboratoire	Film	Lavage	Nombre de flacons
Gemcitabine Hospira	√	√	1269
Gemcitabine Accord	√	√	63
Gemcitabine Hospira	√	√	432
Methotrexate 25 et 50 mg Biodim	x	√	2444
Methotrexate 25 et 50 mg Mylan	x	√	439
Methotrexate 5 g Mylan	x	√	826
Ifosfamide EG	√	√	264
Ifosfamide Baxter	x	√	401
Irinotecan Hospira	√	√	1190
Irinotecan Medac	√	√	31
Doxorubicine 200 mg Teva	√	√	198
Doxorubicine 200 mg Arrow	x	√	18
Doxorubicine 200 mg Teva	√	√	553
Doxorubicine 200 mg Accord	√	√	29
Doxorubicine 50 mg Pfizer	x	√	405
Doxorubicine 50 mg Teva	√	√	101
Doxorubicine 50 mg Pfizer	x	√	133
Cytarabine 1g 2g 5g Accord	√	√	1123
Cytarabine 1g 2g 5g Kabi	Pas de données	√	755
Cytarabine 1g 2g 5g Accord	√	√	198
Cytarabine 1g 2g 5g Sandoz	x	√	49
Cytarabine 1g 2g 5g Ebewe	x	√	724
Cytarabine 1g 2g 5g EG	√	√	417
Cytarabine 1g 2g 5g Accord	√	√	306
Cytarabine 1g 2g 5g Ebewe	x	√	1481
Cytarabine 1g 2g 5g Sandoz	x	√	84
Cytarabine 100 mg Pfizer	x	√	539
Dacarbazine Medac	x	√	863
Cyclophosphamide Baxter	x	√	4463
Ganciclovir Roche	x	x	2989
5-fluorouracile Accord	√	√	4196

Nom : PETIT**Prénom :** Ophélie

Titre du mémoire / thèse : Maitrise de la contamination chimique de surface des zones à atmosphère contrôlée d'une unité de préparation centralisée des cytotoxiques : étude des facteurs d'influence et recherche d'une méthode de nettoyage appropriée – Retour d'expérience du Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Mots-clés : Contamination chimique, Exposition professionnelle, Médicaments anticancéreux cytotoxiques, Médicaments cancérigènes, mutagènes, reprotoxiques, Monitoring de la contamination chimique

Résumé :

Le risque chimique auquel est exposé le personnel manipulant quotidiennement des MCA est une préoccupation majeure des établissements de santé. Le monitoring de la contamination chimique dans les ZAC est un outil essentiel pour la maîtriser.

Des prélèvements chimiques sont réalisés au CHU de Lille de façon mensuelle. L'objectif de ce travail est d'analyser les résultats de ces prélèvements et mettre en évidence des facteurs d'influence ainsi que d'évaluer une nouvelle méthode de nettoyage des locaux par une solution de SDS 10-2M/20%IPA.

L'analyse a été réalisée sur 28 mois, après l'ouverture d'une nouvelle unité de préparation. Dix molécules ont été dosées chaque mois par UPLC-SM/SM pour vingt-trois points de prélèvements. Sur les 639 prélèvements réalisés, 155 étaient positifs (soit environ 25%). Les facteurs influençant la contamination chimique ont été recherchés et mis en parallèle avec les résultats du monitoring : non-respect des procédures, réceptions des flacons, laboratoire au marché, dispositifs médicaux de préparation, contrôle analytique par spectroscopie UV-raman, incidents et nettoyage. L'impact de la mise en place d'un nettoyage mensuel au SDS 10⁻²M/20% IPA a été évalué et s'est révélé efficace.

Malgré les efforts fournis, la contamination est toujours présente et des actions restent à mettre en place pour diminuer l'exposition du personnel aux MCA.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Pascal Odou, Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie - Université de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Directeur de thèse : Madame le Docteur Michèle Vasseur, Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille.

Assesseur(s) :

Madame le Docteur Frédérique Danicourt, Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier de Dunkerque

Madame le Docteur Sophie Liabeuf, Pharmacien, Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier, UFR de pharmacie - Université Picardie Jules Verne, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens