

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

Soutenu publiquement le 10 septembre 2021 à 14 heures

Par Madame Adeline MARGOLLÉ

Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur

tient lieu de

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

**Optimisation des mesures de protection du personnel d'une unité de
préparation de cytotoxiques anticancéreux par sous-traitance de la mesure de
la contamination surfacique**

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Bertrand Décaudin

Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie – Université de Lille
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Frédérique Danicourt

Pharmacien, Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier de Dunkerque

Assesseur(s) :

Madame le Docteur Michèle Vasseur

Pharmacien, Praticien Hospitalier
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Monsieur le Docteur Aurélien Mary

Pharmacien, Maître de conférences – 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 :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective :	Régis BORDET
Vice-présidente ressources :	Georgette DAL
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 aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle

M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR- TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale

Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais

M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
-----	-------	---------	---

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

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 Bertrand Décaudin,

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 Frédérique Danicourt,

Je te remercie infiniment d'avoir accepté d'encadrer ma thèse. Merci pour tes nombreux conseils, ton soutien et ton écoute bienveillante, au cours de ce projet mais aussi tout au long de mon internat. Tu es un exemple à suivre, bien plus qu'un pharmacien accompli, tu incarnes le respect, l'écoute et le partage, tu resteras mon modèle. Merci Fred !

A Madame le Docteur Michèle Vasseur,

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

A Monsieur le Docteur Aurélien Mary,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et vous exprime toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Nicolas Simon,

Je vous remercie pour tous vos conseils et votre aide durant ce projet. C'était un réel plaisir d'échanger à vos côtés. Je vous exprime toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Pascal Odou et à l'équipe du CBP,

Je vous remercie d'avoir permis la réalisation de ce projet. Je vous exprime toute ma reconnaissance.

A toute l'équipe du CH de Calais,

Merci à vous mes chers collègues pharmaciens ! Depuis mon FFI à vos côtés, vous m'avez toujours soutenue, encouragée et me voilà maintenant, au sein de votre équipe ! J'en suis tellement reconnaissante ! A vous également, l'équipe des préparateurs et agents, vous avez aussi participé à ma réussite et je vous remercie vivement !

A toute l'équipe du CH de Dunkerque,

Merci à vous tous ! Votre accueil, votre motivation, votre joie de vivre, restez tels que vous êtes. Je vous remercie de m'avoir accompagnée au cours de ces semestres.

A Monsieur le Docteur Pons,

Je vous remercie pour ce semestre à vos côtés, vous qui m'avez appris l'autonomie et la réflexion en tant que pharmacien.

A Monsieur le Docteur Berneron,

Vous qui m'avez appris la rigueur. (Mettons de côté les quelques bris de burette graduée ou d'erlenmeyer...) Je vous remercie vivement ainsi que Marine et Loïc.

A Madame et Monsieur Leloir,

Je vous remercie de m'avoir accepté dans le cadre de mon cursus universitaire ainsi que pendant les étés. Vous m'avez fait grandir, j'ai tellement appris à vos côtés et j'en suis reconnaissante.

A toutes les équipes rencontrées au cours de mon internat,

Je vous dis un grand merci !

A toute ma famille,

A Mamie Lulu, ma petite mamoune, mon père, Greg, mes frères Aurel et Mimic, ma petite sœur Nénès, mon parrain, Papi Régis..., merci pour tout votre soutien, votre patience et tous vos encouragements pendant ces longues années d'études ! Sans vous, tout cela n'aurait pas été possible ! Je vous dis un grand merci !!

A mon petit bébé Opium, mon fidèle compagnon, toujours là pour moi !

A mes oncles, tantes, cousins, cousines, merci !

A toi tonton David qui me donne tellement de courage de là-haut !

A tous mes amis,

Nana, Audrey, Adèle, Loulou, Juliette, Sam...Merci à tous de m'avoir soutenue !
C'était long mais ça y'est !

A tous les internes et externes en Pharmacie,

Merci pour ces belles années à vos côtés !

Index des figures	16
Index des tableaux	17
Index des photographies	18
Index des annexes	19
Liste des abréviations	20
I. Introduction	21
II. Etat des lieux au CHD	24
A) L'Unité de Préparation Centralisée des Anticancéreux	24
1) Locaux et équipements	24
2) Description des principaux flux du circuit des préparations d'anticancéreux	25
3) Mesures de protection actuellement mises en place	26
B) Monitorer la contamination chimique	28
III. Matériels et méthodes	30
A) Sourcing	30
1) Définition	30
2) Recherche de structures : création et envoi d'un questionnaire <i>via</i> Google Forms®.....	30
3) Sous-traitance : aspects réglementaires et législatifs.....	32
4) Sélection du sous-traitant et prestation supplémentaire proposée	33
B) Accord tripartite	34
1) Présentation des deux sous-traitants	34
a) BU Pharm'Inject	34
b) CBP	34
2) Détermination des missions des trois parties	35
a) Missions du CHD.....	35
b) Missions de BU Pharm'Inject.....	36
c) Missions du CBP	37
IV. Résultats et actions correctives	38
A) Formalisation de la sous-traitance	38
1) Établissement de la relation client/fournisseur	38
2) Mise en œuvre de l'organisation du circuit	38
3) Rythmicité des échanges	39
4) Description d'un échange type par visioconférence	40
5) Résultats des échanges	41
B) Exemple d'un cas concret	43
1) Point prélevé	43
2) Analyse et mesure corrective	43

V.	Discussion.....	46
A)	Le monitoring du risque chimique.....	46
B)	La relation de sous-traitance.....	47
VI.	Conclusion	52
VII.	Références bibliographiques.....	53
VIII.	Annexes.....	55

Index des figures

Figure 1 : Schéma des flux du circuit de préparations d'anticancéreux	25
Figure 2 : Schéma de la chronologie du projet	34
Figure 3 : Schéma de la rythmicité d'une campagne de prélèvements.....	40
Figure 4 : Présentation des résultats rendus par BU Pharm'Inject	43
Figure 5 : Schéma de l'amélioration continue de la qualité de la sous-traitance	47
Figure 6 : Diagramme d'évaluation de la qualité de la relation avec les deux prestataires.....	48

Index des tableaux

Tableau 1 : Mesures de protection instaurées au CHD	28
Tableau 2 : Comparaison des 4 laboratoires prestataires	32
Tableau 3 : Les avantages de la sous-traitance	51

Index des photographies

Photographie 1 : Photographie de l'isolateur dédié à la préparation des anticorps .. 44

Index des annexes

Annexe 1 : Présentation du contrat établi et signé entre les parties	55
Annexe 2 : Tableau synthétique des 5 premières campagnes de prélèvements	66
Annexe 3 : Cartographie synthétique des 6 premiers mois de prélèvements	69
Annexe 4 : Affiche des résultats du monitoring de la contamination chimique : exemple de la 5ème campagne de prélèvements.....	76

Liste des abréviations

ALARA : As Low As Reasonably Achievable

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ASHP : American Society of HealthSystem Pharmacists

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

BU : Business Unit

CBP : Centre de Biologie Pathologie

CHD : Centre Hospitalier de Dunkerque

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CMR : Cancérogènes, Mutagènes et Reprotoxiques

EPI : Equipement de Protection Individuelle

HUG : Hôpitaux Universitaires de Genève

INCA : Institut National du Cancer

IARC : International Agency for Research on Cancer

MAQ : Manuel d'Assurance Qualité

NIOSH : National Institute of Occupational Safety and Health

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OSHA : Occupational Safety and Health Administration

PCI : PEAK Collaborative Index

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

SATT : Société d'Accélération du Transfert de Technologie

UPCA : Unité de Préparation Centralisée des Anticancéreux

USP : United States Pharmacopeia

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

I. Introduction

Dans la lutte contre le cancer, une majorité de patients reçoit une chimiothérapie anticancéreuse.

Outre des effets indésirables observés chez les patients, la manipulation quotidienne des traitements cytotoxiques anticancéreux par le personnel de santé représente un risque de contamination chimique décrit depuis de nombreuses années. Falck et al. (1) fut l'un des premiers à le démontrer dans les urines d'infirmières non protégées, travaillant dans des environnements où des médicaments dangereux étaient préparés et administrés. Depuis, de nombreuses études ont démontré le risque de contamination chez le personnel soignant avec un risque potentiel sur leur santé (2) (3) (4). Les cytotoxiques possèdent une toxicité immédiate (réaction locale oculaire ou cutanée, nausées et vomissements, rash érythémateux, vertiges) et retardée (risque carcinogène, mutagène et tératogène). Effectivement, ils peuvent avoir des effets nécessaires en cas de contact avec la peau ; la voie percutanée étant la principale voie d'absorption des médicaments anticancéreux pour les professionnels de santé (5). Ils présentent en outre une toxicité respiratoire par inhalation de gaz, poussières ou effluents émis lors de la manipulation, pouvant apparaître plusieurs années après exposition. Pour certains, ils possèdent des propriétés mutagènes, tératogènes et cancérigènes.

De nombreux traitements cytotoxiques anticancéreux sont répertoriés dans la liste des médicaments dangereux à manipuler, émise par le National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) lors de son alerte en 2004, révisée en 2016 (6) et à ce jour, en cours de révision : la liste de 2020 (7).

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) (en anglais : International Agency for Research on Cancer (IARC)) les classe par niveau de cancérogénicité :

- Groupe 1 : agent cancérigène (parfois appelé cancérigène avéré ou cancérigène certain) (exemple : cyclophosphamide, étoposide, vincristine)
- Groupe 2A : agent probablement cancérigène (exemple : doxorubicine)
- Groupe 2B : agent peut être cancérigène (parfois appelé cancérigène possible) (exemple : dacarbazine)
- Groupe 3 : agent inclassable quant à sa cancérigénicité (exemple : 5-fluorouracile, méthotrexate)
- Groupe 4 : agent probablement pas cancérigène

Au regard de cette toxicité démontrée, l'Occupational Safety and Health Administration (OSHA) émet des lignes directrices pour la manipulation des anticancéreux en 1986.

L'American Society of HealthSystem Pharmacists (ASHP) proposant des critères pour définir les « médicaments dangereux », s'harmonise ensuite, en 2006, avec les recommandations de la NIOSH (8).

Par ailleurs, en 2016, la Pharmacopée Américaine (United States Pharmacopeia (USP)) ajoute la liste de la NIOSH au chapitre « 800 » destiné aux médicaments dangereux.

Dans ce sens, les amendements du Parlement Européen émis en 2021 proposent l'ajout de la liste des médicaments dangereux à la directive 2004/37/EC sur la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail (Directive Cancérogènes et Mutagènes - CMD). Au 1^{er} mars 2022, la commission européenne élaborera une définition des médicaments dangereux et établira une liste à inscrire en annexe. Au 1^{er} décembre 2022, la commission européenne préparera des lignes directrices et des normes de pratique de l'Union Européenne pour la préparation, l'administration et l'élimination des médicaments dangereux. Elles seront diffusées dans tous les États membres. Des mesures liées au suivi et à la surveillance tel que le prélèvement par essuyage de surface est mentionné et sera probablement obligatoire (9).

En juillet 2021, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) propose d'inclure 18 principes actifs de médicaments anticancéreux à l'arrêté français fixant la liste des substances, mélanges ou procédés cancérogènes au sens du code du travail et de façon plus globale, l'inscription au règlement européen Classification, Labelling and Packaging (CLP) (en français : classification, étiquetage et emballage)) de ces principes actifs comme étant Cancérogènes, Mutagènes et Reprotoxiques (CMR).

De plus, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit, depuis 1946, la santé comme « un état de complet bien-être physique, mental et social, qui ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ». A ce titre, la santé au travail concerne tous les salariés, qu'ils soient victimes ou non d'accidents du travail ou de maladies professionnelles. En regard du code de travail, l'article L4121-1 mentionne

l'employeur légalement responsable de la santé et la sécurité des salariés dans son entreprise.

L'enjeu est alors de minimiser l'exposition professionnelle du personnel au risque chimique. La prévention et la maîtrise de ce risque dans l'environnement du travail sont ainsi une des préoccupations des établissements de santé.

L'objectif de ce travail est d'optimiser les mesures de protection du personnel de l'Unité de Préparation Centralisée des Anticancéreux (UPCA) du Centre Hospitalier de Dunkerque (CHD) par la maîtrise du risque de contamination chimique.

Ici, nous aborderons l'exposition professionnelle du personnel en pharmacie. Celle dans les services de soins sera étudiée dans un second temps.

II. Etat des lieux au CHD

A) L'Unité de Préparation Centralisée des Anticancéreux

1) Locaux et équipements

Conformément au 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), la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) du CHD centralise la préparation des anticancéreux sous la responsabilité d'un pharmacien.

La première UPCA du CHD a été construite à la PUI en 1999. Depuis 2013, il s'agit de la troisième structure. Cette dernière est sous la responsabilité du Pharmacien Gérant et référent de la pharmacotechnie, le Docteur Frédérique Danicourt.

Elle est composée d'une Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) de classe C en surpression (+ 45 Pa) avec deux isolateurs à parois rigides (JCE Biotechnoly®) en dépression (- 50 Pa), de classe A. Le premier isolateur est réservé à la préparation des cytotoxiques, le second destiné à celle des anticorps monoclonaux. La stérilisation de contact de ces équipements est assurée par la diffusion de peroxyde d'hydrogène.

En 2020, près de 10 000 préparations d'anticancéreux ont été réalisées.

2) Description des principaux flux du circuit des préparations d'anticancéreux

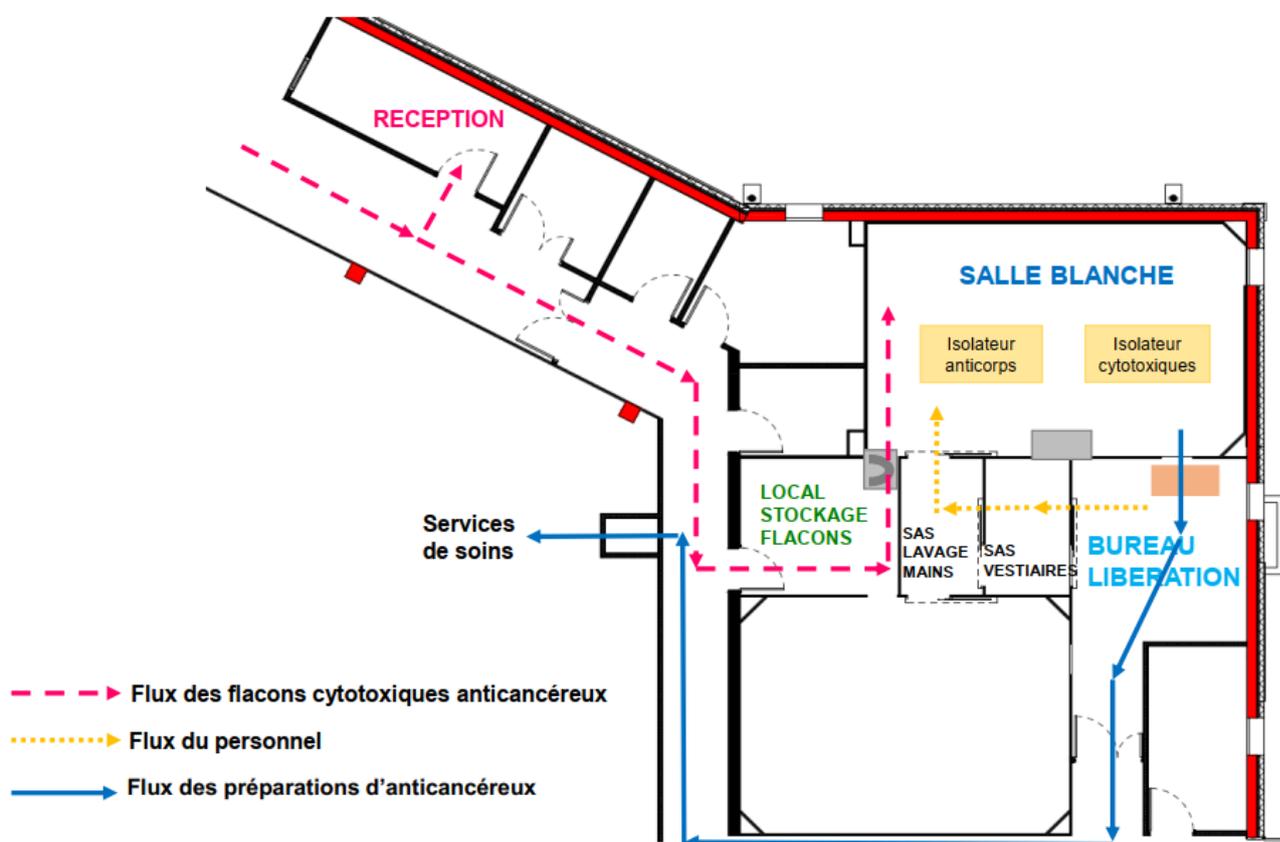


Figure 1 : Schéma des flux du circuit de préparations d'anticancéreux

Tout d'abord, les flacons d'anticancéreux sont réceptionnés et décartonnés (conditionnement tertiaire) dans la zone dite de « **réception** ». Leur libellé produit sur le bon de commande est annoté d'un « (C) » afin d'avertir l'agent de porter des gants lors de la réception et manutention du produit. Les flacons sont ensuite stockés puis décartonnés (conditionnement secondaire) dans le **local de stockage**. Les flacons conservés à température ambiante (15-25°C) sont stockés directement dans la **salle blanche**, dans des bannettes identifiées. Avant son entrée en ZAC, tout flacon est décontaminé avec une lingette WIP'ANIOSEXCEL® (ANIOS®) puis subit un cycle de décontamination de 30 minutes à l'ANIOSPRAY 29® (ANIOS®) dans un sas dédié.

