

MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE

Soutenu publiquement le 2 septembre 2022

Par Mme Léa Pacqueu

Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur tient lieu de
THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Contamination chimique d'un dispositif médical de préparation et
d'administration des médicaments cytotoxiques : critère de choix lors d'un
changement de marché ?

Membres du jury :

Président :	Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN Professeur des Université -Praticien Hospitalier Faculté de Pharmacie de Lille - CHU de Lille,
Directeur, conseiller de thèse :	Madame le Docteur Alexia BEAUSIR Pharmacien, Praticien Hospitalier Centre Hospitalier de Lens
Assesseur(s) :	Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON Professeur des Université -Praticien Hospitalier Faculté de pharmacie d'Amiens - CHU d'Amiens Monsieur le Docteur Justin COURTIN Pharmacien, Praticien Hospitalier Centre Hospitalier de Lille

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87

Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87

Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86

Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
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 mon jury de thèse,

Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN,

Pour me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et l'assurance de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON,

Pour avoir accepté de juger mon travail. Soyez assuré de ma gratitude et de ma considération la plus grande.

Monsieur le Docteur Justin COURTIN,

Pour m'avoir formé au cours de mon internat et accepté aujourd'hui de faire partie de mon jury de thèse qui le clôture.

Madame le Docteur Alexia BEAUSIR,

Pour avoir accepté d'encadrer ma thèse. Pour ta disponibilité, ta sympathie et tes précieux conseils.

Au Centre Hospitalier de Lens,

A l'ensemble des pharmaciens,

Pour votre accueil et pour la formation que vous m'avez donnée. Pour votre aide dans la réalisation de ma thèse ainsi que ces bons moments passés pendant toute une année.

Aux préparateurs en pharmacie, particulièrement l'équipe de pharmacotechnie,

Pour votre bienveillance et l'aide précieuse que vous m'avez apportée pour ce travail. Pour votre bonne humeur y compris les jours de records de production même si « on était large ».

Au Docteur Nicolas BEAUVAL,

Pour l'aide précieuse que vous avez apportée tout au long de ce projet.

Au Docteur Claire PINCON, maître de conférences,

Pour votre soutien et votre disponibilité tout au long de la réalisation de cette thèse.

A l'équipe de pharmacotechnie du CHU de Lille,

Pour m'avoir formé à la pharmacotechnie et m'avoir communiqué votre passion pour cette discipline.

Table des Matières

TABLE DES MATIÈRES.....	11
INDEX DES FIGURES	14
INDEX DES TABLEAUX.....	15
INDEX DES ANNEXES.....	16
LISTES DES ABRÉVIATIONS.....	17
INTRODUCTION.....	19
PARTIE 1 : NOTIONS GÉNÉRALES.....	20
I- La contamination chimique	20
A- Définition des médicaments dangereux	20
B- Origine de la contamination chimique	20
C- Exposition des travailleurs	21
D- Toxicités aigüe et chronique	22
1- Toxicité aigüe.....	22
2- Toxicité chronique.....	22
E- Suivi de la contamination chimique : recommandations et réglementation.....	22
1- Bonnes pratiques de Préparation.....	23
2- Société Française de Pharmacie Oncologique.....	23
3- Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.....	23
4- International Society of Oncology Pharmacy Practitioners	24
5- National Institute for Occupational Safety and Health	24
6- American Society of Health-system Pharmacists	24
7- Association Paritaire pour la Santé et la Sécurité du Travail du secteur Affaires Sociales.....	25
II- Dispositifs médicaux destinés à la préparation et à l'administration des cytotoxiques	26
A- Recommandations pour le choix des dispositifs médicaux.....	26
B- Dispositifs médicaux d'administration des poches de cytotoxiques	26
1- Dispositifs en Y	27
2- Arbres de chimiothérapies	28

3-	Valves de dilution présentes sur les connecteurs.....	30
C-	Evaluation de la capacité d'un dispositif à réduire la contamination chimique	30
III-	Appel d'offres des dispositifs médicaux de chimiothérapie	32
A-	Déroulement général d'un appel d'offres.....	32
B-	Appel d'offre 2021 GCS PHARMA Haut de France pour les dispositifs médicaux stériles.....	33
1-	Coûts et sécurité d'approvisionnement	33
2-	Caractéristiques techniques	33
3-	Evaluation technique.....	35
IV-	Problématique soulevée et objectif	36
PARTIE 2 : ETUDE COMPARATIVE DE LA CONTAMINATION CHIMIQUE RÉSIDUELLE PRÉSENTE SUR LES SITES D'INJECTION DE DEUX CONNECTEURS DE POCHE AU CENTRE HOSPITALIER DE LENS.		
		37
I-	Etat des lieux au Centre Hospitalier de Lens.....	37
A-	Présentation de l'unité	37
B-	Maîtrise de la contamination chimique	37
C-	DM utilisés en routine pendant la période 2018-2021	38
II-	Matériel et méthode	39
A-	Choix des connecteurs de poche.....	39
B-	Choix de la méthode de dosage et sélection du centre de sous-traitance.....	39
C-	Sélection des molécules recherchées.....	41
D-	Méthode de prélèvement	43
1-	Définition du geste de prélèvement	43
2-	Qualification des préparateurs	44
3-	Réalisation de témoins positifs et négatifs.....	44
E-	Organisation en routine.....	44
1-	Choix du dispositif à tester	44
2-	Réalisation du prélèvement.....	45
3-	Libération, stockage et envoi du prélèvement	45
4-	Recueil des données	45
F-	Rendu des résultats.....	46
G-	Analyses statistiques	46
III-	Résultats	48
A-	Résultats des témoins positifs /négatifs et validation du geste de prélèvement.....	48

B- Résultats généraux	49
C- Résultats par molécule	50
1- 5-fluorouracile	50
2- Doxorubicine	51
3- Cyclophosphamide	52
D- Résultats par préparateurs et manipulateurs	54
1- Préparateurs	54
2- Manipulateurs	55
IV- Discussion	56
V- Limites et perspectives	58
A- Limites	58
B- Perspectives	58
CONCLUSION	60
BIBLIOGRAPHIE	61
ANNEXES	65

Index des figures

Figure 1 : Exemples de situations à risque de contamination chimique selon l'USP 800 (HD : Hazardous Drugs) (10)	21
Figure 2 : Exemple de dispositif en Y : le Duoperf® (Macopharma)	27
Figure 3 : Schéma annoté d'un arbre de chimiothérapie	28
Figure 4 : Schéma du branchement des poches de MAC sur un arbre de chimiothérapie	29
Figure 5 : Flush sur les valves bidirectionnelles (Europharmat 2019 (27))	30
Figure 6 : Connecteur de poche Connect Z® ONCE Lock 2, laboratoire Codan	36
Figure 7 : Connecteur de poche CHD301AL, laboratoire Cair	36

Index des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques techniques des connecteurs courts des différents fournisseurs	34
Tableau 2 : Résultats des essais des connecteurs courts par les PPH du CH Lens. 35	
Tableau 3 : Synthèse des laboratoires réalisant les dosages de cytotoxiques surfaciques	40
Tableau 4 : Extraction du nombre de poches fabriquées par molécule sur 3 mois au CH Lens.....	42
Tableau 5 : Limite de quantification (LOQ) et limite de détection (LOD) des méthodes analytiques pour le 5FU, le cyclophosphamide et la doxorubicine.....	46
Tableau 6 : Rendu des résultats en fonction des limites de quantification et détection	46
Tableau 7 : Résultats des prélèvements des témoins positifs.....	48
Tableau 8 : Résultat du témoin négatif	49
Tableau 9 : Résultats des prélèvements sur site d'injection du Connect Z® et du connecteur CHD301AL toutes molécules confondues (5FU, Cyclophosphamide et Doxorubicine)	49
Tableau 10 : Nombre de poches, somme totale de dose préparée, moyenne et écart type des doses préparées pour le 5FU.....	50
Tableau 11 : Résultats des prélèvements surfaciques réalisés sur les sites d'injection des connecteurs pour les poches de 5FU	50
Tableau 12 : : Nombre de poches, somme totale de dose préparée, moyenne et écart type des doses préparées pour la doxorubicine	51
Tableau 13 : Résultats des prélèvements surfaciques réalisés sur les sites d'injection des connecteurs pour les poches de doxorubicine	52
Tableau 14 : Nombre de poches, somme totale de dose préparée, moyenne et écart type des doses préparées pour le cyclophosphamide	52
Tableau 15 : Résultats des prélèvements surfaciques réalisés sur les sites d'injection des connecteurs pour les poches de cyclophosphamide.....	53
Tableau 16 : Quantité de cyclophosphamide présente sur le site d'injection	53
Tableau 17 : Prélèvements positifs et négatifs par préparateur	54
Tableau 18 : Prélèvements positifs et négatifs par manipulateur ayant effectué le prélèvement.....	55