Les préparations d'anticancéreux sont réalisées chaque matinée 5 jours sur 7. Les urgences, préparations le week-end et les jours fériés sont prises en charge par un binôme pharmacien (ou interne en pharmacie) / préparateur en pharmacie.

Après validation pharmaceutique des prescriptions médicales et édition des fiches de fabrication par le pharmacien, un binôme d'aide-manipulateurs dispose le matériel et les flacons nécessaires dans un panier métallique. Ces derniers sont ensuite stérilisés au peroxyde d'hydrogène dans les deux sas de l'isolateur pour une durée de 17 minutes.

Au regard de la fiche de fabrication, une équipe de trois manipulateurs (deux pour les cytotoxiques et un pour les anticorps) réalise les préparations. Un double contrôle visuel est réalisé tout au long de la préparation, suivi d'un dosage analytique par l'automate QCRx® (Icones Services®) pour 75% de la production.

Une fois la préparation terminée, elle est sortie par un sas spécifique, le pharmacien **libère** la fabrication. Enfin, un agent manutentionnaire de la pharmacie transporte les préparations à destination des services de soins.

Quant au flux du **personnel**, par l'intermédiaire du sas des vestiaires et celui du lavage de mains, chaque intervenant enfile un Equipement de Protection Individuelle (EPI) ainsi que : gants, masque, charlotte, sur chaussures et sabots dédiés à l'activité. Un lavage pseudo chirurgical puis une friction à la solution hydro-alcoolique sont demandés conformément à la procédure interne. (Figure 1)

En fin de poste, un nettoyage est réalisé par les manipulateurs et aide-manipulateurs. Par ailleurs, quotidiennement, dans l'après-midi, les agents manutentionnaires rentrent en salle blanche pour procéder à un nettoyage plus approfondi.

Toute l'équipe pharmaceutique du CHD participe à l'activité des préparations d'anticancéreux : agents manutentionnaires, préparateurs en pharmacie, internes en pharmacie et pharmaciens.

3) Mesures de protection actuellement mises en place

L'activité de préparations d'anticancéreux fait l'objet de procédures décrites pour toutes les étapes du circuit dans le Manuel d'Assurance Qualité (MAQ) à savoir : la préparation, la conduite à tenir en cas de bris de flacon et/ou de contamination accidentelle du personnel, le nettoyage et la décontamination mais également la gestion des déchets.

Le tableau (Tableau 1), ci-dessous, résume l'ensemble des mesures de protection instaurées au CHD pour la préparation des anticancéreux.

Management	<ul style="list-style-type: none"> • Formation initiale (aspect théorique et pratique à l'extérieur puis en ZAC) • Formation continue (audit des pratiques tous les deux ans) +/- reformation sur certains points nécessaires
Locaux	<ul style="list-style-type: none"> • Unité centralisée pour la préparation • Unité munie d'un système d'aération et de renouvellement d'air
Equipements	<ul style="list-style-type: none"> • 2 isolateurs en dépression
Personnel	<ul style="list-style-type: none"> • Visite initiale en médecine du travail (examen clinique complet, bilan biologique standard et radiologie pulmonaire) puis tous les ans hormis la radiologie pulmonaire tous les 5 ans • Femmes enceintes et allaitantes ne participant pas à l'activité de préparation • Retrait de bijoux • Interdiction de boire, manger ou fumer en ZAC • Port de gants en réception et en ZAC • EPI à usage unique en non tissé • Port de masque, charlotte, sabots, sur chaussures, gants dont : une paire de gants en nitrile, une paire de gants en néoprène puis une paire de gants en latex pour le manipulateur et deux paires de gants en nitrile pour l'aide-manipulateur • Changement de gants au moins une fois pour l'aide-manipulateur, au milieu de la séance ou si souillés, et pour le manipulateur si gants fissurés ou contamination chimique • Temps maximal passé en zone pour une personne : 4 heures
Modalités de préparation	<ul style="list-style-type: none"> • Décontamination chimique à la lingette puis microbiologique des flacons avant leur entrée en ZAC • Isolement des flacons d'anticancéreux du reste du matériel • Utilisation de champs de protection sur le plan de travail (absorption des liquides lors d'éventuelles fuites) • Utilisation de compresses (pose de matériel, préparation, ajustement de volume)

	<ul style="list-style-type: none"> • Pose d'une seringue et/ou aiguille usagées uniquement sur les compresses • Utilisation de prise d'air pour limiter la propagation d'aérosols lors du prélèvement des flacons (Spike CODAN®) • Éviction de toute surpression des flacons et d'éclaboussures lors de prélèvement à l'aiguille • Utilisation de conteneur pour objets perforants (aiguilles) (SHARPSAFE®) • Limitation de la manipulation des préparations • Reliquat des flacons sortant de l'isolateur par conteneur connecté et étanche • Mise en place d'un kit de décontamination si bris de flacons • Transport des préparations dans des récipients étanches et résistants à la rupture • Gestion spécifique des déchets contaminés
--	---

Tableau 1 : Mesures de protection instaurées au CHD

B) Monitorer la contamination chimique

Malgré l'absence de valeurs seuils limites d'exposition professionnelle, il est essentiel de déployer des outils et des moyens. Beaucoup ont été développés pour évaluer les niveaux de contamination, notamment la surveillance de l'environnement de travail *via* les prélèvements surfaciques.

Les prélèvements surfaciques mettent en évidence les zones éventuellement contaminées et en contact avec le personnel par la voie cutanée. Il s'agit par exemple des :

- Flacons de médicaments anticancéreux
- Poches de perfusions
- Poignée de porte
- Plan de travail
- Téléphone...

L'intérêt est d'identifier les potentielles sources de contamination tout au long du circuit, vérifier l'efficacité des procédures de décontamination, sensibiliser le

personnel, et jouer sur chaque facteur potentiel afin de maîtriser la contamination chimique pour répondre à nos préoccupations :

- Nos mesures de protection déjà mises en place sont-elles efficaces ?
- Notre personnel est-il suffisamment protégé ?
- Quels sont les points où une action d'amélioration peut être envisagée ?

Pour cela, une revue de littérature a été réalisée (10) (11) (12) (13) (14). Parmi les moyens développés, le dosage des prélèvements surfaciques requiert une technique analytique actuellement non réalisable au sein du CHD, faute d'équipement approprié. Dans ce sens, l'appel à une sous-traitance est une option à privilégier.

Dans le cas du monitoring de la contamination chimique, les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) (Edition 2019 – en enquête publique) mentionnent, dans le chapitre 7.41 : « en fonction des conditions locales, les contrats de sous-traitance peuvent inclure des prestations ayant des répercussions notables sur la qualité des produits fabriqués ou sur les résultats des analyses. Ces prestations, souvent confiées à un autre service ou organisme, peuvent comprendre : (...) la surveillance des ZAC (...). » On entend par la surveillance des ZAC, la surveillance ainsi que la maîtrise du risque chimique cytotoxique.

III. Matériels et méthodes

A) Sourcing

1) Définition

Issu d'une technique de marketing, le sourcing (« sourçage » en français) est la recherche et l'évaluation entre différents fournisseurs pouvant répondre à un besoin spécifique d'une entreprise.

Utilisé dans le code des commandes publiques pour les achats (15) mais aussi dans les grandes entreprises pour recruter ; ici, cette stratégie permet au CHD de rechercher, évaluer en vue de sous-traiter avec un potentiel candidat pour le besoin suivant : prestation de dosage analytique des prélèvements surfaciques.

2) Recherche de structures : création et envoi d'un questionnaire *via* Google Forms®

Un état des lieux dans la région des Hauts-de-France sur les modalités de détection de la contamination chimique a été réalisé.

L'objectif était double : d'une part, obtenir les prérequis nécessaires à la mise en œuvre d'un bon suivi au sein de l'UPCA du CHD et d'autre part, identifier un potentiel fournisseur pouvant répondre au besoin.

Pour cela, un questionnaire a été établi *via* Google Forms® puis a été envoyé aux pharmaciens référents du secteur pharmacotechnie des PUI (publiques et privées) des établissements de santé des Hauts-de-France. Il s'agit d'un formulaire à choix unique ou multiples, accompagné de questions ouvertes. Il est composé de 35 ou 17 questions en fonction de l'existence ou non d'un monitoring de la contamination chimique. Il se subdivise en quatre parties :

- La réception des flacons anticancéreux
- La préparation des anticancéreux
- Le suivi éventuel de la contamination chimique
- Le cas échéant, les raisons de l'absence de monitoring

Au total, 17 pharmaciens ont répondu sur les 32 contactés.

5 établissements réalisent le suivi de la contamination chimique par prélèvements surfaciques : 4 sous-traitent cette activité au laboratoire de toxicologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille et 1 au laboratoire privé de la région nantaise.

Lors d'une recherche plus étendue en France et aux pays frontaliers, on constate que bien souvent, ce sont les laboratoires de toxicologie des CHU qui possèdent les moyens et techniques analytiques. A notre connaissance, quatre candidats proposent la prestation aux clients extérieurs :

- 1) Le laboratoire Cytoxlab des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)
- 2) Le Centre de Biologie Pathologie du CHU de Lille
- 3) Le laboratoire de Pharmacologie Toxicologie du CHU de Bordeaux Pellegrin
- 4) Le laboratoire Toxilabo de Nantes

Par l'intermédiaire de brochures proposées par les laboratoires, d'entretiens téléphoniques et de devis, une étude de comparaison de ces 4 laboratoires a été menée et aboutit aux résultats suivants (Tableau 2).

Bien que le coût soit un critère important, il ne figure pas ici, par respect de confidentialité.

Hôpital /Ville	Laboratoire	Nombre de molécules analysées	Nombre de ces molécules préparées au CHD	Méthode d'analyse	Délai en semaines	Kit fourni
HUG	Cytoxlab	23	17	Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem MS/MS	4	oui
CHU Lille	Centre de Biologie Pathologie	15	14	Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem MS/MS	2	oui
Nantes	Toxilabo	4	4	- Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem MS/MS - Chromatographie en phase liquide couplée à la détection UV - Plasma inductif couplée à la spectrométrie de masse	2	oui
CHU Bordeaux Pellegrin	Laboratoire de Pharmacologie Toxicologie	15	14	Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem MS/MS	4	oui

Tableau 2 : Comparaison des 4 laboratoires prestataires

3) Sous-traitance : aspects réglementaires et législatifs

Au sens de l'article 1^{er} de la loi n° 75-1334 du 31 décembre 1975, la sous-traitance est définie comme « l'opération par laquelle un entrepreneur confie par un sous-traité, et sous sa responsabilité, à une autre personne appelée sous-traitant l'exécution de tout ou partie du contrat d'entreprise ou d'une partie du marché public conclu avec le maître de l'ouvrage ».

« Par dérogation aux dispositions de l'article R. 5126-8 du Code de la Santé Publique, une pharmacie à usage intérieur peut être autorisée à faire assurer (...) certaines de ses opérations de contrôle par un laboratoire sous-traitant en vertu d'un contrat écrit. Dans ce cas, le pharmacien chargé de la gérance s'assure que le laboratoire sous-

traitant possède la compétence et les moyens suffisants nécessaires à l'exécution des prestations. » (Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur, article R. 5126-10).

4) Sélection du sous-traitant et prestation supplémentaire proposée

En complément de la prestation de dosage, un des fournisseurs propose un appui de conseil, d'orientation et de décision.

Il s'agit de l'ensemble des ressources pour interpréter les dosages des prélèvements surfaciques et pour réagir en proposant des mesures correctives. En s'appuyant sur les données de la littérature, de son expérience et de ses compétences sur le risque chimique, le fournisseur s'engage à nous guider sur la maîtrise de la contamination chimique environnementale.

Ce fournisseur est la société lilloise Business Unit (BU) Pharm'Inject.

Étant situé dans la région des Hauts-de-France, la logistique semble plus simple. Par ailleurs, il s'agit d'une équipe déjà connue du client, la confiance entre les deux équipes est réciproque.

A la suite de la rédaction d'une note de pertinence sur le monitoring de la contamination surfacique par le Pharmacien responsable de l'UPCA et le Directeur achat de l'établissement à destination du Directeur Général du CHD, l'équipe lilloise a été retenue comme futur prestataire et le budget alloué à cette activité a été validé.

N'ayant pas les moyens analytiques nécessaires, la société lilloise BU Pharm'Inject réalise l'activité de dosage au laboratoire de toxicologie du CHU de Lille.

Il s'agit alors d'un accord entre trois parties :

- Le CHD
- La société BU Pharm'Inject
- Le laboratoire de toxicologie du Centre de Biologie Pathologie (CBP)

Par conséquent, cette sous-traitance à trois intervenants requiert une organisation rigoureuse avec détermination exacte des missions de chacun.

La figure 2, ci-dessous, synthétise la chronologie du projet.

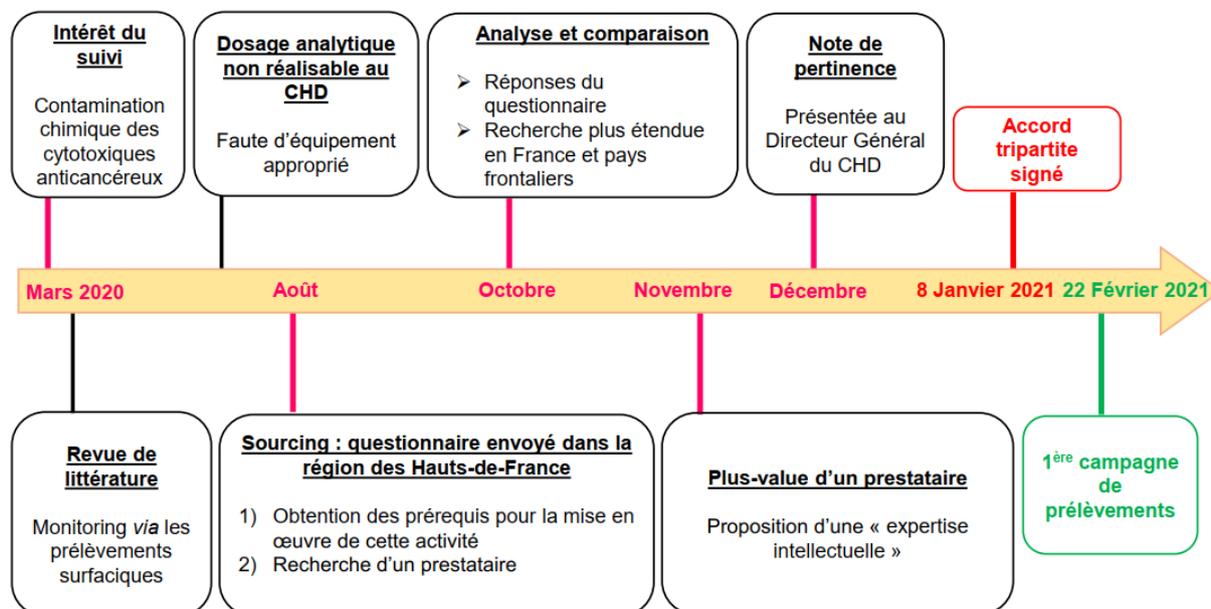


Figure 2 : Schéma de la chronologie du projet

B) Accord tripartite

1) Présentation des deux sous-traitants

a) BU Pharm'Inject

Le premier sous-traitant : BU Pharm'Inject est un groupe d'experts associant le Professeur Pascal Odou et le Professeur Nicolas Simon.

Ces deux Professeurs des universités sont également praticiens hospitaliers exerçant au sein de la PUI du CHU de Lille.

Outre leurs missions en pharmacie, ils participent également à la recherche dans le domaine de la pharmacotechnie.

En termes de maîtrise de la contamination chimique des cytotoxiques anticancéreux, ils se positionnent comme des experts détenant un ensemble de savoirs spécialisés.

BU Pharm'Inject est soutenue par le réseau SATT Nord. Défini comme une Société d'Accélération du Transfert de Technologie, ce dernier est un partenaire de projets innovants et permet d'accompagner les entreprises.

b) CBP

Le second sous-traitant est le CBP Pierre-Marie Degand. Pôle regroupant plusieurs secteurs d'analyses, le CBP participe à la prise en charge des patients du CHU de Lille et de la région par la réalisation d'examen de Biologie, d'Anatomopathologie et

de Génétique. Le CBP participe également à des activités de recherche clinique et fondamentale et s'inscrit résolument dans une démarche qualité auprès de différents organismes.

L'unité fonctionnelle de toxicologie, sous la responsabilité du Professeur Delphine Allorge, réalise l'analyse des prélèvements surfaciques. L'interlocuteur est le Docteur Nicolas Beauval, Pharmacien Biologiste.

2) Détermination des missions des trois parties

Au terme de cet accord tripartite, l'objectif est de doser, réduire et maîtriser le risque chimique environnemental relatif aux cytotoxiques anticancéreux, à chaque étape, *via* la réalisation de prélèvements surfaciques, à la PUI du CHD, dans le but d'optimiser les mesures de protection du personnel face au risque chimique.

Le contrat est établi pour une prestation d'un an à raison de 10 prélèvements mensuels, soit 120 prélèvements annuels. (Annexe 1)

a) Missions du CHD

Désigné comme le client et donneur d'ordre, il fournit toutes les informations nécessaires à la connaissance de l'organisation du circuit des cytotoxiques anticancéreux, à l'analyse des résultats du dosage de la contamination chimique environnementale et à la proposition de mesures correctives, à savoir :

- Description du circuit des cytotoxiques anticancéreux (de la réception des flacons à la délivrance des préparations aux services de soins)
- Plan de la pharmacie avec description des flux
- Description de l'unité de préparation :
 - Équipements de l'unité de préparation
 - Dispositifs de transfert utilisés pour la préparation
 - Produits de nettoyage et de décontamination chimique spécifique, calendrier des nettoyages mensuels
 - Matériaux des surfaces
 - Modalités de contrôle du produit fini
 - Équipements de protection individuelle
- Incident relatif aux anticancéreux (bris de flacon)
- Visite sur site par le sous-traitant ou vidéo du processus

- Fréquence de préparation des cytotoxiques anticancéreux dosés par la méthode analytique.

Il garantit le respect du délai d'envoi des prélèvements au laboratoire de toxicologie, à savoir le jour même ou le lendemain.

En premier lieu, un bon de demande des informations citées est à compléter.

Toute modification de ces informations est à signaler au premier sous-traitant : BU Pharm'Inject.

b) Missions de BU Pharm'Inject

BU Pharm'Inject aide le client à réduire et à maîtriser le risque chimique aux différentes étapes du circuit des préparations d'anticancéreux au sein de la PUI : réception, stockage, préparation, libération, transport, gestion des déchets, nettoyage.

Pour cela, ses missions sont :

- D'analyser les résultats des différents prélèvements surfaciques dosés *via* le CBP de Lille
- De s'appuyer sur les données de la littérature, de son expérience et de ses compétences sur le risque chimique, de comparer suivant les données de centres hospitaliers similaires à celui du client
- D'émettre un compte-rendu de son analyse
- De proposer les mesures correctives à apporter ainsi que leur évaluation
- De déterminer le prochain plan de prélèvements surfaciques
- D'établir un état des lieux en vue d'obtenir une cartographie des risques
- En l'absence de valeurs seuils limites d'exposition professionnelle, d'appliquer le principe ALARA « As Low As Reasonably Achievable » (utilisé en radioprotection) - Réduire les expositions et contaminations à un niveau aussi bas que raisonnablement possible
- D'apporter, au client, une explication claire de son analyse et mentionner chaque référence bibliographique et/ou recommandations de sociétés savantes sur lesquelles il s'est appuyé pour interpréter les résultats.

Avec le client, ils échangent au sujet des résultats et de l'analyse transmis par les deux prestataires. Ils évaluent la faisabilité des actions correctives proposées et discutent du prochain plan de prélèvements surfaciques et de la cartographie des risques.

En amont de la mise en place de la sous-traitance, une visite sur site de l'UPCA du CHD a eu lieu puis des réunions en visioconférence sont réalisées.

c) Missions du CBP

Le CBP de Lille, second sous-traitant procède au dosage des prélèvements surfaciques par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem MS/MS.

En complément de fournir les kits de prélèvements surfaciques (compresses non tissées et tubes falcon contenant une micropipette de 1 mL), un screening de 15 molécules anticancéreuses est réalisé : 5-Fluorouracile, Carboplatine, Cyclophosphamide, Cytarabine, Dacarbazine, Doxorubicine, Epirubicine, Etoposide, Ganciclovir, Gemcitabine, Ifosfamide, Irinotécan, Méthotrexate, Vinblastine et Vincristine.

Le dosage est réalisé dans un délai maximal de 15 jours après l'échantillonnage. Il transmet ensuite les résultats au premier prestataire.

IV. Résultats et actions correctives

A) Formalisation de la sous-traitance

1) Établissement de la relation client/fournisseur

Il s'agit, ici, d'une sous-traitance dite de spécialité : le donneur d'ordre a recours aux prestataires puisqu'il ne dispose pas des moyens adéquats pour doser les prélèvements surfaciques. La proposition d'une aide quant à l'interprétation des résultats et la mise en œuvre d'actions correctives, rend alors cette sous-traitance originale et attractive pour le client.

Cao et al. (16) indiquent que la communication est la clé d'une bonne collaboration. Une bonne communication prendra la forme de contacts fréquents, d'une ouverture réciproque, d'une multiplicité de canaux pour se joindre. Dans ce sens, la qualité de l'organisation et de la logistique complétée par les aptitudes techniques sont indispensables. Pour cela, en amont des premières campagnes de prélèvements, la compréhension des rôles des trois parties est vérifiée. Par échange de courriels électroniques, plus d'une vingtaine, et au cours de deux visioconférences, le donneur d'ordre s'est entretenu avec les deux prestataires afin de mettre en œuvre le circuit et solutionner les éventuels problèmes. Chaque intervenant potentiel du circuit est informé.

Les responsabilités en cas d'incident sont mentionnées. Tout risque relatif au prélèvement, à l'échantillonnage, à la logistique et à la garantie de la chaîne du froid concerne le CHD ; les deux prestataires sont, eux, responsables de la méthode de dosage et de l'interprétation des résultats.

Par ailleurs, il est contractualisé que tous les résultats concernant la prestation sont la propriété du CHD et en aucun cas, ne doit être publié par les prestataires. En cas de non-respect de l'accord, les parties devront résoudre leur différend à l'amiable. Si désaccord persistant, les tribunaux français seront saisis.

2) Mise en œuvre de l'organisation du circuit

Des fiches d'instructions ont été réalisées par le donneur d'ordre. Celles-ci comportent d'une part la réalisation des prélèvements par le personnel en UPCA et d'autre part le transport des échantillons.

Pour cela, un calendrier de prélèvements a été établi avec les prestataires.

Le mode opératoire de l'échantillonnage a été transmis par le laboratoire de toxicologie et validé par BU Pharm'Inject. Le matériel nécessaire est également mentionné, dont une partie doit être envoyée par le laboratoire de toxicologie. De plus, il est demandé de remplir une fiche d'enregistrement par point prélevé et un bon de demande par campagne de prélèvements.

Une fois les prélèvements réalisés selon une technique bien précise (effectuer des aller-retours de droite à gauche et de haut en bas sur une surface de 100 cm² avec une compresse imprégnée de 0,1 mL d'eau pour préparations injectables, et ce jusqu'à ce que la surface soit sèche), ils sont déposés au congélateur (à une température de -20 °C) au laboratoire de biologie du CHD pour ensuite être envoyés au CBP par l'intermédiaire d'une navette quotidienne réalisant le trajet CHD - CHU Lille.

Pour validation de la fiche d'instructions, celle-ci est relue par la préparatrice en pharmacie référente de la pharmacotechnie de l'UPCA du CHD pour vérifier la clarté des informations et la bonne compréhension des instructions.

Toute l'équipe de la PUI (pharmacien, interne et externe en pharmacie, cadre de santé, préparateurs en pharmacie et agents) est informée de cette nouvelle activité. Lors de chaque réunion de service bimensuelle, le plan de prélèvements suivis des résultats des dosages ainsi que les mesures correctives sont présentés. La communication est primordiale et chacun peut émettre son avis et faire part de ses interrogations. Effectivement, être à l'écoute et rassurer son équipe sur la crainte du risque cytotoxique anticancéreux est une des volontés du Pharmacien gérant, le Docteur Danicourt.

3) Rythmicité des échanges

La première campagne a lieu à J1.

Respectant un délai maximal de 15 jours pour le dosage, ils sont dosés en moyenne à J6 par le laboratoire de toxicologie. Les résultats des dosages sont ensuite envoyés par courrier à BU Pharm'Inject.

Vers J14, le donneur d'ordre reçoit par courriel les résultats par le prestataire BU Pharm'Inject. 3 à 4 jours après, une réunion par visioconférence, durant en moyenne 2 heures, est réalisée entre eux. Le prestataire propose les mesures correctives à

adopter et le futur plan de prélèvements. La faisabilité des actions proposées est discutée. Le compte-rendu de l'analyse est alors finalisé, conjointement.

Enfin à J30, la deuxième campagne de prélèvements est réalisée.

Il est à noter qu'en moyenne, le délai est très court (3 à 4 jours) entre les résultats et l'analyse, pour envisager la réalisation de la mesure corrective et en vérifier son efficacité lors de la prochaine campagne.

La figure 3, ci-dessous, résume la rythmicité relative à une campagne de prélèvements.

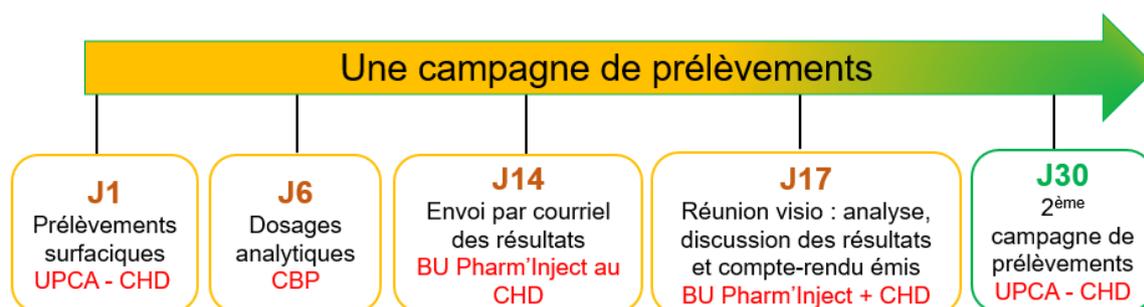


Figure 3 : Schéma de la rythmicité d'une campagne de prélèvements

Durant la période de février à août 2021, 8 échanges par visioconférence entre le Docteur Danicourt, le Professeur Simon et l'interne en Pharmacie, une visite sur site par le Professeur Simon à la PUI du CHD et 3 échanges par courriels électroniques avec le Docteur Nicolas Beauval ont été réalisés.

4) Description d'un échange type par visioconférence

En moyenne 17 jours après l'échantillonnage des prélèvements au CHD, le Docteur Danicourt, le Professeur Simon et moi échangeons lors d'une visioconférence.

Tout d'abord, le Professeur Simon reprend les dates de prélèvements et d'analyses, la conformité du transport et de la conservation des échantillons ainsi que le nombre et la nature des molécules cytotoxiques dosées. Il indique les éventuelles remarques du CBP (exemple : identification non conforme des échantillons et/ou des fiches d'enregistrement).

Dans un second temps, il expose les résultats par partage d'écran et consulte le client sur son avis concernant les résultats (expression d'une satisfaction, d'une interrogation, d'une crainte...). Il fait confirmer au client le moment et le lieu exact de

certains points de prélèvements (exemple : avant ou après nettoyage, en dessous ou à côté du champ de soins, nature du matériau de la surface prélevée...). Il porte également une attention particulière sur le bon déroulé de la réalisation des mesures correctives recommandées précédemment et de l'échantillonnage. Il interroge le client sur d'éventuels incidents relatifs aux anticancéreux (exemple : bris de flacon). Il précise alors, sur le compte-rendu, chaque résultat (en ng/prélèvement) obtenu relatif à chaque point testé.

Il expose ensuite son analyse : à chaque interprétation de données, il se réfère aux données bibliographiques sur le sujet, son expérience et le mentionne dans son compte-rendu. Il effectue le lien entre des points contaminés ou non (exemple : translocation manu portée, efficacité des mesures correctives précédentes). Le Docteur Danicourt et moi participons ensuite à l'interprétation. Les trois intervenants émettent leurs hypothèses.

A la suite de la discussion des résultats, il en découle des propositions d'actions d'amélioration (exemple : décontamination de la paillasse de l'automate QCRx®...). Ils décident conjointement du plan d'actions à mener : nature de l'action, date, zone, intervenant et/ou support utilisé (exemple : sous forme d'une intervention orale par l'Interne en Pharmacie et d'une note dactylographiée apposée sur la vitre de l'UPCA, rappel aux manipulateurs de l'importance du nettoyage de la poignée interne du sas des isolateurs). Le prochain plan de prélèvements est ensuite élaboré et le compte-rendu est alors finalisé. Chaque compte-rendu se subdivise ainsi en 5 parties :

- 1) Informations sur les analyses
- 2) Report des résultats d'analyse
- 3) Interprétation des résultats
- 4) Préconisations et prévision de la prochaine campagne de prélèvements
- 5) Références bibliographiques

En fin de visioconférence, un prochain rendez-vous est fixé et le Professeur Simon envoie son compte-rendu finalisé par courriel électronique.

5) Résultats des échanges

Les premiers prélèvements ont été dédiés à l'élaboration d'un état des lieux, ils sont collectés après nettoyage quotidien. Une attention particulière est apportée dans la zone dite de « libération » (bureau situé hors salle blanche) puisque le pharmacien (ou interne en Pharmacie) libère et délivre à l'agent manutentionnaire la préparation finale,

sous double emballage, à mains nues (la voie cutanée étant la principale voie d'absorption) ; une éventuelle translocation manu portée de la zone de préparation au reste de la PUI est investiguée.

A l'issue des 6 premiers mois, un point d'étape est réalisé autour d'un échange avec le prestataire, le Professeur Simon. Au total, 61 prélèvements ont été réalisés dont :

- 6 en amont de la ZAC (réception et local de stockage) (9,8%)
- 42 (10 au niveau de l'isolateur des cytotoxiques, 7 au niveau de l'isolateur des anticorps, 9 sur une préparation de cyclophosphamide et 16 dans l'environnement de la salle blanche) (68,9%)
- 6 en aval de la ZAC (bureau de libération et transport) (9,8%)
- 5 sur l'EPI (gants aide-manipulateur, manipulateur, pharmacien de libération) (8,2%)
- 1 témoin positif et 1 témoin négatif (3,3%)

Les préconisations et actions d'amélioration apportées ont été nombreuses, il s'agit par exemple :

- Port de gants continu malgré l'absence de contamination (notamment en zone de réception)
- Utilisation d'une solution de décontamination chimique à base d'hypochlorite de sodium dilué
- Renforcement du nettoyage quotidien de certaines surfaces
- Discussion puis test de dispositifs de transfert en système clos

Sur l'ensemble des mesures effectuées, le taux de contamination est de 27,9% soit 17 prélèvements contaminés sur les 61. La majorité des prélèvements contaminés a été retrouvée dans les isolateurs et implique le Cyclophosphamide, le 5-Fluorouracile, la Cytarabine et la Gemcitabine.

L'annexe 2 détaille une synthèse des comptes rendus des 6 derniers mois.

De façon plus globale, une cartographie schématique coordonnée de photos représentatives des différents points est représentée en annexe 3.

Afin d'intégrer les professionnels de la PUI dans la démarche, le Pharmacien responsable de l'activité présente, par le biais d'une affiche, les résultats du monitoring de chaque campagne à l'équipe : l'annexe 4 illustre à titre d'exemple la cinquième campagne du mois de juin 2021.