Index des annexes

Annexe 1 : Fiche technique CONNECT Z Once 2 (Codan).....	65
Annexe 2 : Fiche technique raccord pour préparation et administration de chimiothérapie Cair.....	66
Annexe 3 : Procédure pour la réalisation des prélèvements de surfaces sur les valves d'injection des connecteurs	68
Annexe 4 : Formation et évaluation du personnel à la réalisation des prélèvements surfaciques sur les sites d'injection des connecteurs	72
Annexe 5 : Procédure pour la libération, le stockage et le transport des prélèvements surfaciques.....	73
Annexe 6 : Résultats des prélèvements pour les poches de 5FU	77
Annexe 7 : Résultats des prélèvements pour les poches de doxorubicine	78
Annexe 8 : Résultats des prélèvements pour les poches de cyclophosphamide.....	79

Listes des abréviations

5FU : 5-Fluorouracile

ABS : Acrylonitrile Butadiène Styène

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

ASHP : American Society of Health-system Pharmacists

ASSTSAS : Association Paritaire pour la Santé et la Sécurité du Travail du secteur Affaires Sociales

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

CBP : Centre de Biologie Pathologie

CHL : Centre Hospitalier de Lens

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIRC : Centre International de Recherche contre le Cancer

DCI : Dénomination commune internationale

DEHP : Di(2-ethylhexyl) phtalate

DM : Dispositif médical

EPI : Equipements de protection individuelle

EVA : Ethylène-Acétate de Vinyle

GCS : Groupement de Coopération Sanitaire

ISOPP : International Society of Oncology Pharmacy Practitioners

LOD : Limit of Detection (Limite de détection)

LOQ : Limit of Quantification (Limite de quantification)

MABS : Méthylmétacrylate acrylonitrile butadiène styrène

MAC : Médicaments Anti-Cancéreux

NIOSH : National Institute of Occupational Safety and Health

PC : Polycarbonate

PE : Polyéthylène

PPH : Préparateur en Pharmacie Hospitalière

PU : Polyuréthane

PVC : polychlorure de vinyle

SAN : Styrène Acryl-Nitrile

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

Si : Silicone

TOTM : tri-octyl trimellitate

UCPC : Unité centralisée de préparation des cytotoxiques

USP : United States Pharmacopeia

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

Introduction

En France, le nombre de patients pris en charge dans le cadre d'une pathologie cancéreuse connaît une augmentation continue et par conséquent le nombre de patients bénéficiant d'une chimiothérapie anticancéreuse ne cesse également d'augmenter (1). En parallèle de ce constat, les connaissances sur les risques associés à la manipulation des médicaments anticancéreux (MAC) s'améliorent depuis une première prise de conscience de leur dangerosité par Flack *et al* en 1979 (2). Dans ce contexte, une alerte a été lancée par le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) en 2004, fournissant des recommandations sur les mesures de protection qui devraient être prises pour les travailleurs qui manipulent les MAC, afin de minimiser les risques d'exposition professionnelle. En plus de la centralisation des préparations dans des unités de production spécifiques, ces recommandations comprennent le bionettoyage des zones de préparations, la surveillance médicale du personnel, l'utilisation d'équipements de protection individuels et collectifs et de dispositifs médicaux de préparation et administration des cytotoxiques (3). Malgré ces consignes de sécurité, des études réalisées au cours de ces dernières années révèlent parfois une contamination sur des surfaces et/ou les mains des employés de l'hôpital que ce soit le personnel pharmaceutique ou le personnel soignant avec un risque pour leur santé (4–7). Le choix des dispositifs médicaux (DM) utilisés pour la préparation et l'administration des MAC lors d'un changement de marché peut donc apparaître comme crucial pour limiter la contamination chimique.

Dans un premier temps, nous aborderons les notions générales liées à la contamination chimique et à la manipulation des MAC. Puis, nous évoquerons les DM dédiés à la préparation et à l'administration des chimiothérapies. Enfin, nous détaillerons les procédures d'appels d'offres des DM de chimiothérapies.

Dans un second temps nous présenterons une étude effectuée au sein du centre hospitalier de Lens visant à rechercher la contamination chimique présente sur le site d'injection de deux connecteurs de poches proposés dans le cadre d'un changement de marché.

Partie 1 : Notions générales

I- La contamination chimique

A- Définition des médicaments dangereux

Dès 1990, l'American Society of Health-system Pharmacists (ASHP) a défini les médicaments dangereux comme étant des produits ayant au moins une des caractéristiques suivantes :

- Génotoxicité : capacité d'une substance à altérer le génome
- Carcinogénicité : capacité d'une substance à induire ou favoriser l'apparition de cancer
- Tératogénicité (ou entraînant des troubles de la fertilité) : capacité d'une substance à provoquer des malformations congénitales chez les enfants exposés in utero
- Manifestation d'une toxicité à faible dose chez l'animal (ou en clinique)

La NIOSH ajoute à ces caractéristiques une structure ou un profil de toxicité présentant des similitudes avec les molécules ayant été classées comme dangereuses selon les critères précédemment cités (8).

En 2004 puis en 2016, la NIOSH a publié une liste des cytotoxiques et médicaments dangereux pour la santé dans les milieux de soins. Bien que les avantages thérapeutiques potentiels de ces médicaments l'emportent sur les risques d'effets secondaires pour les patients malades, les travailleurs risquent ces mêmes effets secondaires sans bénéfice thérapeutique par exposition à ces médicaments présents dans l'environnement de travail (3).

B- Origine de la contamination chimique

La contamination chimique est une problématique à toutes les étapes de la prise en charge thérapeutique du patient : de la préparation (pharmacie) à l'administration (services de soins et domicile) et la gestion des déchets (4,5,9). L'identification des principales sources de contamination chimique est donc primordiale afin de prendre les mesures adaptées afin de protéger le personnel et l'environnement.

Plusieurs sources de contamination chimiques sont identifiées : à la pharmacie lors de la préparation des poches de MAC, à l'extérieur des isolateurs mais également dans les services de soins. La United States Pharmacopeia (USP), dont le chapitre 800 est consacré à la manipulation des médicaments dangereux, a réalisé un tableau

présentant différentes situations à risque de contamination tout au long du circuit de la réception à l'administration, en prenant en compte le transport et la gestion des excréta et des déchets. (Figure 1) (10).

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

Figure 1 : Exemples de situations à risque de contamination chimique selon l'USP 800 (HD : Hazardous Drugs) (10)

Parmi les situations à risque ciblées, on retrouve la dilution et le branchement des poches de MAC.

Des études ont également montré que l'extérieur des flacons de MAC, ainsi que les emballages primaires de ceux-ci sont régulièrement contaminés (11). Cette contamination de l'environnement de travail peut subsister malgré les nettoyages rigoureux qui sont effectués (12,13).

C- Exposition des travailleurs

La présence de traces de médicaments dangereux dans le sang et les urines du personnel de pharmacie ou des infirmiers a ainsi été mis en évidence, traduisant une contamination systémique du personnel (14,15). Plusieurs voies d'expositions ont été identifiées : la pénétration dans l'organisme peut se faire par absorption cutanée, par inhalation de certains produits ayant un caractère volatil, par ingestion en portant les mains ou les objets contaminés à la bouche, ou encore par injection accidentelle (16–18).

L'absorption cutanée est la principale voie de pénétration connue : elle se ferait par contact direct avec le MAC ou indirectement par contact avec des surfaces ou des objets contaminés ou des excréta de patients (16,17,19).

D- Toxicités aigüe et chronique

1- Toxicité aigüe

Les divers effets toxiques aigus ont été identifiés chez les patients bénéficiant d'une chimiothérapie anticancéreuse et parfois chez le personnel médical manipulant les MAC. Cette toxicité se manifeste par des effets indésirables apparaissant immédiatement lors d'un contact avec de faibles doses de ces médicaments. Le contact direct ou l'exposition à des aérosols peut, par exemple, causer des dermatites, des irritations des conjonctives, de la gorge et des muqueuses respiratoires, ainsi que des symptômes généraux par résorption cutanée ou respiratoire, en particulier des céphalées, des nausées et des diarrhées (17).

2- Toxicité chronique

Les effets d'une exposition répétée peuvent être rencontrés chez les travailleurs exposés quotidiennement dans le cadre de leur activité professionnelle. Ils se manifestent par une atteinte des cellules à division rapide, en particulier des cellules de la moelle osseuse et des cellules de la muqueuse gastro-intestinale. L'atteinte des cellules des gonades se traduisant par des troubles de la fertilité a été fréquemment rapportée.

Plusieurs études ont mis en évidence chez le personnel hospitalier un effet potentiellement cancérigène de ces agents, c'est-à-dire la capacité de favoriser ou d'induire l'apparition d'une tumeur maligne, et un pouvoir mutagène, susceptible d'induire des défauts génétiques héréditaires (16). Santé Publique France estime la part des cancers attribuée à des expositions professionnelles entre 4,5 et 8 % (20). Selon les travaux réalisés par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), elle représenterait 4 % des cancers chez les hommes et 0,5 % chez les femmes, mais ce chiffre englobe tout type de profession et tout type d'agent cancérigène (21).