B) Exemple d'un cas concret

1) Point prélevé

Comme mentionné au prestataire, en cas d'isolateur cytotoxique non fonctionnel, la procédure dégradée interne préconise l'utilisation du second isolateur réservé aux anticorps.

En amont de la première campagne du 22 février 2021, l'isolateur dédié à la préparation des anticorps a été utilisé pour l'activité relative aux cytotoxiques pendant 4 jours. Deux prélèvements ont été réalisés dans l'enceinte des anticorps :

- Plan de travail
- Poignée intérieure du sas du nominat

2) Analyse et mesure corrective

Les résultats ont mis en évidence une quantité de cyclophosphamide supérieure à la limite de quantification de cette molécule (1ng/échantillon) :

- Plan de travail : 2,8ng/échantillon soit 0,028ng/cm²
- Poignée intérieure du sas du nominat : 2,6ng/échantillon soit 0,026ng/cm²

N° dossier	Prélèvements	Date prélèvement	Date dosage	Délai	Unité	Cyclophosphamide
	Masse Molaire (g/mol)					261,1
	LOD (ng/échantillon)					1,0
	LOD (pmol/échantillon)					3,8
	LOQ (ng/échantillon)					1,0
	LOQ (pmol/échantillon)					3,8
21084C1422	CENTRE HOSPITALIER DE DUNKERQUE ISOLATEUR ANTICORPS PLAN DE TRAVAIL	22/02/2021	26/02/2021	4 j	ng	2,8
					pmol	10,7
21084C1457	CENTRE HOSPITALIER DE DUNKERQUE ISOLATEUR ANTICORPS poignée interieur sas nominat 2	22/02/2021	26/02/2021	4 j	ng	2,6
					pmol	10

Figure 4 : Présentation des résultats rendus par BU Pharm'Inject

Au regard de la littérature et de son expérience, l'analyse du prestataire précise que ce sont de faibles quantités résiduelles et que l'exposition aux professionnels est moindre puisqu'il s'agit d'une enceinte close. En outre, il paraît logique de retrouver de faibles résidus dans l'enceinte de préparation.

Cependant, la crainte d'une potentielle contamination croisée sur les autres préparations (anticorps) est bien présente. La réduction à un niveau aussi bas que possible est souhaitée.

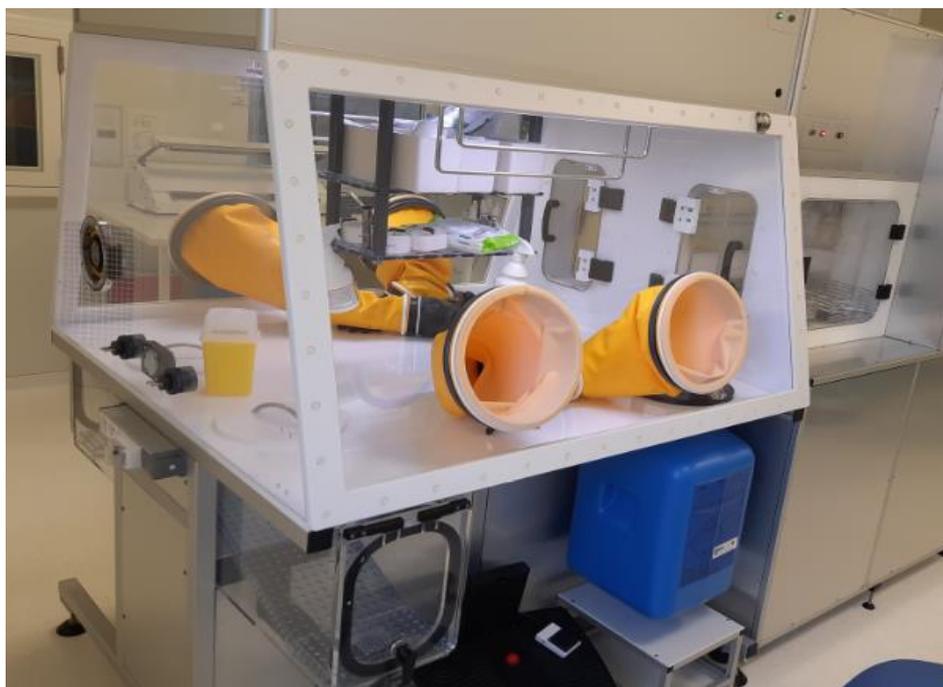
Réalisé quotidiennement avant et après la session de travail, un nettoyage à la lingette WIP'ANIOSEXCEL® (ANIOS®) est ainsi effectué deux fois successivement avec des lingettes différentes. Il est fait également mention à l'équipe de manipulateurs de l'importance du nettoyage, notamment de décontaminer l'intégralité de la poignée intérieure du sas.

Lors de la seconde campagne de prélèvements du 22 mars 2021, les quantités retrouvées sont :

- Plan de travail : 2ng/échantillon soit 0,02ng/cm²
- Poignée intérieure du sas du nominat : aucune quantité détectée

Malgré une procédure de décontamination, une réduction est bien visible mais il semble persister une contamination résiduelle au cyclophosphamide. Une autre option doit être réfléchie.

En ce qui concerne les matériaux de surface à l'intérieur de l'isolateur, ils sont principalement composés de polyméthacrylate de méthyle, de polychlorure de vinyle et de polyamide renforcé de fibres de verre.



Photographie 1 : Photographie de l'isolateur dédié à la préparation des anticorps

En considérant les informations ci-dessus et la nature hydrophile du cyclophosphamide, le donneur d'ordre et le prestataire échangent sur les différentes mesures de décontamination spécifique citées dans les revues. L'hypochlorite de

sodium est mentionné par le Pharmacien et l'interne du CHD puis est discuté vis-à-vis de la balance bénéfique/risque de son caractère oxydant et corrosif sur l'acier inoxydable.

Cette solution offrant jusqu'à 95% (dilué à 0,5%) de réduction de quantité résiduelle de cyclophosphamide (17) (18), elle est envisagée en tant que mesure corrective.

Pour l'entretien des sanitaires et autres surfaces, le CHD référence l'eau de Javel (AVIX®) à 2,3%. Une étape de filtration stérilisante à 0,22µm est ensuite réalisée sous hotte à flux d'air laminaire vertical pour rendre le mélange exempt de microorganismes.

En évitant les surfaces d'acier inoxydable (par exemple, la poignée du socle de la poubelle), la décontamination ponctuelle a eu lieu en procédant comme suit :

- Étape 1 : Porter une paire gants stériles
- Étape 2 : Réaliser un nettoyage en « Z » (du plus loin au plus près de soi) à l'aide de compresses stériles et d'hypochlorite de sodium 2,3% des surfaces suivantes :
 - Poignée intérieure du sas du nominat
 - Plan de travail
 - Socle du sas de sortie dynamique
 - Socle de la poubelle
- Étape 3 : Réaliser la même étape au niveau du second plan de travail de l'isolateur
- Étape 4 : Attendre 15 minutes d'action de l'hypochlorite de sodium (conformément aux recommandations du fournisseur AVIX®)
- Étape 5 : Procéder au même nettoyage en « Z » par une lingette WIP'ANIOSEXCEL® des mêmes surfaces (une lingette par plan de travail de l'isolateur, soit deux lingettes utilisées)
- Étape 6 : Refaire un nettoyage en « Z » par une seconde lingette WIP'ANIOSEXCEL® des mêmes surfaces (soit au total 4 lingettes utilisées pour l'isolateur)
- Étape 7 : Jeter le tout dans la poubelle dédiée à l'isolateur.

Le 26 avril 2021 lors de la troisième campagne de prélèvements, l'efficacité de cette méthode de décontamination semble mise en évidence, aucune quantité détectable n'a été retrouvée à l'intérieur de l'isolateur, sous réserve de la méthode de dosage et de la reproductibilité de l'échantillonnage.

V. Discussion

A) Le monitoring du risque chimique

Pour donner suite à l'élimination de résidus cytotoxiques anticancéreux dans l'isolateur dédié aux anticorps, il est décidé l'utilisation d'une solution d'hypochlorite de sodium à 2,3% stérile en cas de procédure dégradée. Dans ce sens, une fiche d'instructions est établie. En complément de limiter la propagation de la contamination cytotoxique, le client et le fournisseur réfléchissent à l'utilisation de dispositifs de transfert en système clos pour le cyclophosphamide, molécule qui est très volatile.

Par ailleurs, l'échantillonnage par le solvant de désorption suivant : l'eau pour préparations injectables, est évoqué par le client puisqu'il fait l'objet de doute sur le fait de pouvoir de « décrocher » l'ensemble des molécules résiduelles d'une surface donnée. Néanmoins, cela signifierait de revalider la méthode de dosage au niveau du laboratoire de toxicologie. A ce sujet, le Professeur Simon est en cours d'étude de faisabilité avec le Docteur Beauval. De plus, au cours des campagnes, l'échantillonnage des surfaces a été effectué par quatre personnes différentes, entraînant éventuellement un biais quant à la reproductibilité des prélèvements ; ce point sera à étudier.

Au cours des 6 premiers prélèvements mensuels réalisés, l'équipe du CHD est très satisfaite et rassurée puisque l'analyse de certaines zones sensibles, en particulier le bureau de libération et le local de stockage des flacons d'anticancéreux, a mis en évidence une absence de résidus cytotoxiques au cours d'échantillons répétés (absence de quantité résiduelle supérieure à la limite de détection de chaque molécule dosée) ; néanmoins, comme évoquée par le Professeur Simon, une surveillance continue des points éteints doit être réalisée de façon plus espacée, par exemple, trimestriellement.

Les prochains prélèvements relatifs à notre contrat actuel (engagement sur un an) seront dédiés à l'étude de l'exposition professionnelle, d'une part avec/sans système clos en zone de préparation (test des différents dispositifs sur le marché français) et d'autre part, dans les services de soins dont la chambre et les sanitaires du patient traité par chimiothérapie anticancéreuse.

Par ailleurs, la dématérialisation prochaine (Novembre 2021) du processus de préparation des anticancéreux au CHD intervient dans cette optimisation des mesures

de protection, avec notamment la suppression des fiches de fabrication papier pouvant engendrer une translocation de la contamination chimique et un risque pour le personnel. Cette évolution entraîne des changements d'organisation comme le stockage des cytotoxiques anticancéreux à proximité de la zone de préparation et la présence des pharmaciens de « libération » en ZAC. L'impact de la dématérialisation se reflétera probablement dans les prochains prélèvements, nous vérifierons ce postulat.

De plus, une échelle de criticité en lien avec les valeurs de contaminations détectées pour les différentes molécules ainsi que la conduite à tenir en cas d'incident sur une molécule donnée (scénario du « Worst case ») sont souhaitées par le donneur d'ordre. Enfin, il attend du prestataire une planification des points à tester ainsi que leur fréquence de prélèvement à l'avenir.

B) La relation de sous-traitance

Étant donné qu'il s'agit d'une nouvelle activité avec une organisation et une logistique entre trois intervenants, des ajustements et des rappels peuvent avoir lieu. L'optimisation de ce circuit intervient dans le cadre de la roue de Deming (Figure 5).

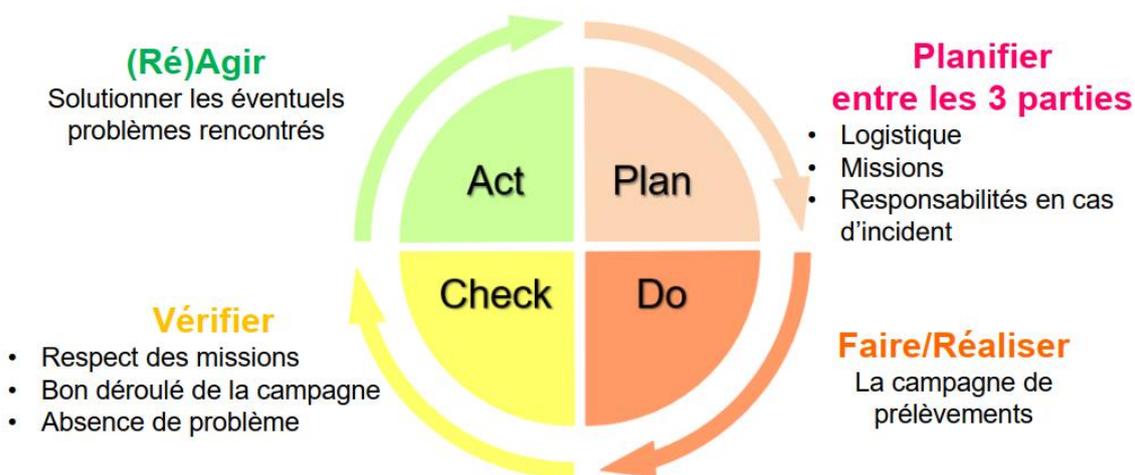


Figure 5 : Schéma de l'amélioration continue de la qualité de la sous-traitance

Selon le modèle de mesure PEAK Collaborative Index (PCI) décrivant les caractéristiques d'une bonne relation client/fournisseur, établi par Blanc et al. (19) et

selon celles émises par le donneur d'ordre, celui-ci évalue la qualité de la relation avec les deux prestataires, ci-après (Figure 6).

Au travers cette sous-traitance, le client communique plus avec BU Pharm'Inject qu'avec le CBP. Effectivement, lors d'informations et/ou remarques sur les prélèvements ou sur la méthode d'analyse, le CBP communique avec BU Pharm'Inject qui ensuite nous transmet les informations. Il s'agit de deux prestataires qui collaborent depuis plusieurs années sur des missions diverses ce qui facilite l'échange et le partage d'informations au cœur de cet accord tripartite. Par ailleurs, le client estime la relation objective à 4/5 avec le Professeur Simon. En effet, nos prises de décision ont peut-être été impactées par le partage de nos convictions communes sur le sujet.

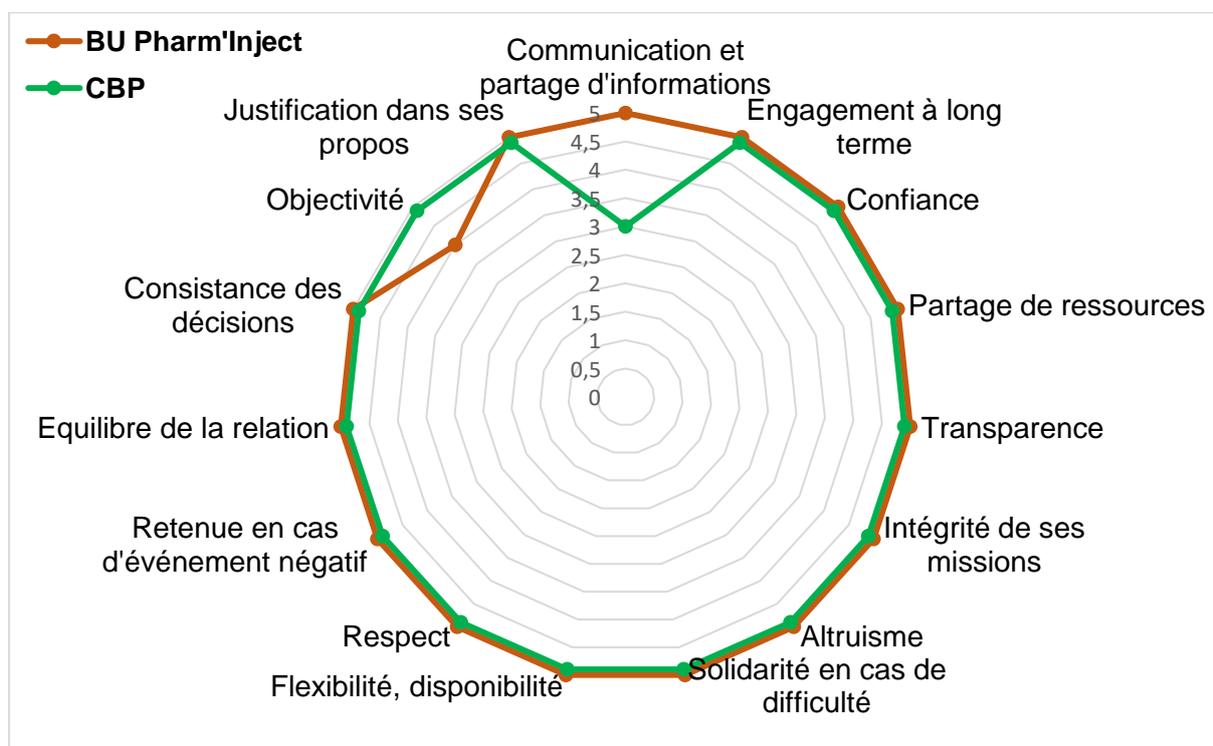


Figure 6 : Diagramme d'évaluation de la qualité de la relation avec les deux prestataires

Le temps et la rigueur ont été nécessaires dans l'organisation du circuit. Chaque acteur semble avoir trouvé sa place et mène sa mission conformément au contrat et aux fiches d'instructions rédigées. Une visite sur site, au laboratoire de toxicologie du CBP serait nécessaire afin de comprendre la méthode de dosage mais aussi vérifier le bon déroulé de l'analyse des prélèvements. En outre, parmi l'équipe composée de deux experts lillois, le client a uniquement échangé avec le Professeur Simon, faute de temps compte tenu du contexte épidémiologique.

Des ajustements ont été cependant nécessaires. Dans un premier temps, la logistique entre le laboratoire de biologie du CHD, le transporteur et le laboratoire de toxicologie a mis en évidence quelques aléas quant à la conservation à -20°C et aux horaires de transport : rappel de la conservation des échantillons au congélateur et non au réfrigérateur, omission de distribuer les échantillons au transporteur, absence de moyens garantissant le respect de la chaîne du froid dans la navette de l'après-midi (aléas qui n'ont eu aucun impact sur l'intégrité et l'utilisation des échantillons). Pour cela, des étiquettes « congélateur » sont désormais apposées sur les prélèvements. Le CBP, responsable du transport et de la navette, mentionne qu'il s'agit uniquement de la première navette de la matinée qui dispose des moyens assurant le respect de la chaîne du froid à -20°C ; enfin, tous les intervenants (secrétaires et techniciens de laboratoire, coursier et cadre de service) potentiellement en lien avec cette nouvelle activité ont été informés. Quant aux prélèvements, le laboratoire de toxicologie a rappelé la nécessité d'étiqueter de manière identique les tubes falcon des prélèvements surfaciques et les fiches d'enregistrement. De plus, des erreurs sur l'identification des points de prélèvements ont été retrouvées lors de la remise des résultats, mais qui n'ont eu aucun impact. En effet, les techniciens du laboratoire de toxicologie n'ayant pas toutes les connaissances d'une ZAC, une retranscription non conforme de l'étiquetage pouvait faire l'objet d'un doute voire d'une mauvaise interprétation pour l'analyse du second prestataire. Par conséquent, le CHD réalise désormais les étiquettes sous format dactylographié et celles-ci contiennent les mêmes annotations sur le tube falcon et sur les fiches d'enregistrement à destination du laboratoire.

Étant donné qu'une revue de littérature a été réalisée en amont par le Pharmacien et l'interne au CHD et grâce à leur expérience, la mise en œuvre de leurs acquis et leur investissement sur le sujet ont été aisés à travers ce partenariat concernant le monitoring et la maîtrise du risque chimique cytotoxique.

Au fil des réunions par visioconférence, les échanges furent de plus en plus riches et complémentaires. L'expertise et les compétences de BU Pharm'Inject leur ont permis d'acquérir de meilleurs réflexes et d'être davantage confiants de manière objective dans leurs organisations et autonomes dans les conduites à tenir. Les maîtres mots de cette relation sont la transparence et la confiance, ce qui se reflète dans la figure 6.

Du côté du Professeur Simon, la mise à disposition de son savoir-faire et de son expertise à un centre hospitalier est, pour lui, très valorisante. L'exemple du CHD lui permet d'améliorer le cadrage et de préciser le périmètre de son intervention, en cas de future demande d'un établissement de santé.

A la suite de ces 6 mois de sous-traitance, l'équipe du CHD réalise un retour d'expérience et décrit, ci-dessous (Tableau 3), les avantages de cette relation tripartite.

Apport du partenariat CBP	Apport du partenariat BU Pharm'Inject
<ul style="list-style-type: none"> • Revue de littérature sur la méthode d'analyse et les annexes non requise • Absence d'achat et de qualification d'une chromatographie et d'un spectromètre de masse • Absence de réalisation d'une étude de faisabilité et de validation de la méthode de dosage • Absence d'achat de consommables, de maintenance des équipements • Pas d'engagement à long terme (rentabilité de l'achat des automates) • Pas de recrutement de main d'œuvre • Pas de formation au métier de biologiste • Expérience dans le domaine non requise • Lancement rapide du projet • Plus-value économique • Mutualisation des compétences humaines • Reconnaissance des domaines de prédilection de chacun 	<ul style="list-style-type: none"> • Partage de l'expérience et du savoir-faire de l'expert • Profit d'un apprentissage, d'une aide, d'un conseil • Regard extérieur sur le processus des préparations d'anticancéreux (pratiques de préparation, moyen de décontamination, logistique...) • Gain d'une confiance, d'une autonomie au regard de l'interprétation des résultats et la préconisation d'actions correctives • Mise en place de réunion, de temps fixé dédié à la réflexion, à l'analyse • Profit d'une comparaison du processus de préparations d'anticancéreux entre deux centres hospitaliers • Partage d'informations et de connaissances entre deux centres hospitaliers • Mutualisation des compétences humaines • Reconnaissance des domaines de prédilection de chacun • Mutualisation inter-hospitalière et confraternité valorisée

<ul style="list-style-type: none">• Mutualisation inter-hospitalière et confraternité valorisée	
---	--

Tableau 3 : Les avantages de la sous-traitance

Finalement, ce projet innovant permet de mettre en lumière les compétences de chacun et renforce la mutualisation inter-hospitalière ainsi que le partage entre confrères.

VI. Conclusion

L'intérêt du monitoring de la contamination chimique due aux cytotoxiques anticancéreux est bien démontré. Au travers cette sous-traitance avec le CBP et BU Pharm'Inject, les mesures de protection et la sécurité du personnel face à une exposition chronique professionnelle aux anticancéreux sont renforcées. Malgré l'absence de valeurs seuils limites d'exposition professionnelle, l'application du principe ALARA permet de réduire au niveau le plus bas possible les quantités résiduelles de cytotoxiques sur les surfaces (idéalement, aucune quantité détectée, c'est-à-dire sous le seuil de détection de chaque cytotoxique analysée).

La mise à disposition de l'expertise et les compétences de BU Pharm'Inject a permis à l'équipe du CHD de gagner en autonomie. Finalement, entre confrères investis sur le sujet, cette sous-traitance a très vite évolué en partenariat et les échanges furent très riches.

En vue des prochains amendements européens, ce mémoire de thèse peut faire l'objet d'un support et d'un retour d'expérience pour permettre à un centre hospitalier la mise en place de cette nouvelle surveillance.

VII. Références bibliographiques

1. Falck K, Gröhn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti Lars R. MUTAGENICITY IN URINE OF NURSES HANDLING CYTOSTATIC DRUGS. *The Lancet*. juin 1979;313(8128):1250-1.
2. Skov T, Maarup B, Olsen J, Rorth M, Winthereik H, Lynge E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Occup Environ Med*. 1 déc 1992;49(12):855-61.
3. Connor TH, Lawson CC, Polovich M, McDiarmid MA. Reproductive Health Risks Associated With Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings: A Review of the Evidence. *J Occup Environ Med*. sept 2014;56(9):901-10.
4. Sessink PJM, Bos RP. Drugs Hazardous to Healthcare Workers. *Drug Saf*. 1 avr 1999;20(4):347-59.
5. OSHA Technical Manual (OTM) - Section II: Chapter 2 | Occupational Safety and Health Administration [Internet]. Disponible sur: <https://www.osha.gov/otm/section-2-health-hazards/chapter-2>
6. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016. :42.
7. Hazardous Drugs: Draft NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2020; Procedures; and Risk Management Information [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233c/default.html>
8. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. *Am J Health Syst Pharm*. 15 juin 2006;63(12):1172-91.
9. European Commission. Directorate General for Employment, Social Affairs and Inclusion., IOM., COWI. Study supporting the assessment of different options concerning the protection of workers from exposure to hazardous medicinal products, including cytotoxic medicinal products: final report. [Internet]. LU: Publications Office; 2021. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2767/17127>
10. Sottani C, Turci R, Schierl R, Gaggeri R, Barbieri A, Violante FS, et al. Simultaneous determination of gemcitabine, taxol, cyclophosphamide and ifosfamide in wipe samples by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry: protocol of validation and uncertainty of measurement. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 15 avr 2007;21(7):1289-96.
11. Negreira N, López de Alda M, Barceló D. On-line solid phase extraction–liquid chromatography–tandem mass spectrometry for the determination of 17 cytostatics and metabolites in waste, surface and ground water samples. *J Chromatogr A*. mars 2013;1280:64-74.
12. Maeda S, Miwa Y. Multicomponent high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry analysis of ten chemotherapeutic drugs in wipe samples. *J Chromatogr B*. mars 2013;921-922:43-8.

13. 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.* 1 sept 2016;13(9):658-67.
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.* août 2007;80(8):689-99.
15. Article R2111-1 - Code de la commande publique - Légifrance [Internet]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037731045/
16. Cao M, Zhang Q. Supply chain collaboration: Impact on collaborative advantage and firm performance. *J Oper Manag.* 1 mars 2011;29(3):163-80.
17. 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.* mai 2013;57(4):456-69.
18. Simon N, Guichard N, Odou P, Decaudin B, Bonnabry P, Fleury-Souverain S. Efficiency of four solutions in removing 23 conventional antineoplastic drugs from contaminated surfaces. *Sailor G, éditeur. PLOS ONE.* 22 juin 2020;15(6):e0235131.
19. Blanc T, Donada C, Gardet E, Mothe C, Nillès J-J. Quels sont les ingrédients d'une relation client-fournisseur de qualité ? Le modèle de mesure de l'indice PEAK Collaborative Index©1,2. 2014;19.

VIII. Annexes

Annexe 1 : Présentation du contrat établi et signé entre les parties

BU Pharm'Inject
Centre Hospitalier de Dunkerque

Contrat n° 206192

ACCORD CADRE D'EXECUTION DE PRESTATIONS DE SERVICE

ENTRE :

LE CENTRE HOSPITALIER DE DUNKERQUE, Etablissement public de santé, dont le siège social est situé 130, Avenue Louis Herbeaux, 59240 DUNKERQUE, inscrite au registre du commerce et des sociétés sous le numéro SIREN : 265906834 – N° FINESS 590781415 et représentée par Justine LEIBIG, en sa qualité de Directeur Général par Intérim.

Ci-après dénommé « **CH Dunkerque** ».

D'UNE PART,

ET :

La SATT NORD, Société par Actions Simplifiée au capital de 1.000.000,00 Euros, dont le siège social est situé à LILLE (59800) – 25 avenue Charles Saint Venant, inscrite au registre du commerce et des sociétés de Lille sous le numéro SIRET : 79384701100057 et représentée par Madame Christine Useille, directrice des relations institutionnelles, dument habilitée à l'effet des présentes.

Agissant au nom et pour le compte de l'Université de LILLE (ci-après ULILLE) conformément à la convention constitutive et de gestion de l'unité commerciale Pharm'Inject en date du 18 novembre 2019 (ci-après « BU Pharm'Inject »).

Ci-après désignée par « **SATT NORD** ».

CH Dunkerque et la **SATT NORD** sont ci-après individuellement désignée par la « Partie » ou collectivement par les « Parties ».

D'AUTRE PART,

PREALABLEMENT A L'OBJET DES DES PRESENTES IL EST POSE CE QUI SUIT :

Le Centre hospitalier de Dunkerque comprend 831 lits et places installés dont :

- 341 lits de médecine dont 9 lits d'unité d'hospitalisation de très courte durée
- 143 lits de chirurgie
- 20 places d'hémodialyse
- 63 lits de périnatalité
- 263 lits pour personnes âgées dépendantes et 2 lits d'accueil temporaire
- 10 places de soins de suite et de réadaptation cardio-vasculaire
- Un plateau de consultations spécialisées et de réadaptation cardiaque ambulatoire.
- Un plateau technique permettant l'accès aux actes d'imagerie médicale, de biologie, d'explorations fonctionnelles cardiologiques, pneumologiques, gastro-entérologiques, neurologiques...
- L'accès aux équipements de radiothérapie et de médecine nucléaire, gérés par un Groupement d'Intérêt Économique (GIE) sur le site du CHD.

BU Pharm'Inject
Centre Hospitalier de Dunkerque

- Plus de 2 000 professionnels (médicaux, soignants, médico-techniques, techniques, administratifs) dont : 180 médecins à temps plein et temps partiel, et environ 60 internes en médecine.
- Un Centre de soins en Addictologie (CSAPA) « au fil de l'eau »
- Un Centre de planification
- Des consultations avancées de chirurgie et gynécologie-obstétrique sur les sites de la Polyclinique de Grande-Synthe et de la Maison Médicale de Bray-Dunes

La SATT NORD est une société d'accélération de transfert de technologie, créée pour valoriser les résultats de la recherche publique issue des régions Hauts de France et Champagne-Ardenne. A ce titre, la SATT NORD assure la détection de projets, leur maturation et leur protection intellectuelle, jusqu'à leur commercialisation par des transferts ou par des créations d'entreprises à destination du tissu industriel local, national ou international. La SATT NORD a également une mission de services pour ses établissements actionnaires, comme la gestion de plateformes technologiques ou d'unité commerciale. C'est à ce titre que la SATT NORD assure depuis le 1er janvier 2019 l'activité de prestations de services associée au Laboratoire.

Dans le cadre du champ de compétence du Laboratoire, ULILLE a accordé à la SATT NORD un mandat de gestion de ses futurs accords de prestations avec les industriels.

Les Parties se sont rapprochées afin de réaliser une étude relative à la mise au point de dosages par spectrométrie de masse.

C'est en ce sens et par cet accord que les Parties conviennent de s'entendre sur la mise en place d'un fonctionnement cadre instituant les futures prestations de services (ci-après **Prestations**).

IL EST ARRETE ET CONVENU CE QUI SUIT :

ARTICLE PRELIMINAIRE – DEFINITION

Il est expressément indiqué que pour l'interprétation et l'exécution du présent accord, les Parties conviennent de donner aux termes employés, au singulier comme au pluriel, les définitions suivantes :

- Par **Bordereau**, on entend le contrat type des Prestations qui figurera en ANNEXE 1 et sur lequel devront se baser les Prestations que devra réaliser la SATT NORD.
- Par **Connaissances Antérieures**, on entend toutes les informations et connaissances techniques et/ou scientifiques, et notamment les connaissances, le savoir-faire, les secrets de fabrication, les secrets commerciaux, les données, logiciels (sous leur version code-source et code-objet), les bases de données, les échantillons, les dossiers, plans, schémas, dessins, protocoles/devis, formules et/ou tout autre type d'informations, sous quelque forme qu'elles soient, susceptibles ou non de protection :
 - o (i) nécessaires à l'exécution de la Prestation,
 - o (ii) appartenant à une Partie ou détenue par elle avant la date de signature de l'accord et/ou développée ou acquise par elle en parallèle à l'exécution de l'accord,

BU Pharm'Inject
Centre Hospitalier de Dunkerque

- o (iii) dont la Partie certifie détenir les droits d'en disposer,

ainsi que les droits de propriété intellectuelle ou les formes de protection similaires (telles que le savoir-faire) y afférents.

- Par **Matériel**, on entend les échantillons et/ou toute substance fournis par lune Partie et prévus dans chaque Bordereau, mais également tout savoir-faire et connaissance associés et toute reproduction ou dérivé, similaire, composante ou modification.
- Par **Prestation**, on entend l'ensemble des futurs travaux que réalisera la SATT NORD.
- Par **Résultats**, on entend l'ensemble des données techniques et scientifiques, écrites ou orales, sous quelque support que ce soit, obtenues dans le cadre de la Prestation, et notamment les rapports, susceptibles ou non d'être protégées au titre de la propriété intellectuelle, en France ou à l'étranger.

ARTICLE 1 – OBJET PRINCIPAL

Le présent accord a pour objet principal de définir les modalités de la réalisation de Prestations par la SATT NORD à la demande de CH Dunkerque.

ARTICLE 2 – MODALITE DE MISE EN PLACE DES PRESTATIONS

Pour chacune des Prestations, les Parties conviennent de la mise en place d'un bordereau de commande type qui sera joint en annexe du présent accord (ci-après Bordereau).

Chaque Prestation sera prévue par le Bordereau en suivant le modèle figurant en ANNEXE 1. Les stipulations du présent accord cadre sont applicables au Bordereau.

Les Parties conviennent donc de déterminer les modalités générales des collaborations futures, en prévoyant notamment les règles générales pour la réalisation des Prestations, les règles générales relatives à la propriété et à l'exploitation des résultats.