E- Suivi de la contamination chimique : recommandations et réglementation

En 2004, suite à une alerte lancée par la NIOSH, la prévention du risque chimique devient un enjeu important pour les établissements de santé au niveau international (3). Ainsi plusieurs sociétés savantes et institutions nationales et internationales ont émis des recommandations quant à la maîtrise du risque chimique lié aux MAC.

1- Bonnes pratiques de Préparation

Les bonnes pratiques de préparations (BPP) parues en 2007, et toujours en vigueur à ce jour, consacrent un chapitre à la préparation des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement. Elles indiquent que « *La méthode de préparation est maîtrisée, validée pour limiter les risques de contamination des locaux de préparation. Cette validation peut s'appuyer notamment sur des contrôles d'environnement adaptés* ». Elles recommandent également, dans la mesure du possible, que les préparations contenant des substances dangereuses soient présentées prêtes à l'emploi, c'est-à-dire que le DM d'administration soit connecté et purgé avec le solvant de dilution, afin que le personnel infirmier puisse effectuer l'administration davantage sécurisée. Cependant, les BPP ne fournissent pas de recommandations en termes de suivi de la contamination chimique dans les zones de préparations ni pour le personnel (22).

L'édition 2019, disponible en enquête publique, n'établit pas non plus de recommandations concernant le suivi de la contamination chimique (23).

2- Société Française de Pharmacie Oncologique

La société française de pharmacie oncologique (SFPO) a émis des recommandations pour l'adaptation des ressources liées à la pharmacie oncologique. Dans la deuxième version de ces recommandations, mise à jour de 2019, un paragraphe est consacré à la contamination chimique. Ces recommandations considèrent qu'elle constitue un indicateur dans le cadre du suivi des locaux et équipements.

La recommandation 25 mentionne qu'il « *est souhaitable de mettre en place un suivi longitudinal des contaminations chimiques de surface, de préférence annuel, sur les mêmes points et la ou les même(s) molécule(s) traceuse(s). Les prélèvements seront réalisés à minima dans les locaux et les équipements (y compris de contrôle)* » (24).

3- Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

Dans un rapport de 2021 relatif aux travaux exposants aux cytotoxiques l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) recommande, conformément aux dispositions du Code du travail, de réaliser au moins annuellement une évaluation du risque de cancérogénicité pour les différents personnels impliqués afin de mettre en œuvre les moyens de prévention et de

protection adéquats et de sensibiliser régulièrement au risque cancérigène le personnel en contact avec ces substances.

L'ANSES recommande également de mettre en place un suivi des expositions des professionnels par la réalisation d'une surveillance biologique ou une surveillance environnementale de l'exposition via des mesures de contamination surfacique et/ou atmosphériques.

Ce rapport précise l'existence de réglementations, procédures, guides et protocoles encadrant la manipulation de ces MAC au niveau des établissements et recommande leur mutualisation en vue de l'élaboration d'un guide de bonnes pratiques national ou européen permettant de synthétiser les mesures de prévention à mettre en œuvre pour les différents types de professionnels potentiellement exposés aux MAC (25).

4- International Society of Oncology Pharmacy Practitioners

L'International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP) a publié en 2007 un guide intitulé « *Standards of Practice Safe Handling of Cytotoxics* » dans le but d'harmoniser les pratiques de préparation des médicaments dangereux dans les pharmacies. Ce guide a bénéficié d'une mise en jour en 2022. Il regroupe à présent 29 sections dans lesquelles les recommandations à appliquer tout au long du circuit du médicament sont décrites. La section 10 s'intéresse plus particulièrement au suivi de la contamination chimique et recommande un suivi annuel au minimum de la contamination chimique de surface et un contrôle à un mois en cas de changement majeur dans la zone de préparation (changement de pratiques, nouveaux équipements, nouveaux matériels...) (19).

5- National Institute for Occupational Safety and Health

En 2004, la NIOSH a émis une alerte afin de prévenir la contamination chimique aux médicaments antinéoplasiques et autres médicaments dangereux. Cette alerte concerne notamment la surveillance de l'environnement, le bionettoyage, les DM, l'utilisation d'équipements de protection individuelle (EPI) et le suivi médical des travailleurs. Cependant elle ne fournit pas de recommandation pour le suivi de la contamination chimique (3).

6- American Society of Health-system Pharmacists

L'ASHP a publié des recommandations pour la manipulation des médicaments dangereux dès 1983. La dernière mise à jour en date de 2018 regroupe des recommandations concernant l'ensemble du circuit des médicaments dangereux.

Elles recommandent un suivi de la contamination de surface en routine, dans un premier temps pour définir un niveau de contamination puis pour déterminer l'efficacité des mesures de réduction de la contamination appliquées. L'ASHP précise cependant qu'en absence de seuil de contamination défini par les agences réglementaires et sociétés savantes, le niveau de contamination doit être au taux le plus bas possible par mesure de précaution (16).

7- Association Paritaire pour la Santé et la Sécurité du Travail du secteur Affaires Sociales

En 1995, l'Association Paritaire pour la Santé et la Sécurité du Travail du secteur Affaires Sociales (ASSTSAS) a publié un guide de prévention pour la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux. La dernière version du guide parue en 2021 émet des recommandations en termes de mesure de prévention à appliquer dans le cadre de la manipulation des médicaments dangereux. Une des mesures concerne la surveillance de la contamination. Ainsi elle recommande une surveillance environnementale notamment sur les surfaces de façon périodique (au moins annuellement) lors de changements importants ou pour l'évaluation des pratiques et méthodes.

L'ASSTSAS mentionne également que le seuil d'exposition sécuritaire aux médicaments dangereux, basé sur l'absence d'effet sur la santé, étant inconnu le principe de précaution doit s'appliquer pour rechercher le degré le plus faible d'exposition en réduisant au minimum la contamination de l'environnement de travail. Elle ne recommande aucun suivi biologique pour les travailleurs, l'état actuel des connaissances ne permettant pas de conclure entre les valeurs mesurées et le risque réel pour la santé (26).

Suite à ces différentes recommandations émises et les BPP exigeant de fournir les poches de MAC avec un DM d'administration connecté et purgé par solvant neutre, des DM dédiés à l'administration des MAC doivent être employés.

II- Dispositifs médicaux destinés à la préparation et à l'administration des cytotoxiques

A- Recommandations pour le choix des dispositifs médicaux

Les DM nécessaires à la préparation et l'administration des MAC injectables doivent répondre à un double impératif : d'une part un impératif de stérilité, comme c'est le cas pour toute préparation injectable, et d'autre part un impératif de protection du personnel contre le risque de contamination. De ces impératifs découlent des critères qui ont été objectivés par le groupe de travail GERPAC-EUROPHARMAT dans un guide de recommandations de dispositifs médicaux pour la préparation et l'administration des médicaments à risque pour le personnel et l'environnement (16).

Ce guide s'intéresse aussi bien aux DM d'accès au conditionnement primaire de la spécialité, qu'aux DM d'accès au conditionnement primaire de la préparation ou encore aux systèmes d'administration des médicaments dangereux par voie parentérale. De nombreuses notions générales sont abordées, comme le conditionnement, les compatibilités physico-chimiques, le respect de l'asepsie. La notion de maîtrise de contamination chimique est citée à plusieurs reprises. L'accent est également porté sur la protection du personnel dédié à l'administration des MAC. Comme mentionné au paragraphe 2.5 : « *Les dispositifs médicaux utilisés doivent permettre une présentation de la préparation délivrée à l'infirmière qui limite tout contact avec le médicament à risque toxique lors de la connexion et de la déconnexion* ».

Dans la suite de ce travail, nous présenterons les DM qui composent la ligne d'administration parentérale et qui permettent une sécurisation de l'étape de connexion du produit fini. Nous évoquerons également les valves de dilution présentes sur les DM et destinées à la préparation des MAC.

B- Dispositifs médicaux d'administration des poches de cytotoxiques

Les DM d'administration des cytotoxiques sont multiples selon les molécules, les protocoles et le conditionnement final (poche, seringue, diffuseur etc.) des MAC. Dans cette partie nous nous intéresserons aux DM permettant l'administration des cytotoxiques préparés en poche. Les perfuseurs et systèmes de régulation du débit ne seront pas abordés.

1- Dispositifs en Y

Les systèmes en Y, encore appelés dispositifs bi-branches, permettent de sécuriser l'administration des MAC en connectant, lors de la préparation, sur un même DM une poche de chimiothérapie et une poche de rinçage permettant ainsi la purge et le rinçage du perfuseur. Ces DM permettent l'administration d'un seul MAC.

Ils peuvent être disponibles en version opaque pour les produits sensibles à la lumière, peuvent disposer d'une valve de dilution bidirectionnelle ou encore de la présence d'un filtre 0,2 µm (Figure 2).