Le programme de chaque Prestation sera contenu dans le Bordereau.

La SATT NORD s'engage donc à réaliser la Prestation prévue par chaque Bordereau et à mettre en œuvre toute la diligence requise conformément à l'obligation de résultat qui lui incombe.

Les Prestations seront effectuées à titre non exclusif.

La SATT NORD peut se réserver la possibilité de mettre en œuvre son savoir-faire pour la réalisation de prestations de service analogue pour le compte de tiers, tout comme le CH Dunkerque est en droit de faire réaliser lesdites prestations par un autre opérateur économique.

BU Pharm'Inject
Centre Hospitalier de Dunkerque

Toute Prestation devra être réalisée en accord avec cet accord cadre. Chaque Bordereau contiendra une description de la Prestation à réaliser, toute information ou Matériel qui seront fournis par une Partie, la durée, le coût et toutes autres précisions relatives à la Prestation.

Les Bordereaux devront être numérotés et dûment signés par les représentants de chaque Partie.

Les Parties s'accordent dès à présent sur les conditions de réalisation des analyses de l'ordre de 10 prélèvements mensuels par séance de test sur la période d'exécution du présent accord, soit 120 prélèvements.

ARTICLE 3 – LIEU DE REALISATION DES PRESTATIONS ET RESPONSABLE DES PRESTATIONS

Les Prestations auront lieu dans les locaux du Laboratoire se situant à Université de Lille - Faculté de Pharmacie, 3, rue du Professeur Laguesse, 59006 – Lille Cedex - et seront sous la responsabilité de M. Pascal ODOU en tant que responsable scientifique et directeur du Laboratoire.

ARTICLE 4 – TRANSFERT DE MATERIEL

4.1 – Informations et livraisons du Matériel

Dans l'hypothèse où le CH Dunkerque devrait envoyer du Matériel nécessaire à la réalisation d'une Prestation demandée, le CH Dunkerque accepte de livrer le Matériel à l'adresse suivante :

Groupe de Recherche sur les formes Injectables et les technologies Associées
Université de Lille
Faculté de Pharmacie
3, rue du Professeur Laguesse
59006 Lille Cedex
France

Le retour du Matériel se fera à l'adresse suivante :

A l'attention de Madame le Docteur DANICOURT, service Pharmacie
Pharmacie du Centre hospitalier de Dunkerque
130 Avenue Louis Herbeaux
76 367
59385 DUNKERQUE CEDEX 1

Le CH Dunkerque s'engage à fournir les informations connues par lui sur le Matériel et nécessaires à son stockage, sa conservation et son utilisation. L'intervention sur le Matériel doit être précédée par une prise de connaissance des procédures communiquées.

Il est entendu que le Matériel est par nature expérimental et peut avoir des propriétés inconnues.

BU Pharm'Inject
Centre Hospitalier de Dunkerque

La SATT NORD renonce à tout recours contre le CH Dunkerque en ce qui concerne les pertes et dommages résultant de l'utilisation, de la mauvaise utilisation, du stockage et des manipulations du Matériel par le Laboratoire.
Le transfert du Matériel est consenti à titre gratuit et ce uniquement aux fins de réalisation de la Prestation.

Le CH Dunkerque ne garantit pas :

- que le Matériel ne viole ou ne violera pas les droits des Tiers (incluant les droits de propriété intellectuelle),
- que le Matériel est nouveau, ou,
- que le Matériel est sur ou adapté à un sujet général ou particulier

4.2 Propriété du Matériel et des Résultats

Le Matériel demeure la propriété de CH Dunkerque.

Le Laboratoire reconnaît que l'ensemble des Résultats obtenus dans le cadre de cet accord sont la propriété de CH Dunkerque et que de fait le Laboratoire ne revendiquera aucun droit sur ses Résultats, et ce à l'exception du savoir-faire du Laboratoire qui demeure la propriété du Laboratoire.

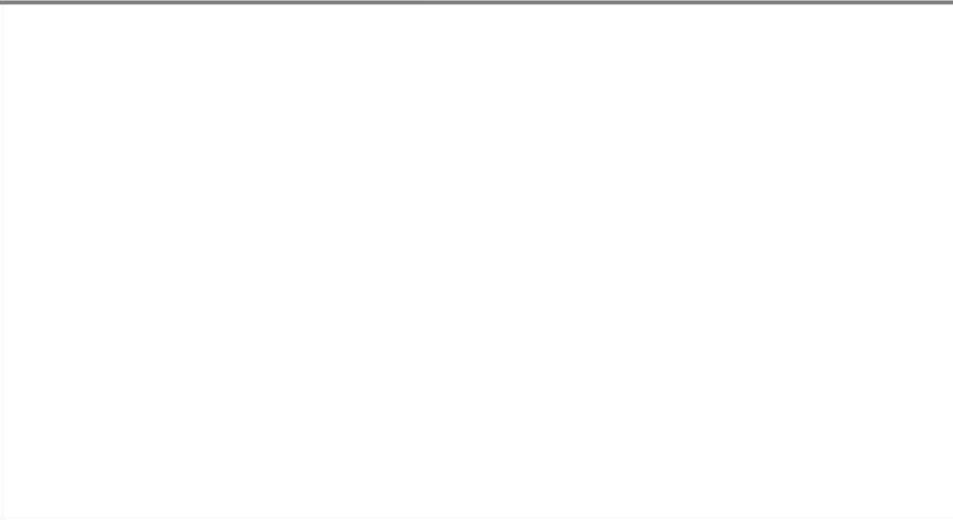
Le Laboratoire dispose uniquement de droits à des fins de recherche interne sur les Résultats mais d'aucun droit d'exploitation.

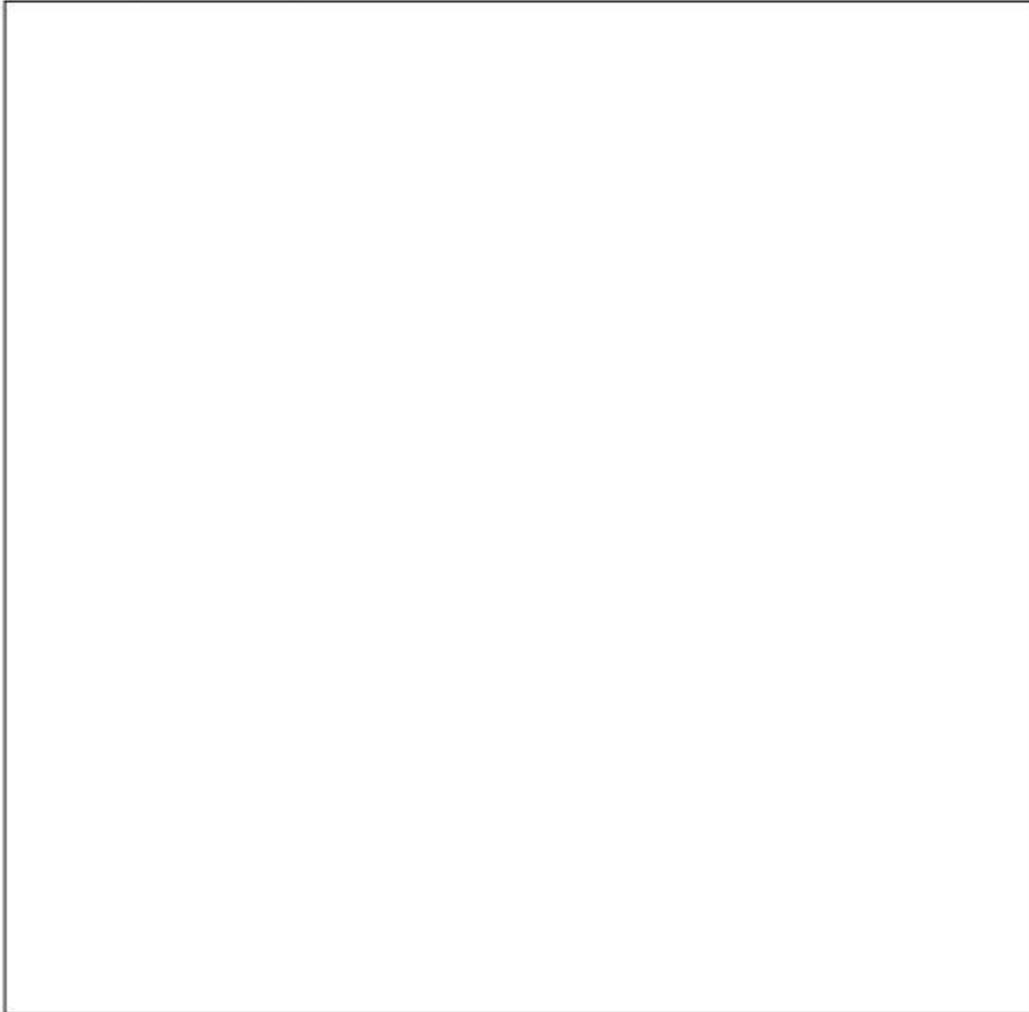
ARTICLE 5 – REUNIONS - RAPPORTS

Par ailleurs, le SATT NORD adressera à CH Dunkerque un rapport final de synthèse dans le mois qui précède l'expiration de la Prestation ou la résiliation anticipée de la Prestation.

Chaque résultat d'analyses mensuelles donnera lieu à la remise d'un rapport par le laboratoire dans les 15 jours ouvrés suivants la réception des échantillons.

ARTICLE 6 – MODALITES DU FINANCEMENT





ARTICLE 7 – PROPRIETE INTELLECTUELLE – RESULTATS - CESSION

7.1 Propriété des Connaissances Antérieures

Chaque Partie conserve la propriété exclusive de ses Connaissances Antérieures.

7.2 Propriété et droits d'exploitation des Résultats issus de la Prestation

Les Résultats issus de la Prestation sont la propriété exclusive de CH Dunkerque, qui en détient ainsi tous les droits d'exploitation, sous réserve du paiement des sommes mentionnées dans les Bordereaux.

BU Pharm'Inject
Centre Hospitalier de Dunkerque

Par exception, les Connaissances Antérieures mises en œuvre par la SATT NORD pour réaliser la Prestation, de même que leurs améliorations éventuelles par lui, restent la propriété exclusive de la SATT NORD.

La savoir-faire mis en œuvre pas la SATT NORD pour réaliser la Prestation reste la propriété exclusive de la SATT NORD.

7.3 Résultats relevant du droit d'auteur - Cession de droits

La BU Pharm'Inject s'engage à céder ses droits patrimoniaux d'auteur sur tous les Résultats issus de la Prestation qui sera réalisée dans le cadre de chaque Bordereau, et ce au fur et à mesure de leur élaboration.

L'étendue de cette cession est limitée à l'objet de la Prestation décrit dans chaque Bordereau.

Toute modification substantielle de la Prestation fera l'objet d'un avenant au Bordereau, afin de modifier l'étendue de la cession en conséquence.

Pour satisfaire aux conditions légales fixées par le Code de la Propriété Intellectuelle à l'article L131-3, il est précisé que les droits cédés à CH Dunkerque sur les Résultats de la Prestation, sont les suivants :

- Le droit de reproduction, de façon permanente ou provisoire, de tout ou partie de ces Résultats, sous tout format, sur tout support et moyen technique actuel ou futur nécessaire à leur exploitation.
- Le droit de représentation de tout ou partie de ces Résultats, en tous lieux publics ou non, par tout moyen de communication actuel ou futur, par les moyens évoqués ci-dessus.
- Le droit d'adaptation de ces Résultats, afin de procéder librement, sur tout support et moyen technique, à toute adaptation et/ou modification de tout ou partie de ces Résultats.
- Le droit d'effectuer des modifications sur les Résultats cédés pour quelques raisons que ce soit.

L'ensemble des droits de reproduction, de représentation et d'adaptation ci-dessus, est cédé pour toute destination, notamment commerciale, promotionnelle ou publicitaire, dont la vente, la location, le prêt, la communication au public, sur abonnement ou à la demande, à titre gratuit ou onéreux, auprès de tout public, directement ou indirectement, selon tous canaux de distribution.

- Le droit de distribution des reproductions visées ci-dessus, en interne ou à destination du public, à titre gratuit ou onéreux, directement ou par le biais d'un prestataire et/ou licencié et/ou cessionnaire.

BU Pharm'Inject
Centre Hospitalier de Dunkerque

- Le droit de mettre sur le marché, de commercialiser sous toutes ses formes les Résultats, de diffuser les supports intégrant les Résultats, en tout ou partie, par tout procédé et tout support, connu ou inconnu à ce jour, à titre onéreux ou gratuit, quel qu'en soit la destination, sans limitation.
- Le droit d'usage, afin d'utiliser et d'exploiter, à titre personnel ou au bénéfice de tiers, à titre onéreux ou gratuit, les Résultats, aux fins d'effectuer toute forme de traitement, à quelque titre que ce soit.

La BU Pharm'Inject cède à CH Dunkerque, pour le monde entier et pour la durée légale de protection des droits d'auteur, la totalité de ses droits d'utilisation et d'exploitation des Résultats sous quelque forme et par quelque moyen que ce soit.

Le droit de propriété sur les Résultats ainsi cédé comporte également les droits de dépôt de brevet, de modèle, de reproduction, de représentation et d'adaptation sur sa contribution, en intégralité ou par extrait et pour une exploitation à but lucratif ou non lucratif.

ARTICLE 8 – CONFIDENTIALITE

Les Parties s'engagent à ne pas publier ni divulguer de quelque façon que ce soit les informations confidentielles reçues, pendant une durée de cinq (5) années suivant l'arrivée à échéance ou la résiliation du présent accord.

Pendant la durée du présent accord et les cinq (5) ans suivant l'échéance ou la résiliation de l'accord, les Parties s'engagent à prendre toutes les mesures nécessaires à la protection de ces informations confidentielles, et en particulier à ce que ces informations :

- i) soient protégées et gardées strictement confidentielles,
- ii) ne soient communiquées qu'aux seuls membres de leur personnel ayant à en connaître pour la réalisation de la Prestation,
- iii) ne soient copiées, reproduites ou dupliquées totalement ou partiellement qu'aux fins de réalisation de la Prestation.

La Partie qui reçoit ces informations ne sera toutefois pas soumise à cette obligation de confidentialité pour les informations dont elle pourra apporter la preuve :

- a) qu'elles sont tombées dans le domaine public préalablement à leur divulgation ou après cette divulgation en l'absence de toute faute de la Partie réceptrice et/ou,
- b) qu'elles étaient licitement en sa possession avant de les avoir reçues de la Partie émettrice et/ou,
- c) qu'elles ont été reçues d'un tiers autorisé à les communiquer et/ou,
- d) que leur utilisation ou communication a été autorisée par écrit par la Partie émettrice et/ou,
- e) qu'elles ont été développées de manière indépendante et de bonne foi par des personnels de la Partie réceptrice n'ayant pas eu accès à ces Informations Confidentielles.

La communication par les Parties entre elles d'informations confidentielles, au titre de l'accord, ne peut en aucun cas être interprétée comme conférant de manière expresse ou implicite à la

BU Pharm'Inject
Centre Hospitalier de Dunkerque

Partie réceptrice un droit quelconque, notamment de propriété intellectuelle, sur les informations confidentielles.

Toutes les informations confidentielles et leurs reproductions, transmises par une Partie à une autre Partie, restent la propriété de la Partie émettrice sous réserve des droits des tiers et devront être restituées à cette dernière ou détruites sur sa demande.

Chaque Partie sera responsable du respect des présentes obligations de confidentialité par son personnel.

ARTICLE 9 – DUREE

Le présent accord entre en vigueur à compter du 01 Janvier 2021, et restera en vigueur pendant 12 mois, soit jusqu'au 31 décembre 2021.

Nonobstant l'échéance de l'accord ou de sa résiliation anticipée dans les cas prévus à l'article « Résiliation », les dispositions prévues à l'article « Secret – Publications » et « Litiges » restent en vigueur pour les durées qui leurs sont propres.

ARTICLE 10 – RESPONSABILITE

Les Parties assureront la couverture de leur personnel respectif en matière d'accidents du travail et de maladies professionnelles.

Chaque Partie sera civilement responsable des actes de son personnel et imposera à ce personnel de se conformer aux règles de discipline et de sécurité en vigueur.

ARTICLE 11 – RESILIATION

11.1 Le présent accord peut être résilié de plein droit par l'une des Parties en cas d'inexécution par l'autre d'une ou plusieurs des obligations contenues dans ses diverses clauses. Cette résiliation ne devient effective que trois (3) mois après l'envoi par la Partie plaignante d'une lettre recommandée avec accusé de réception exposant les motifs de la plainte, à moins que dans ce délai la Partie défaillante n'ait satisfait à ses obligations ou n'ait apporté la preuve d'un empêchement consécutif à un cas de force majeure.

L'exercice de cette faculté de résiliation ne dispense pas la Partie défaillante de remplir les obligations contractées jusqu'à la date de prise d'effet de la résiliation et ce, sous réserve des dommages éventuellement subis par la Partie plaignante du fait de la résiliation anticipée de l'accord.

11.2 L'accord est résilié de plein droit, dans le cas où la SATT NORD fait l'objet d'une procédure de redressement judiciaire ou de liquidation judiciaire, sous réserve des dispositions du code du commerce, et en particulier son article L.622-13. Le présent accord est également résilié de plein droit en cas de cessation d'activité, dissolution ou liquidation amiable de la SATT NORD.

11.3 En cas de résiliation anticipée du présent accord, chaque Partie prend l'engagement de restituer à l'autre Partie, dans le mois suivant ladite résiliation, tous les documents et divers matériels que celle-ci lui aurait transmis, sans pouvoir en conserver de reproduction.

11.4 Après la résiliation ou l'expiration du présent accord, les obligations des Parties cessent par rapport à cet accord. Il en est de même en cas de résiliation ou à l'expiration d'un Bordereau, les Parties n'auront plus d'obligation en vertu de ce Bordereau. Il est préalablement convenu que la résiliation du présent accord cadre emporte automatiquement et de plein droit la résiliation des Bordereaux toujours en vigueur à ce moment-là.

Néanmoins, les Parties restent tenues au respect des obligations qui ne prennent pas fin à la résiliation ou à l'expiration du présent accord telles que, sans s'y limiter, les dispositions relatives à la propriété intellectuelle ou à la confidentialité.

11.5 En cas de résiliation anticipée du présent accord ou d'un Bordereau, CH Dunkerque paiera le SATT NORD pour les tâches décrites dans les Bordereaux effectivement réalisées. Si CH Dunkerque a déjà payé la SATT NORD, la SATT NORD remboursera toute somme reçue de CH Dunkerque pour des services non encore exécutés.

ARTICLE 12 – FORCE MAJEURE

12.1 Aucune Partie ne pourra être tenue pour responsable, ni redevable de dommages et intérêts si l'inexécution des obligations contenues dans le présent accord, ou dans un Bordereau, est due à un cas de force majeure tel que défini à l'article 1218 du Code civil.

12.2 En cas de survenance d'un tel événement, la Partie qui en est victime doit en informer immédiatement l'autre Partie. Si cet événement retarde ou rend impossible l'exécution pendant une période inférieure à trois (3) mois, l'obligation est suspendue. Si cette impossibilité d'exécution se poursuit au-delà de trois (3) mois, la Partie créancière pourra résilier de plein droit le présent accord. Cette résiliation prendra effet dans le délai d'un (1) mois suivant la notification écrite par lettre recommandée avec accusé de réception à l'autre Partie.

ARTICLE 13 – INTEGRALITE ET LIMITE DU CONTRAT

13.1 Le présent accord, assorti de ses annexes, exprime l'intégralité des obligations des Parties. Aucune clause figurant dans des documents envoyés ou remis par les Parties ne peut s'y intégrer. En cas de désaccord entre les clauses figurant dans le présent accord et les futurs Bordereaux, conclus sur la base du modèle figurant en Annexe 1, le présent accord prévaudra.

13.2 Cet accord est conclu en fonction de la personnalité des Parties, aucune d'elle n'a le droit de céder ses obligations sans le consentement préalable et écrit de l'autre Partie.

13.3 Chaque Partie garantit à l'autre qu'elle est habilitée à conclure le présent accord.

BU Pharm'Inject
Centre Hospitalier de Dunkerque

13.4 Les Parties conviennent que le présent accord ne peut en aucun cas être interprété ou considéré comme constituant un acte de société, un groupement doté de la personnalité morale ni par ailleurs une société en participation ou une société de fait ou créée de fait. L'affectio societatis, la recherche d'un partage de bénéfices et la contribution à des pertes sont formellement exclus.

ARTICLE 14 – INVALIDITE D'UNE CLAUSE

Si une ou plusieurs stipulations du présent accord étaient tenues pour non valides ou déclarées telles en application d'un traité, d'une loi ou d'un règlement, ou encore à la suite d'une décision définitive d'une juridiction compétente, les autres stipulations garderont toute leur force et leur portée.

Les Parties procéderont alors sans délai aux modifications nécessaires en respectant, dans toute la mesure du possible, l'accord de volonté existant au moment de la signature du présent accord.

ARTICLE 15 – LITIGES

Le présent accord est soumis aux lois et règlements français.

En cas de difficulté sur l'interprétation ou l'exécution du présent accord, les Parties s'efforceront de résoudre leur différend à l'amiable.

En cas de désaccord persistant, les tribunaux français seront saisis.

Fait à Lille, le... *08...janvier 2021*

En deux (2) exemplaires originaux.

<p>Pour le CENTRE HOSPITALIER DE DUNKERQUE</p> <p>Nom Prénom</p> <p>Titre</p> <p><i>AS</i> Direction des achats et des marchés Le directeur-adjoint Kevin AMBELLOUIS</p>	<p>Pour la SATT NORD</p> <p><i>ck</i> Christine USEILLE</p> <p>Directrice des relations institutionnelles</p>
---	--

Annexe 2 : Tableau synthétique des 5 premières campagnes de prélèvements

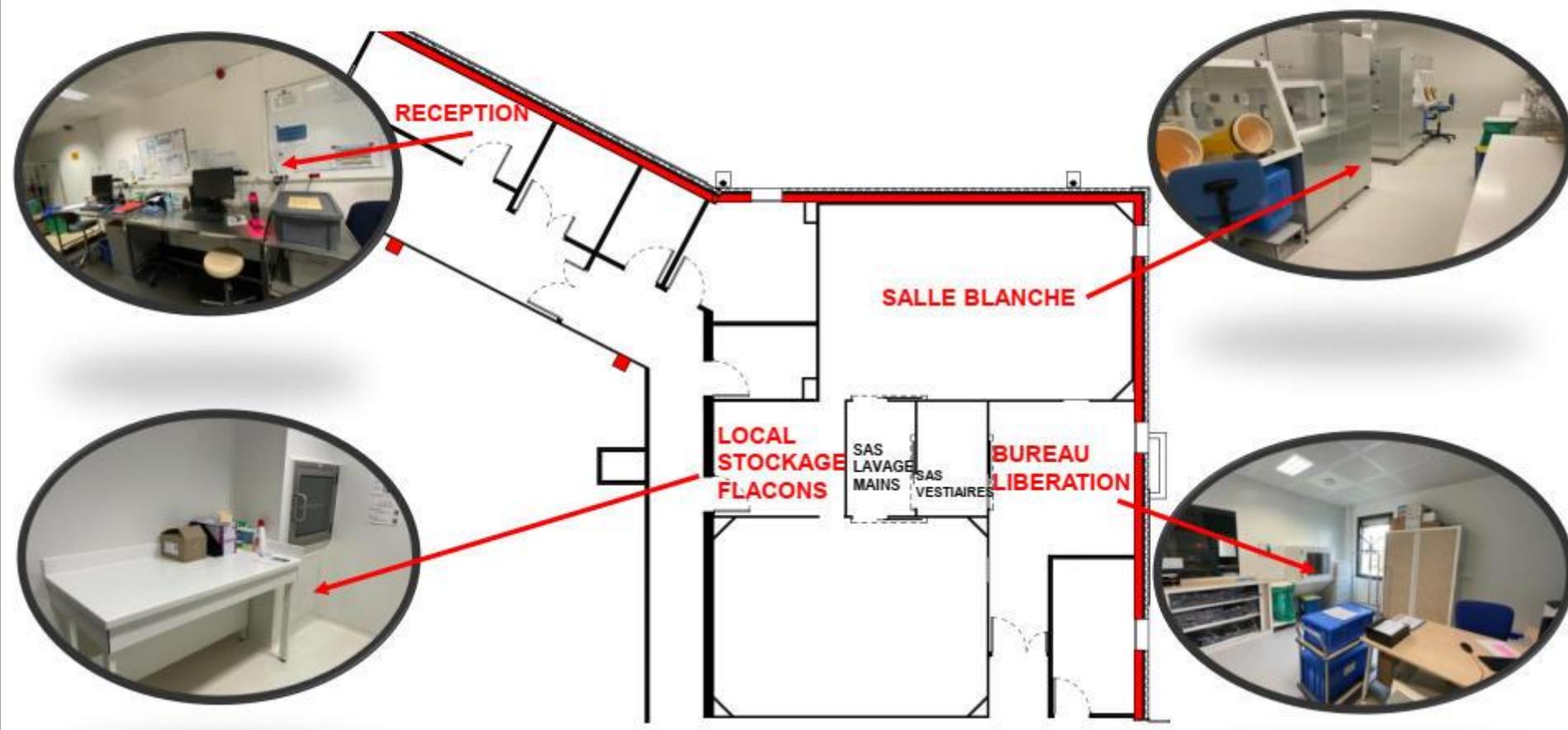
Date de prélèvement	Date de l'analyse	Date de l'échange	Points de prélèvements	Résultats	Interprétation des résultats	Discussion des résultats	Préconisation
22/02/2021	26/02/2021	17/03/2021	Isolateur Cyto_Poignée intérieure sas	5FU : 71,9 ng CycloP : 17,9 ng Cyta : 44,4 ng Dacar : 3,2 ng Gemci : 3,7 ng IfosP : 2,4 ng Irino : 1,4 ng	positifs * Contamination multiple sur la poignée (5FU le plus contaminant) * Absence de contamination de surface hors isolateur * Contamination isolateur Mab : utilisé en secours quand panne isolateur Cyto	prélèvement * Utilisation de système clos pour préparation Cyclophosphamide	décontamination quotidienne ou port de gants * Poursuite de la cartographie des risques * Plan de prélèvement
			Salle blanche_Paillasse QC Prep	Contamination non détectée			
			Salle blanche_Paillasse préparation plateaux Mab	Contamination non détectée			
			Salle blanche_Paillasse préparation Cyto	Contamination non détectée			
			Bureau de libération_Paillasse	Contamination non détectée			
			Salle de stockage_Poignée sas de décontamination	Contamination non détectée			
			Réception_Paillasse	Contamination non détectée			
Transport_Bac	Contamination non détectée						
22/03/2021	02/04/2021	08/04/2021	Isolateur Mab_Plan de travail	CycloP : 2 ng	* Valeurs cohérentes par rapport à la littérature * Cyclophosphamide : valeur inférieure au prélèvement précédent mais persiste malgré le nettoyage * Contamination multiple sur la poignée, peut être en lien avec la contamination des gants en néoprène * Absence de contamination de surface hors isolateur mais rester vigilants	* Envisager la décontamination quotidienne des gants en contactant le fournisseur pour recommandation produits de décontamination et fréquence de changement des gants * Isolateur Mab : prévoir une décontamination chimique spécifique du plan de travail et de la poignée * Réflexion sur les dispositifs de transfert en système clos disponibles sur le marché	* Isolateur Mab : décontamination à l'eau de Javel diluée puis lingette Wipianos * Poursuite de la cartographie des risques * Plan de prélèvement
			Isolateur Mab_Poignée intérieure sas	Contamination non détectée			
			Isolateur Cyto_Poignée intérieure sas	5FU : Traces CycloP : 3,8 ng Cyta : Traces			
			Isolateur Cyto_Gant en néoprène	5FU : 44 ng CycloP : 3 ng Cyta : Traces			
			Personnel_Aide Manipulateur_Gant sans changement	Contamination non détectée			
			Personnel_Aide Manipulateur_Gant avec changement	Contamination non détectée			
			Salle blanche_Paillasse thermosoudée	Contamination non détectée			
			Préparation_Poche sortie isolateur	Contamination non détectée			
Préparation_Double emballage	Contamination non détectée						

Date de prélèvement	Date de l'analyse	Date de l'échange	Points de prélèvements	Résultats	Interprétation des résultats	Discussion des résultats	Préconisation
26/04/2021	30/04/2021	12/05/2021	Isolateur Mab_Plan de travail	Contamination non détectée	* Robot d'analyse en circuit ouvert -> décontamination spécifique à mettre en œuvre * Valeurs cohérentes par rapport à la littérature * Isolateur Mab : absence de contamination détectée : efficacité de la décontamination à l'hypochlorite de sodium 2% * Témoin positif : 5FU. Contamination croisée avec cytarabine * Témoin négatif : compresse dans tube : pas de contamination détectée * Poche de CycloP contaminée	* Par rapport au plan de gestion des risques : intérêt du suivi de la contamination d'une surface externe d'une poche de cytotoxiques : quelle transmission potentielle de la contamination ?	* Poursuite de la cartographie des risques * Plan de prélèvement * Réalisation de test sur les dispositifs de transfert en système clos : BD-Phaseal, Tevadaptor, Quimono à définir
			Salle blanche_Paillasse QC Prep (fuite)	CycloP : 30,4 ng Cyta : 55,4 ng Gemci : 78,5 ng			
			Salle blanche_Poignée poubelle QC Prep	Contamination non détectée			
			Salle blanche_Banette 5FU	Contamination non détectée			
			Préparation_Surface poche CycloP sortie isolateur	CycloP : 115,5 ng			
			Personnel_Gants nitrile Pharmacien libération	Contamination non détectée			
			Bureau libération_Clavier ordinateur	Contamination non détectée			
			Salle de stockage_Paillasse de déconditionnement	Contamination non détectée			
			Témoin positif	5FU : > 500000 ng Cyta 502 ng			
Témoin négatif	Contamination non détectée						
25/05/2021	03/06/2021	14/06/2021	Isolateur Cyto_Plan de travail	Gemci 1,4 ng	*Contamination de faible intensité à la gemcitabine	* Intérêt du suivi de la contamination d'une surface externe d'une poche de cytotoxiques : quelle transmission potentielle de la contamination ? * Tester un nettoyage des grilles du sas de décontamination au WIPANIOS® (grilles en acier inoxydable) avant le prochain prélèvement * Translocation possible de la contamination depuis la surface des flacons de gemcitabine (gaine rigide retirée avant passage dans le sas de décontamination)	* Poursuite de la cartographie des risques * Plan de prélèvement * Réalisation de test sur les dispositifs de transfert en système clos : BD-Phaseal, Tevadaptor, Quimono: prise de contact avec les fournisseurs
			Isolateur Cyto_Poignée intérieure sas	Contamination non détectée			
			Isolateur Cyto_Poignée extérieure sas	Contamination non détectée			
			Salle blanche_Paillasse QC Prep	Gemci 2 ng			
			Salle blanche_Paniers métalliques / plateaux	Contamination non détectée			
			Préparation_Surface poche sortie isolateur	Gemci 1,3 ng			
			Préparation_Surface sachet zippé	Contamination non détectée			
			Préparation_Surface sachet thermosoudé	Contamination non détectée			
			Salle de stockage_tiroir du réfrigérateur Cyto	Contamination non détectée			
			Salle de stockage_poignée du réfrigérateur Cyto	Contamination non détectée			
Salle de stockage_Surface grillagée à l'intérieur du sas de décontamination	Gemci 1,2 ng						