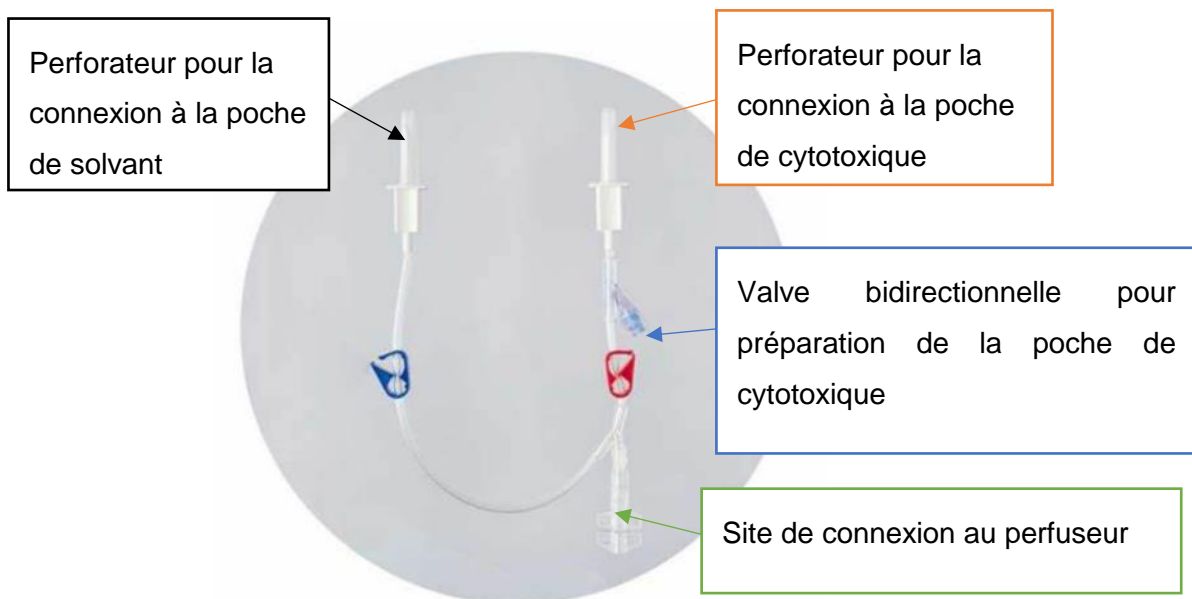


Figure 2 : Exemple de dispositif en Y : le Duoperf® (Macopharma)

Parmi les représentants de cette catégorie de perfuseur en Y on peut citer le Pchimx® (Doran) et le Duoperf® (Macopharma).

a. Avantages à l'utilisation des dispositifs bi branches :

Les dispositifs bi-branches permettent une administration complète et sécurisée de la dose préparée. Les risques d'incompatibilité solvant de dilution/solvant de rinçage sont évités, puisqu'à chaque produit administré correspond une poche de rinçage. Enfin ces DM permettent une sécurisation des gestes infirmiers vis-à-vis du risque chimique lors de la connexion de la poche car le site de connexion au perfuseur est purgé avec du solvant neutre. Après administration et rinçage, l'infirmier déconnecte le système complet sans avoir à manipuler la poche de MAC.

b. Inconvénient à l'utilisation des dispositifs bi branches

Un inconvénient notable est le surcoût engendré, puisque pour chaque poche de cytotoxique, un dispositif et une poche de rinçage sont nécessaires.

2- Arbres de chimiothérapies

Les dispositifs multivoies communément appelés « arbres de chimiothérapies » sont des systèmes multi-accès sur lesquels viennent se relier les poches de MAC connectées à une petite tubulure ou connecteur. Ces systèmes rendent possible l'administration de plusieurs poches avec un seul perfuseur. Ils permettent de réaliser un rinçage après chaque administration de MAC depuis une poche unique de solvant et ainsi de garantir l'administration complète des médicaments tout en sécurisant la manipulation.

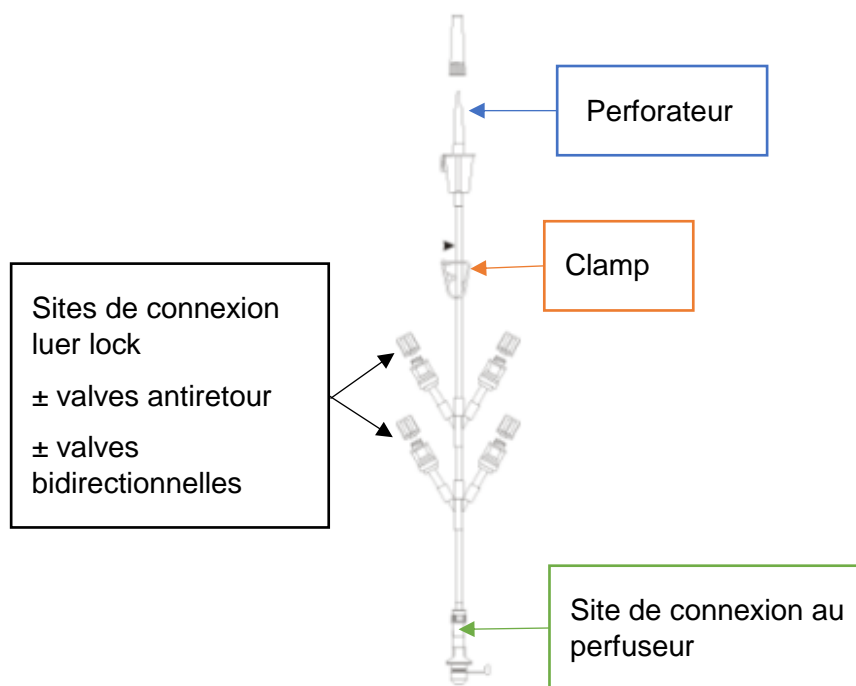


Figure 3 : Schéma annoté d'un arbre de chimiothérapie

Les poches de MAC sont préparées avec un connecteur purgé de solvant neutre. Les connecteurs sont branchés aux arbres par les infirmiers dans le service et les poches sont administrées successivement grâce aux systèmes de clamps présents sur les tubulures des connecteurs.

A la fin de l'administration, l'ensemble arbre-connecteurs-poches est éliminé. Selon les références, il est possible de connecter 1 à 6 poches de cytotoxiques (Figure 3 et Figure 4).

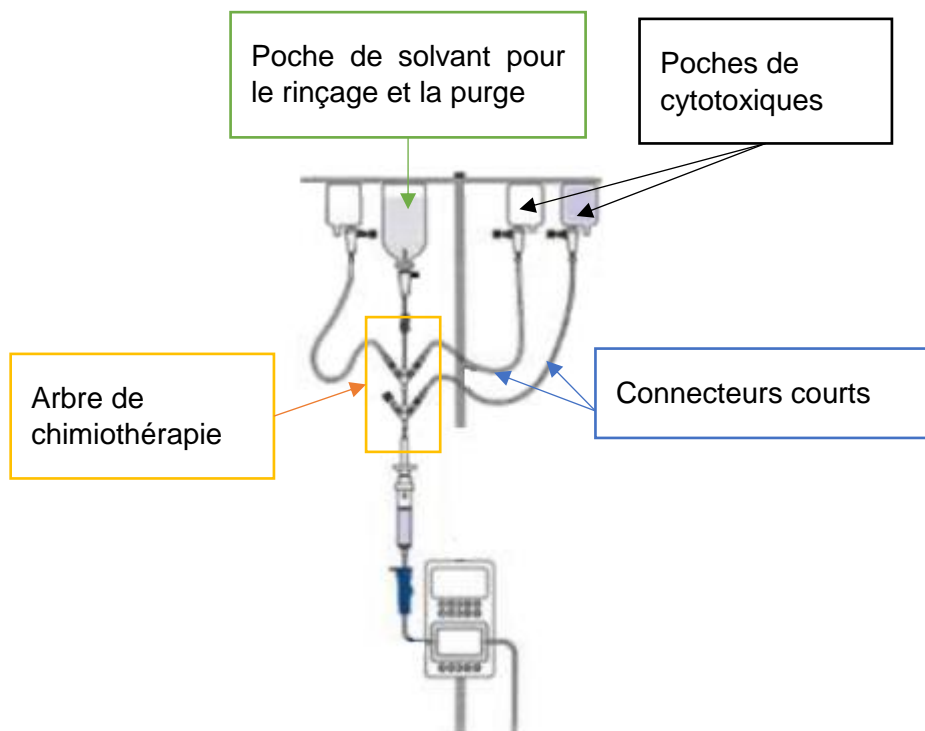


Figure 4 : Schéma du branchement des poches de MAC sur un arbre de chimiothérapie

Le connecteur court également nommé prolongateur de poche permet la préparation de la poche s'il est équipé d'une valve bidirectionnelle. Cette valve est réservée à la préparation du MAC, et ne doit jamais être utilisée dans le service de soins. Selon les références et les besoins, le connecteur peut être opaque, muni d'une valve anti-retour, d'un filtre 0,2 μ m et/ou d'un système de verrouillage empêchant la déconnexion une fois le connecteur branché à l'arbre.

a. Avantages à l'utilisation des dispositifs multivoies

L'utilisation des systèmes multivoies permet donc de n'avoir qu'un seul montage. Un seul perfuseur permet d'administrer jusqu'à 6 poches de MAC, ce qui constitue également un avantage en terme économique. La fabrication avec un connecteur court permet un gain de temps pour la préparation des poches grâce à une purge plus rapide par rapport à une préparation avec un perfuseur. Enfin, le système de rinçage via la poche de solvant neutre permet de ne pas débrancher les poches de MAC sécurisant ainsi les manipulations pour le personnel infirmier.

b. Inconvénients à l'utilisation des dispositifs multivoies

Ce système présente néanmoins plusieurs limites. Il rend plus complexe le choix du solvant de rinçage qui doit être compatible avec tous les MAC présent sur l'arbre. Il s'agit d'un système de branchement plus complexe pour les infirmiers, augmentant le

temps de préparation et nécessitant une manipulation fréquente des clamps. De plus l'utilisation de ce système peut être plus coûteux qu'un simple perfuseur dans les cas où un faible nombre de poches doit être administré.

3- Valves de dilution présentes sur les connecteurs

Les valves de dilution présentes sur le connecteur court ou sur le site d'injection des dispositifs en Y sont bidirectionnelles, permettant le prélèvement de solvant de la poche lorsque que cela est nécessaire et l'injection du MAC. Elles doivent empêcher tout écoulement de liquide lors des phases de connexion et de déconnexion.

Les valves peuvent être à flush négatif, neutre ou positif. Le flush se définit comme le mouvement de liquide dans la valve au retrait de la seringue. Ainsi une valve à flush négatif crée un mouvement de liquide vers le site d'injection (Figure 5).

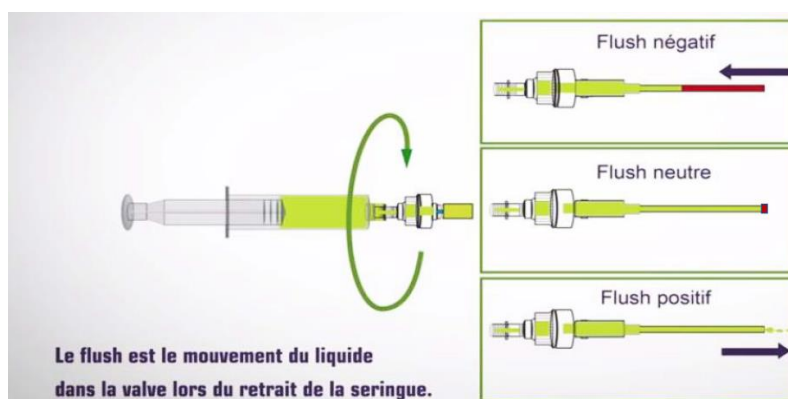


Figure 5 : Flush sur les valves bidirectionnelles (Europharmat 2019 (27))

Selon les fournisseurs les valves peuvent être munies d'un obturateur, muni d'un pas de vis de type Luer Lock, permettant de fermer une voie d'abord de façon étanche et qui est apposé sur différents DM de perfusion ou injection.

C- Evaluation de la capacité d'un dispositif à réduire la contamination chimique

Plusieurs techniques peuvent être employées afin de former le personnel à la manipulation des médicaments dangereux et d'évaluer l'efficacité d'un DM à réduire les fuites de produits :

- Utilisation d'agent radioactif tel que le ^{99m}Tc . Cette technique consiste en la simulation de la préparation d'un MAC en utilisant un marqueur radioactif. A l'issue de la préparation, les traces de radioactivité sont recherchées sur les gants des préparateurs. En raison de la nécessité de

manipuler une source de radioactivité cette technique est difficilement utilisable en routine (28).

- Utilisation de marqueurs fluorescents tels que la quinine et la fluorescéine. Il s'agit ici de préparer des poches contenant un marqueur fluorescent révélé sous un éclairage adéquat (29).
- Détection et quantification des médicaments dangereux par prélèvements surfaciques des zones potentiellement contaminées. Cette méthode est le plus souvent utilisée pour rechercher une contamination environnementale dans les zones de production et administration des MAC. Elle peut être employée pour évaluer la contamination chimique surfacique à la suite d'un changement de pratique (4,6,30).

III- Appel d'offres des dispositifs médicaux de chimiothérapie

Conformément à l'article L2113-2 du Code de la commande publique, une grande partie des achats en médicaments et DM pour le Centre Hospitalier de Lens (CHL) passe par la centrale d'achat Groupement de Coopération Sanitaire (GCS) PHARMA Hauts-de-France (31). Cette centralisation présente plusieurs avantages (32) :

- Bénéficier d'un cadre réglementaire plus souple et de contraintes administratives plus simples
- Regrouper les besoins de plusieurs établissements afin d'obtenir une meilleure offre en réponse
- Diminuer les charges administratives liées à la réalisation de la consultation
- Diminuer les charges liées à la rédaction des marchés, à l'envoi au contrôle des tutelles et à leur notification

A- Déroulement général d'un appel d'offres

L'appel d'offres est la procédure par laquelle l'acheteur, aussi nommé « *pouvoir d'adjudicateur* », choisit l'offre économiquement la plus avantageuse, sans négociation, sur la base de critères objectifs préalablement portés à la connaissance des candidats (31).

Les principales étapes d'un appel d'offre sont :

- Définition du besoin et allotissement
- Recensement des besoins
- Élaboration du dossier de consultation
- Publication aux journaux officiels
- Téléchargement du dossier par les candidats
- Transmission des offres par les fournisseurs
- Ouverture des plis
- Enregistrement des offres et analyse de recevabilité
- Analyse des offres
- Classement des offres par le coordinateur
- Notification d'attribution du marché

Au cours de l'analyse des offres, selon le guide d'approvisionnement des médicaments, dispositifs médicaux stériles et autres produits du domaine pharmaceutiques, l'acheteur doit utiliser une pluralité de critères fixés dans l'avis d'appel public à la concurrence et le règlement de la consultation. Ces critères sont

essentiellement en lien avec les aspects techniques, les coûts d'utilisation, l'assistance technique, les délais de livraison, la sécurité d'approvisionnement et le prix des prestations.

La valeur technique de l'offre doit être appréciée en exploitant les documents, informations et références transmis par le candidat, ou en demandant qu'une démonstration et/ou des essais soient effectués. Dans ce cadre il peut être prévu la remise de produits pour essais par les utilisateurs (32).

B- Appel d'offre 2021 GCS PHARMA Haut de France pour les dispositifs médicaux stériles

Le CHL est adhérent du groupement d'achat GCS Pharma Hauts-de-France pour une partie de ses DM stériles. En 2020, un nouvel appel d'offre a été lancé pour le renouvellement de certaines gammes pour la période 2021 à 2023 reconductible. Cette procédure se décomposait en 1261 lots. Dans le cadre de ce travail, nous nous intéressons uniquement au lot n°297 : « Système d'administration pour chimiothérapie par perfusion » et, plus particulièrement, au sous lot correspondant aux connecteurs courts ou prolongateurs pour la dilution et l'administration de médicaments. Quatre fournisseurs ont répondu à l'appel d'offre pour ce sous lot : Cair, Codan, ICU médical et Vygon.

L'analyse des offres réalisée est décrite dans la partie qui suit.

1- Coûts et sécurité d'approvisionnement

Les fournisseurs ont été évalués sur les critères de coûts et de sécurité d'approvisionnement par le coordonnateur du groupement d'achat. Le laboratoire Cair était celui ayant proposé l'offre la plus attractive.

2- Caractéristiques techniques

Le Tableau 1 résume les caractéristiques techniques des connecteurs courts proposés par les différents fournisseurs.

Dénomination (Fournisseurs)	Connect Z Once Lock 2 (Codan)	Raccord de préparation de chimiothérapie (Cair) réf : CHD301AL	PUR Set Lineare Y-Clave®, BCV, Luer Lock (ICU)	QuimoConnect (Vygon)
Matériaux :	ABS	ABS	Non renseigné	ABS
• Perforateur	ABS- PC -Si	PC – Si	ABS-VALOX™-Si	PC/Ac.in/Polyisoprène

Dénomination (Fournisseurs)	Connect Z Once Lock 2 (Codan)	Raccord de préparation de chimiothérapie (Cair) réf : CHD301AL	PUR Set Lineare Y-Clave®, BCV, Luer Lock (ICU)	QuimoConnect (Vygon)
<ul style="list-style-type: none"> • Site d'injection • Tubulure • Raccord perfuseur 	PVC TOTM PE	PVC anti-UV ABS	PU ABS-Si	PVC-EVA-PE MABS / SAN / Si
Perforateur	Monocanal	Bicanal	Non renseigné	Non renseigné
Site d'injection	Système on/off, Valve bidirectionnelle à 90° à flush négatif	Valve bidirectionnelle à 90°	Système Y-Clave sans aiguille	Système Qimo femelle, sans aiguille
Présence d'un bouchon obturateur	Oui : évite de réactiver le système on/off + évite une décontamination mécanique	Non	Non	Non
Clamp	Escargot	Escargot	Escargot	Escargot
Volume mort (sans filtre)	3,3 ml	1,44 ml	2,7 ml	1,93 ml
Raccord distal	Embout Luer mâle Filtre hydrophobe antibactérien Non déconnectable	Embout Luer mâle Filtre hydrophobe	Embout Luer mâle avec filtre	Valve anti- retour Filtre
Existence d'une référence opaque	Oui	Oui uniquement	Oui	Non
Existence référence avec filtre 0,2 µm	Oui	Oui	Oui	Oui
Référence sans DEHP	Oui	Oui	Oui	Oui
Conditionnement	Unitaire ou emballage multiple (par dix)	Unitaire ou emballage multiple (par vingt)	Unitaire ou emballage multiple (Non renseigné)	Unitaire ou emballage multiple (par dix)
Etude contamination chimique	Pas de données	Pas de données	Pas de données	Pas de données

Tableau 1 : Caractéristiques techniques des connecteurs courts des différents fournisseurs

Légende : ABS : acrylonitrile butadiène styrène – Ac.in : Acier inoxydable - DEHP : Di(2-ethylhexyl) phtalate - EVA : éthylène-acétate de vinyle - MABS : Méthylmétacrylate acrylonitrile butadiène styrène - PC : Polycarbonate - PE : Polyéthylène - PU : Polyuréthane- PVC : polychlorure de vinyle - SAN : Styrène Acryl-Nitrile- Si : Silicone - TOTM : tri-octyl trimellitate

3- Evaluation technique

Le CHL a été établissement testeur pour le sous-lot correspondant aux connecteurs courts pour la dilution et l'administration de médicaments. En termes de prix et de note fournisseur seul Cair proposait une offre plus intéressante que Codan (fournisseur au marché jusque 2021) dont l'offre répondait parfaitement aux besoins des utilisateurs. Les tests n'ont donc été effectués que sur ces 2 références.

Les critères d'évaluation ont été définis par les préparateurs en pharmacie hospitalière (PPH) :

- Qualité du site d'injection : ergonomie, présence de liquide au retrait de la seringue, estimation du risque de contamination chimique
- Clamp : force à exercer pour clamber correctement le connecteur
- Réalisation de la purge : durée et facilité de purge
- Conditionnement : encombrement engendré dans la zone de travail

L'échelle d'évaluation était définie par 4 lettres allant de A à D. A étant la lettre qui évaluait le critère le plus favorablement et D le plus défavorablement. Les résultats sont présentés dans le Tableau 2.

Fournisseur	Dénomination	Site d'injection	Clamp	Purge	Conditionnement
Codan	Connect Z [®] ONCE 2 Ambré	A	B	C	A
Cair	Raccord ambré pour préparation et administration	D	C	B	D

Tableau 2 : Résultats des essais des connecteurs courts par les PPH du CH Lens.

Notamment, pour l'évaluation de la qualité du site d'injection, le connecteur Cair a reçu la note minimale du fait de la présence d'une valve bidirectionnelle fournie sans obturateur laissant présager d'un risque plus élevé de contamination chimique, et générant un sentiment d'insécurité dans l'équipe (Figure 6 et Figure 7).

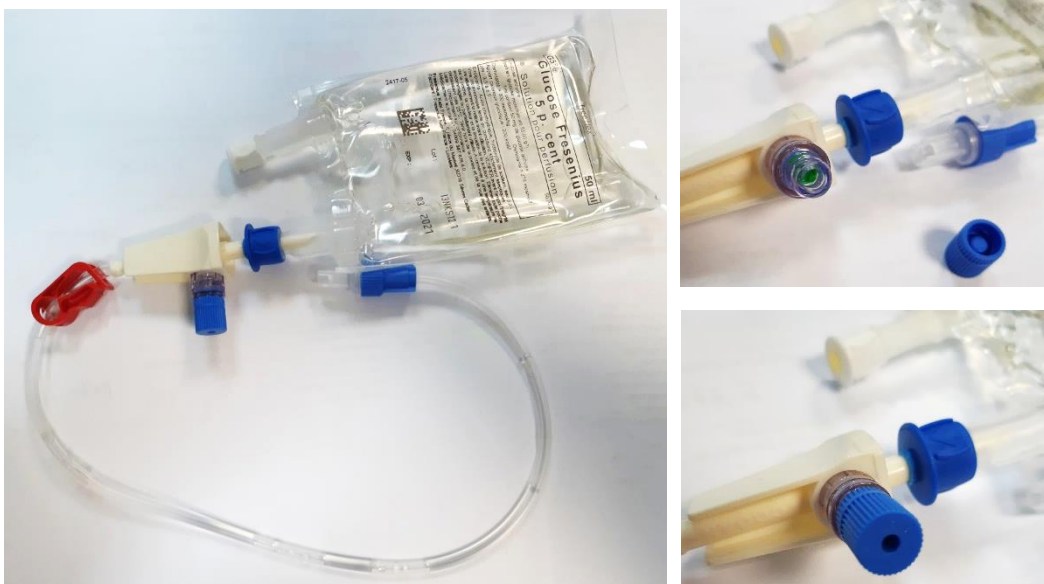


Figure 6 : Connecteur de poche Connect Z® ONCE Lock 2, laboratoire Codan

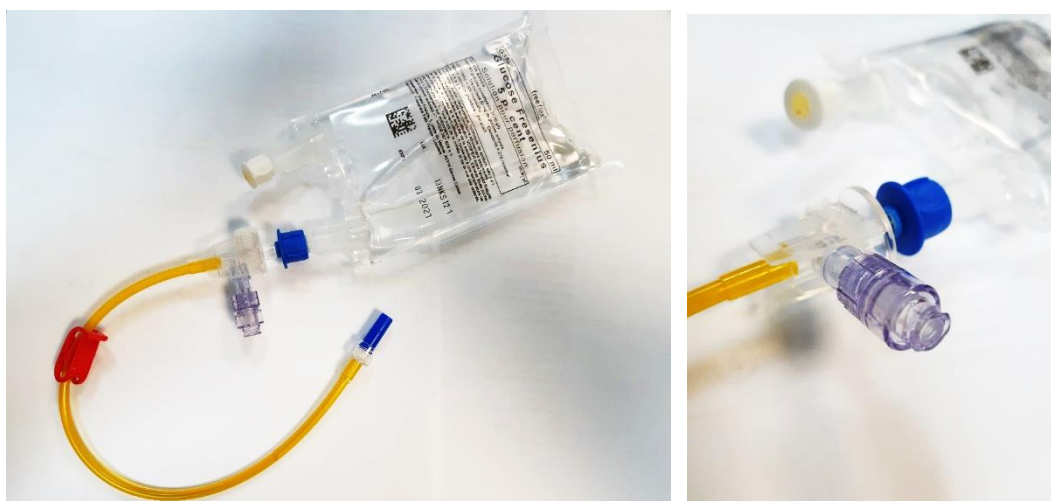


Figure 7 : Connecteur de poche CHD301AL, laboratoire Cair

IV- Problématique soulevée et objectif

Le risque de contamination chimique étant un risque non négligeable pour la protection du personnel, il a été décidé de mettre en place une étude au sein du CHL pour comparer la quantité résiduelle de cytotoxique sur les sites d'injection des connecteurs de chacun des deux fournisseurs afin de pouvoir évaluer objectivement le critère « site d'injection » des deux DM.

Partie 2 : Etude comparative de la contamination chimique résiduelle présente sur les sites d'injection de deux connecteurs de poche au Centre Hospitalier de Lens.

I- Etat des lieux au Centre Hospitalier de Lens

A- Présentation de l'unité

L'Unité Centralisée de Préparation des Chimiothérapies (UCPC) du CHL, ouverte en 2008, est composée d'une Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) de classe C avec deux isolateurs bipostes (JCE® et Eurobio®). Un isolateur est dédié à la préparation des MAC, le second est réservé aux anticorps monoclonaux. Environ 14 500 préparations y sont réalisées chaque année, 3 PPH et un pharmacien assurent la production quotidienne.

Le pharmacien valide les prescriptions sur le logiciel CHIMIO® (Computer Engineering, Paris, France) puis édite les fiches de fabrication qu'il transmet aux PPH présents en ZAC. Dans la ZAC, 2 PPH sont affectés à la préparation et le troisième PPH fait office d'aide manipulateur et effectue le double contrôle *per* préparation, il assure également l'étiquetage et l'emballage des poches en sortie d'isolateur. Les poches sont sorties de la ZAC par un sas, sont contrôlées et dispensées par le pharmacien puis transportées par coursier dans les services.

B- Maîtrise de la contamination chimique

Les risques liés à la contamination chimique sont pris en compte via la mise en place d'actions préventives telles que la formation et la qualification régulière du personnel, des procédures de bionettoyage, d'habillage et la mise à disposition de matériel sécurisé. Des audits réguliers évaluent la connaissance du personnel sur la conduite à tenir en cas de fuite de poche et le bon usage du kit mis à disposition.

Une surveillance médicale est également mise en place pour l'ensemble du personnel, avec des bilans sanguins réguliers. Des prélèvements de surface sont effectués dans l'unité de production ainsi que dans les services de soins de façon annuelle, en lien avec la médecine du travail. Une collaboration avec un toxicologue est en cours notamment pour étoffer la liste des molécules recherchées, et la fréquence des prélèvements.

C- DM utilisés en routine pendant la période 2018-2021

Le système d'administration des MAC utilisé au CHL est celui des DM multivoies (2 voies et 4 voies). Les références utilisées dans le cadre du marché 2018-2021 étaient les arbres 2 voies (référence 76.3662) et arbres 4 voies (référence 76.3603) du laboratoire Codan.

Le connecteur court référencé au sein de l'établissement et associé à ce système d'administration était celui du laboratoire Codan. Il existait en réalité 2 références selon que le connecteur court était doté d'un filtre (Référence 76.4316 pour les DM sans filtre et 76.4317 avec filtre). Ces 2 types de connecteurs sont montés et purgés avec du solvant neutre directement à l'UCPC afin d'éviter à l'infirmier tout contact avec le médicament dangereux.

II- Matériel et méthode

A- Choix des connecteurs de poche

Les raisons ayant conduit au choix des deux fournisseurs Codan et Cair ont été évoquées précédemment.

Les références choisies étaient :

- Le connecteur Connect Z® ONCE 2 (Référence 76.4315) de Codan (Annexe 1)
- Le raccord ambré pour préparation et administration de chimiothérapie Luer Lock mâle (Référence CHD301AL) de Cair (Annexe 2)

Les références avec filtre 0,22µm ont été exclues pour les 2 fournisseurs, en raison du faible nombre de DM avec filtre fournis par Cair. Il est à noter que les connecteurs CHD301AL de Cair sont compatibles avec les arbres de chimiothérapie Codan référencés au CHL, ce qui a permis de réaliser l'étude sans modifier les habitudes des utilisateurs.

B- Choix de la méthode de dosage et sélection du centre de sous-traitance

Pour notre étude, nous souhaitions avoir une quantification réelle et dans les conditions de pratique quotidienne des MAC résiduels présents sur les sites d'injection. Pour cela, la technique la plus adaptée à notre projet était celle de la détection des cytotoxiques surfaciques. Elle permet des essais non destructifs sur les poches fabriquées en pratique courante, sans nécessiter l'acquisition de matériel et réactif supplémentaire.

Cette technique nécessitant des équipements et techniques non disponibles au CHL, des établissements extérieurs ont été sollicités afin d'effectuer une sous-traitance des analyses. Après une recherche en France et dans les pays frontaliers, 4 candidats proposaient cette prestation pour des clients extérieurs :

- Le laboratoire des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG)
- Le Centre de Biologie Pathologie (CBP) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille
- Le laboratoire de Pharmacologie Toxicologie du CHU de Bordeaux Pellegrin
- Le laboratoire Toxilabo de Nantes

Les critères de choix pour la sélection du laboratoire effectuant les analyses étaient les suivants :

- Type et nombre de molécules dosables
- Délai de rendu des résultats
- Matériel nécessaire fourni par le centre
- Coût
- Situation géographique et organisation du transport des prélèvements

Ces informations sont synthétisées dans le tableau ci-dessous, en dehors du coût qui pour des raisons de confidentialité n'apparaît pas pour les centres qui ne l'indiquent que sur demande de devis.

Centre	Ville/Pays	Nombre de molécules recherchées	Délai de rendu des résultats	Matériel fourni	Prix
Cytoxlab	HUG (Suisse)	23	3 à 4 semaines	Oui	1900 € pour 15 analyses
CBP CHU Lille	Lille	15	3 semaines	Oui	67,5 € par analyse
Toxilabo	Nantes	5	2 semaines	Oui	Confidentiel
Laboratoire de Pharmacologie toxicologie CHU Bordeaux	Bordeaux	15	4 semaines	Oui	/

Tableau 3 : Synthèse des laboratoires réalisant les dosages de cytotoxiques surfaciques

En raison d'une situation géographique éloignée et rendant la logistique complexe, les centres de Genève et Bordeaux ont été écartés. Les centres de Lille et Nantes ont été contactés afin d'établir des devis et d'obtenir des détails sur les molécules dosées ainsi que sur les techniques analytiques employées.

A l'issue de l'étude des devis, c'est le CBP du CHU de Lille qui a été retenu pour la sous-traitance des analyses en raison de la proximité géographique et d'un transport déjà organisé dans le cadre de la réalisation d'autres analyses. De plus il propose un

large panel de molécules dosées avec des délais de résultats courts. Les méthodes analytiques utilisées sont la chromatographie liquide et spectrométrie de masse (LC-MS/MS).

C- Sélection des molécules recherchées

Pour des raisons de coûts et de temps, seules 3 molécules ont été testées. Pour chaque molécule, 30 poches ont été fabriquées en utilisant le Connect Z® et 30 poches en utilisant le CHD301AL.

Une extraction du nombre de poches fabriquées par molécule sur une période de 3 mois (décembre 2021 à février 2022) a été éditée à partir du logiciel CHIMIO®. Les molécules fabriquées exclusivement en seringue et celles nécessitant l'utilisation d'un connecteur avec filtre 0.22µm ont été écartées.

Dénomination Commune internationale (DCI)	Nombre de poches fabriquées sur 3 mois
5 Fluorouracile	421
Azacitidine (seringue)	237
Lévofolinate de Sodium	229
Daratumumab SC (seringue)	180
Paclitaxel (filtre)	163
Cyclophosphamide	148
Oxaliplatine	147
Cytarabine	145
Bortézomib Sous Cutané (seringue)	129
Carboplatine	122
Cétuximab	105
Gemcitabine	99
Doxorubicine	91

Dénomination Commune internationale (DCI)	Nombre de poches fabriquées sur 3 mois
Irinotécan	84
Vincristine	83

Tableau 4 : Extraction du nombre de poches fabriquées par molécule sur 3 mois au CH Lens.

Trois molécules parmi celles les plus produites ont donc été sélectionnées à savoir :

- Le 5 fluorouracile (5FU)
- Le cyclophosphamide
- La doxorubicine

Le 5FU est la molécule la plus préparée en poche au CHL. Il s'agit d'un agent anti-métabolique qui inhibe la synthèse de l'ADN en ayant une structure similaire aux bases pyrimidiques. Cette similarité lui permet d'être intégrée par compétition dans les brins de l'ADN. Cette molécule est classée dans le groupe 1 de la liste des médicaments dangereux du NIOSH et dans le groupe 3 de la classification du CIRC (agent inclassable quant à sa cancérogénicité) (8). Au CHL afin de faciliter l'administration, il est d'usage lors de la préparation des poches pour le bolus de mélanger le 5FU avec du lévofolinate de sodium (34).

Le cyclophosphamide est un agent alkylant de la famille des moutardes azotées. Ces médicaments induisent des liaisons covalentes entre les deux brins de l'ADN bloquant ainsi la réplication cellulaire. Cette molécule est classée dans le groupe 1 de la liste des médicaments dangereux du NIOSH et dans le groupe 1 de la classification du CIRC (cancérogène avéré pour l'Homme) (33). Il est également connu pour être très volatil et à risque de dissémination dans l'environnement (4).

La doxorubicine est la 3^{ème} molécule sélectionnée pour l'étude. Cette molécule de la famille des anthracyclines est un inhibiteur de la topoisomérase provoquant des coupures dans les brins de l'ADN entraînant la mort cellulaire. Elle est classée dans le groupe 1 de la liste des médicaments dangereux du NIOSH et fait partie du groupe 2A de la classification du CIRC (probablement cancérogène pour l'Homme) (33) . Une fois reconstituée et diluée son intérêt majeur est de présenter une couleur rouge ce qui

peut constituer un indicateur visuel en cas de forte persistance au niveau de la valve d'injection.

D- Méthode de prélèvement

Après contractualisation avec le CBP du CHU de Lille, le laboratoire de toxicologie nous a fait parvenir les procédures d'usage pour la réalisation des prélèvements.

La technique ayant initialement été développée pour la réalisation de prélèvement surfacique sur une surface plane de 10 cm par 10 cm, il a été nécessaire de valider une nouvelle méthode de prélèvement sur une surface de taille réduite comme les valves d'injection des connecteurs courts, en accord avec le CBP, et de qualifier le personnel de l'UCPC.

1- Définition du geste de prélèvement

Une réunion pluri-professionnelle regroupant l'ensemble des PPH et pharmaciens intervenant à l'UCPC a permis de définir le geste de prélèvement à effectuer. Ce geste devait répondre à plusieurs contraintes :

- Prendre en compte le matériel fourni par le CBP : le kit fourni pour 1 prélèvement se composait d'une compresse stérile 5 cm x 5 cm et d'un tube à fond conique de 15 ml contenant un embout de pipette.
- Limiter la contamination croisée : afin de ne pas contaminer les poches entre elles et de s'assurer de ne prélever que la contamination issue de la préparation, il a été convenu que les prélèvements seraient effectués sur les poches en dehors de l'isolateur par l'aide manipulateur, sur une zone de la paillasse réservée à cet effet, avec changement de gants avant d'effectuer le prélèvement.
- Être adapté à l'organisation quotidienne, sans induire de temps supplémentaire significatif pour la libération des poches.
- Être reproductible.
- Répondre aux conditions de bon usage des DM, c'est-à-dire prendre en compte la présence de l'obturateur du Connect Z®, et l'absence d'obturateur du connecteur CHD301AL.

Afin de synthétiser l'ensemble des informations une procédure « prélèvement surfacique sur valve d'injection » a été rédigée (Annexe 3).

2- Qualification des préparateurs

Les préparateurs amenés à effectuer les prélèvements ont reçu une formation sur paillasse puis en ZAC avec une évaluation qualifiante à l'issue de la formation. La fiche de qualification est présentée en annexe (Annexe 4).

3- Réalisation de témoins positifs et négatifs

Afin de valider le geste de prélèvement et pour permettre une bonne représentation de la contamination chimique il a été décidé, conjointement, avec le centre d'analyse d'effectuer des témoins positifs.

Pour chaque molécule, 2 poches ont été préparées : l'une avec le connecteur CHD301AL et l'autre avec Connect Z®. Les prélèvements des témoins positifs ont été effectués à l'intérieur de l'isolateur par le PPH directement et avant le geste habituel d'essuyage de la valve à l'aide d'une compresse stérile. Le PPH prenait néanmoins le soin de changer ses gants stériles avant le prélèvement et effectuait le même geste que celui validé pour les prélèvements de l'étude.

Les prélèvements réalisés sur la valve du DM Codan ont été effectués avant la mise en place d'un obturateur. A l'issue du prélèvement du témoin positif, s'il est présent, l'obturateur est remis en place et la poche est sortie de l'isolateur pour être étiquetée et envoyée au contrôle libérateur.

Un témoin négatif au lévofolinate de sodium a également été réalisé en dehors de l'isolateur en déposant une goutte de produit sur une compresse stérile afin de s'assurer de l'absence des 3 molécules à rechercher, et par conséquent s'affranchir de toute interférence du lévofolinate lors des analyses.

E- Organisation en routine

L'étude étant menée sur les poches destinées aux patients, elle devait s'intégrer à la routine de production et ne pas entraîner de retard pour la dispensation des poches dans les services.

1- Choix du dispositif à tester

Lors de la validation des prescriptions et de l'édition des fiches de fabrication, le pharmacien devait choisir le connecteur à utiliser pour la fabrication de la poche. Il indiquait manuellement sur les fiches de fabrication le DM à utiliser ainsi que la référence échantillon à indiquer sur le tube de prélèvement. Le DM à utiliser était dans un premier temps choisi de façon aléatoire puis ajusté pour arriver à un nombre total de 30 prélèvements par DM et molécule.

2- Réalisation du prélèvement

Le prélèvement s'est déroulé conformément à la procédure présentée en annexe (Annexe 3). Dans la suite de ce travail nous désignons comme :

- Préparateur : le PPH ayant préparé le MAC en poche dans l'isolateur.
- Manipulateur : le PPH ayant effectué le prélèvement au niveau de la valve.

3- Libération, stockage et envoi du prélèvement

Au niveau du sas de sortie des préparations, le pharmacien récupérait la préparation et le tube contenant le prélèvement. Il identifiait le tube à fond conique et remplissait une fiche d'identification du prélèvement pour le CBP. Puis il réalisait de façon habituelle le contrôle libératoire de la poche.

Le prélèvement était ensuite stocké au congélateur, en attendant l'envoi vers le centre d'analyse qui avait lieu de façon hebdomadaire. Une procédure détaillant ces 3 étapes a été rédigée (Annexe 5).

4- Recueil des données

Pour chaque poche fabriquée les informations suivantes étaient consignées dans un tableau Excel® (Microsoft, Redmond, WA, USA) :

- Numéro d'ordonnancier de la poche prélevée
- Date et heure du prélèvement
- DM utilisé
- Dose préparée
- PPH ayant fabriqué la poche
- PPH ayant effectué le double contrôle
- Manipulateur
- Référence de l'échantillon pour le centre d'analyse
- Heure de mise au congélateur
- Initiale du pharmacien/interne
- Date d'envoi au centre d'analyse

Les événements significatifs survenus durant la période de l'étude étaient également consignés sur la période de l'étude (bris de flacon dans ou en dehors de l'isolateur, erreur d'asepsie, oubli de changement de gant ou champs avant un prélèvement, etc.).

F- Rendu des résultats

Pour les trois molécules d'intérêts, les limites de détections (LOD) et quantification (LOQ) de la méthode analytique utilisée sont présentés dans le Tableau 5.

	LOD (ng/prélèvement)	LOQ (ng/prélèvement)
5 Fluorouracile	10	25
Cyclophosphamide	1	1
Doxorubicine	1	2,5

Tableau 5 : Limite de quantification (LOQ) et limite de détection (LOD) des méthodes analytiques pour le 5FU, le cyclophosphamide et la doxorubicine.

La LOD est la plus petite concentration du composé à doser que la méthode analytique est capable de détecter, mais sans nécessairement la quantifier. A partir de cette concentration, on peut affirmer que le composé recherché est présent.

La LOQ correspond au minimum de concentration d'un analyte pouvant être quantifié.

Un résultat sera rendu à l'état de « traces » si la valeur mesurée se trouve entre la LOD et la LOQ. Ainsi un prélèvement sera considéré positif si un ou plusieurs cytotoxiques est détecté ou quantifié, à l'inverse il sera considéré négatif si la mesure est en dessous de la limite de détection (Tableau 6).

Résultat POSITIF	Rendu chiffré (quantification)	> LOQ
	Rendu « traces »	≥ LOD et < LOQ
Résultat NEGATIF		< LOD

Tableau 6 : Rendu des résultats en fonction des limites de quantification et détection

G- Analyses statistiques

Les moyennes des doses de MAC préparées ont été comparées avec un test de Student.

Les proportions de résultats positifs par préparateur et manipulateurs ont été comparées avec un test de Fisher.

Les proportions de résultats positifs par DM ont été comparées selon un test Chi².

Les moyennes des dosages des molécules d'intérêt sur prélèvement surfacique ont été comparées avec un test non paramétrique de Mann-Whitney en raison du faible nombre d'échantillon. La significativité des tests était définie à 5%.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec l'aide du laboratoire de biostatistiques de la faculté de pharmacie de Lille.

III- Résultats

L'étude s'est déroulée de mars à juin 2022. Au total, 181 poches ont été prélevées de mars à mai 2022, 90 poches ont été préparées avec le Connect Z® de Codan et 91 avec le connecteur CHD301AL Cair. Sur l'ensemble de ces poches, 60 concernaient du 5FU, 61 du cyclophosphamide et 60 de la doxorubicine.

Aucun évènement significatif n'a été relevé durant la période de l'étude.

Huit préparateurs ayant en moyenne 10 ans d'ancienneté au sein de l'UCPC (de 14 ans à 2 ans) ont pris part à la préparation des poches durant la période de l'étude. Quatre manipulateurs ont été formés et qualifiés pour la réalisation des prélèvements sur le site d'injection.

A- Résultats des témoins positifs /négatifs et validation du geste de prélèvement

Les résultats des différents témoins positifs réalisés sont récapitulés dans le Tableau 7.

Dispositif	Molécule	Dose préparée(mg)	Quantification (ng)
CHD301AL	Cyclophosphamide	1500	71,00
CHD301AL	5FU	710	10 980,30
CHD301AL	Doxorubicine	84	221,60
Connect Z®	Cyclophosphamide	700	1415,20
Connect Z®	5FU	650	23 719,20
Connect Z®	Doxorubicine	44	1082,90

Tableau 7 : Résultats des prélèvements des témoins positifs

Pour chaque DM, le prélèvement surfacique a permis de quantifier le MAC présent à la surface de la valve, validant ainsi le geste défini pour la réalisation du prélèvement.

Concernant le témoin négatif, le résultat est présenté dans le Tableau 8.

Dispositif	Molécule	Résultats (ng)
Compresse	Lévofolinate de sodium	5FU < 10
		Cyclophosphamide < 1
		Doxorubicine < 1

Tableau 8 : Résultat du témoin négatif

Après analyse de la goutte de lévofolinate de sodium déposée sur la compresse, aucune des trois molécules d'intérêt n'a été détectée confirmant l'absence d'interférence dans la méthode d'analyse (Tableau 8).

B- Résultats généraux

Au total, 100 prélèvements sont revenus positifs soit environ 55 %. Les résultats des prélèvements sur le site d'injection des connecteurs, toutes molécules confondues, sont présentés dans le Tableau 9:

Dispositif utilisé	Nombre de prélèvements négatifs (Proportion en %)	Nombre de prélèvements positifs (Proportion en %)	Total général (Proportion en %)	p-value
CHD301AL	4 (4,4%