Date de prélèvement	Date de l'analyse	Date de l'échange	Points de prélèvements	Résultats	Interprétation des résultats	Discussion des résultats	Préconisation
21/06/2021	26/06/2021	07/07/2021	Préparation_Surface poche CycloP sortie isolateur	Contamination non détectée	* Aucune contamination retrouvée	* Prélèvements réalisés sans décontamination préalable * Gants testés portés toute la matinée mais surgants quand ajout de produit frigo : risque de biais, nouveau test à prévoir en tenant compte de la délocalisation des réfrigérateurs * Fiches de fabrication ne sont jamais entrées dans l'isolateur * Prudence sur l'interprétation des résultats quant à la nature des surfaces prélevées	* Prévoir le rétro planning de la fin de l'année * Prévoir le plan de prélèvement des tests des 3 systèmes clos : 1 reset à l'hypochlorite de sodium 2 % le veille de la préparation (plan de travail et poignée intérieure) à partir d'août : mesure de la contamination avant le passage de la lingette Wipanios * Plan de prélèvements * Point d'étape de la cartographie des risques
			Préparation_Surface sachet zippé poche CycloP	Contamination non détectée			
			Préparation_Surface sachet thermosoudé poche CycloP	Contamination non détectée			
			Salle blanche_Surface fiche de fabrication	Contamination non détectée			
			Salle blanche_Poignée thermosoudeuse	Contamination non détectée			
			Isolateur Cyto_Poignée du sas extérieur de sortie	Contamination non détectée			
			Bureau libération_Poignée du sas de sortie	Contamination non détectée			
			Bureau de libération paillasse	Contamination non détectée			
			Bureau de libération_bureau	Contamination non détectée			
Personnel_Gant nitrile Pharmacien libération	Contamination non détectée						
19/07/2021	31/07/2021	18/08/2021	Salle blanche_clavier ordinateur QCPrep	CycloP : 2,5 ng	* 3 surfaces porteuses de contamination : clavier de l'ordinateur pilotant le QCPrep, la poignée de l'isolateur Cyto (multicontaminée) ainsi que le plan de travail de l'isolateur Cyto	* Contamination sur le clavier de l'ordinateur : probable contamination manportée lors du transfert des flacons d'analyse. Le clavier est décontaminé à la lingette WIPANIOS®. Prélèvement réalisé après nettoyage à la lingette * Contamination retrouvée dans l'isolateur Cyto : relative faible amplitude et implique des composés régulièrement retrouvés antérieurement. Attention particulière portée à la dacarbazine selon l'antériorité de la manipulation (beaucoup utilisé dernièrement). Contamination à mettre en regard de la procédure de décontamination : isolateur non décontaminé à la lingette WIPANIOS® avant prélèvement	* Garantir le port des gants et décontamination quotidienne à la lingette WIPANIOS® du clavier de l'ordinateur pilotant le QCPrep * Concernant la contamination de l'isolateur Cyto, une décontamination régulière permettra sans doute de réduire la contamination. Ici, les prélèvements ont été réalisés avant décontamination * Plan de prélèvements * Organisation et planification des tests des dispositifs de systèmes de transfert clos
			Salle blanche_paillasse arrière QCPrep	Contamination non détectée			
			Isolateur Cyto_Poignée intérieure sas	CycloP : 5,1 ng Cyta : 29,6 ng Dacar : 1,4 ng Gemci : 3,3 ng Ifos : 1,4 ng			
			Isolateur Mab_Poignée intérieure sas	Contamination non détectée			
			Isolateur Mab_Poignée intérieure sas	Contamination non détectée			
			Salle blanche_Poignée poubelle QC Prep	Contamination non détectée			
			Salle blanche_paillasse côté gauche QCPrep	Contamination non détectée			
			Salle blanche_paillasse devant QCPrep	Contamination non détectée			
			Personnel_Gant nitrile Pharmacien libération	Contamination non détectée			
Isolateur Cyto_Plan de travail	CycloP : 1,6 ng						

Cartographie des points à risques – Etat des lieux de février à juillet 2021

Monitoring de la contamination chimique due aux cytotoxiques anticancéreux



RECEPTION

- **Points non contaminés :** aucune quantité retrouvée inférieure au seuil de détection des 15 molécules cytotoxiques
- **Points contaminés à risques :** quantité retrouvée supérieure au seuil de détection en cours de maîtrise voire désormais éteints



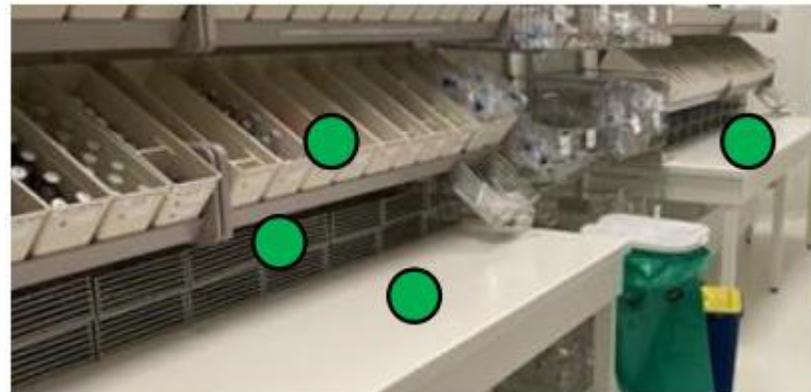
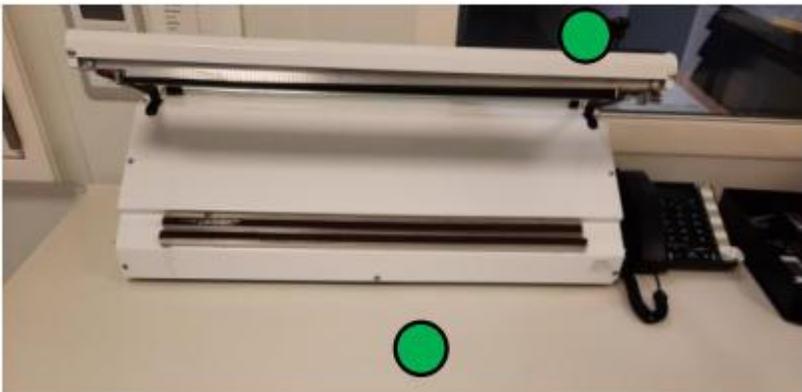
LOCAL STOCKAGE FLACONS



BUREAU DE LIBERATION

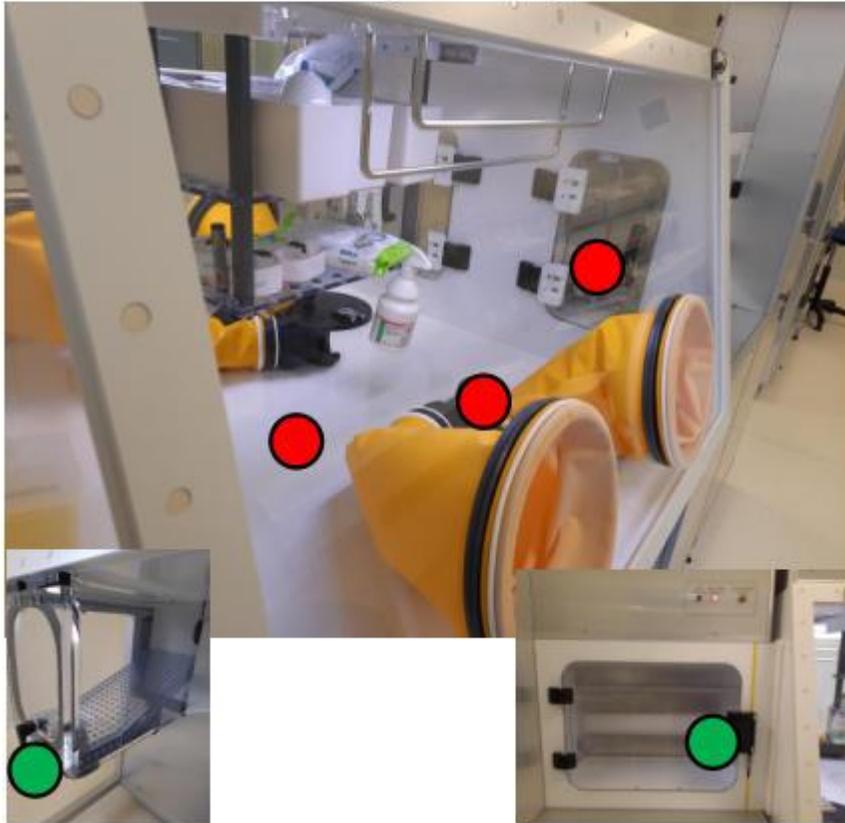


SALLE BLANCHE

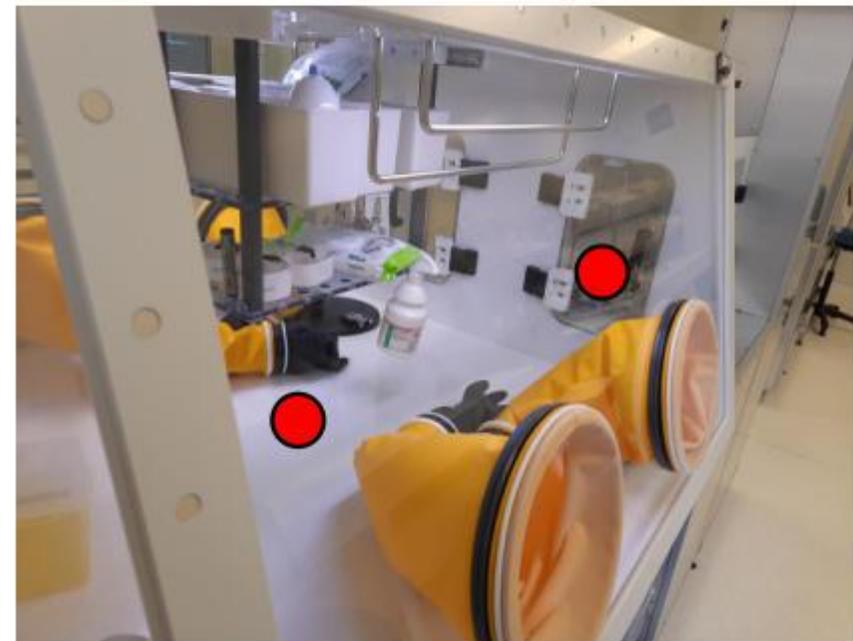


SALLE BLANCHE

Isolateur cytotoxiques



Isolateur anticorps



SALLE BLANCHE



Gants aide manipulateur
changés une fois au milieu de
la séance



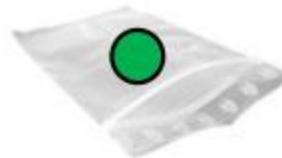
Gants aide manipulateur
non changés



Fiche de fabrication



Extérieur d'une poche de
cyclophosphamide

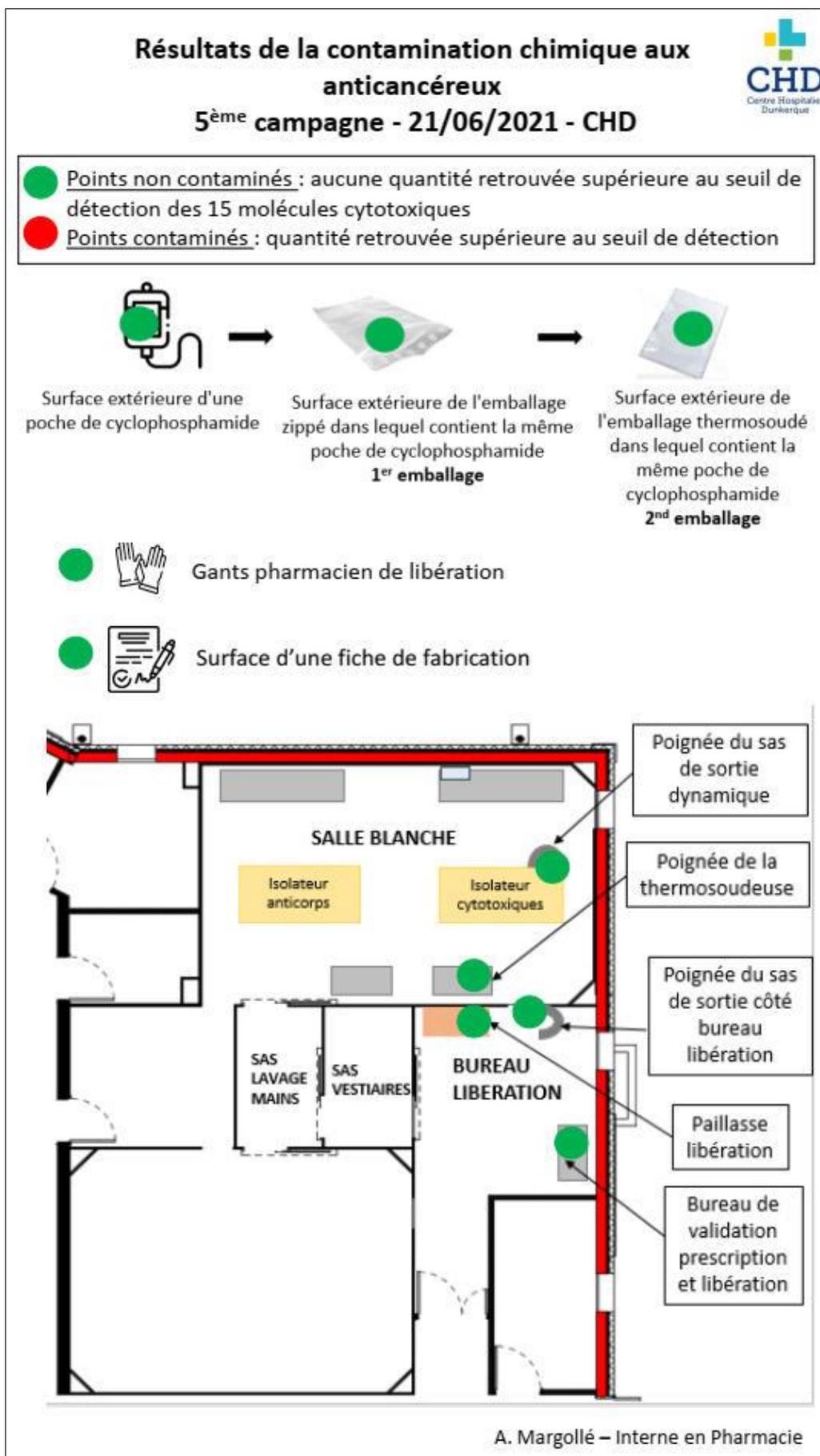


Extérieur de l'emballage zippé
dans lequel contient la même
poche de cyclophosphamide
1^{er} emballage



Extérieur de l'emballage
thermosoudé dans lequel
contient la même poche de
cyclophosphamide
2nd emballage

Annexe 4 : Affiche des résultats du monitoring de la contamination chimique :
exemple de la 5^{ème} campagne de prélèvements





DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : Margelle Adeline INE : 09.05.04.6149 P

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 11 | 09 | 20 | 21 à 14 h 00 .. Amphithéâtre ou salle : Amphithéâtre Jauvet
jour mois année

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : DANICOURT

Prénom : FREDERIQUE

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable

Date : 13/07/2021

Signature:

Avis du président du jury

Nom : Décaudin

Prénom : Bertrand

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 16/08/2021

Signature:

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable



16/08/2021

Le Doyen

B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/ 2018

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : Margollé
Prénom : Adeline

Titre de la thèse : Optimisation des mesures de protection du personnel d'une unité de préparation de cytotoxiques anticancéreux par sous-traitance de la mesure de la contamination surfacique

Mots-clés : Protection, exposition professionnelle, contamination chimique, cytotoxiques anticancéreux, sous-traitance, relation client fournisseur

Résumé :

Manipulés quotidiennement par les professionnels au sein des établissements de santé, les anticancéreux représentent une toxicité immédiate et retardée démontrée depuis de nombreuses années. En complément des mesures de protection instaurées au Centre Hospitalier de Dunkerque (CHD), la surveillance du risque chimique cytotoxique est à privilégier par la réalisation de prélèvements surfaciques. Faute d'équipement approprié pour le dosage analytique de ces prélèvements, la sous-traitance est envisagée. L'objectif de ce travail est la mise en œuvre des modalités du monitoring et celles d'une sous-traitance de qualité. Un sourcing est réalisé par le CHD en vue de trouver un prestataire. En supplément du dosage analytique réalisé par un tiers externe, un fournisseur, Business Unit (BU) Pharm'Inject, propose un appui de conseil, d'orientation et de décision face aux quantités résiduelles retrouvées. Un contrat est alors établi pendant 1 an à raison de 10 prélèvements mensuels sur un screening de 15 molécules cytotoxiques.

De février à août 2021, 8 échanges par visioconférences entre le CHD et BU Pharm'Inject ont été réalisés ainsi qu'une visite de la PUI du CHD. Les premiers prélèvements dédiés à la réalisation d'un état des lieux ont mené à l'élaboration d'une cartographie des points à risques. A travers cette activité, l'aide à l'interprétation proposée est bénéfique : l'équipe de la PUI a gagné en autonomie. Au titre d'un partenariat, les échanges furent de plus en plus riches et complémentaires et des actions d'amélioration ont été mises en place. Au total, par le biais de cette relation à trois parties, les mesures de protection du personnel face à une exposition chronique professionnelle des cytotoxiques sont renforcées.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Bertrand Décaudin, Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie – Université de Lille - Centre Hospitalier Universitaire de Lille

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

Assesseur(s) :

Madame le Docteur Michèle Vasseur, Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Monsieur le Docteur Aurélien Mary, Pharmacien, Maître de conférences – Praticien Hospitalier, UFR de Pharmacie – Université Picardie Jules Verne, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens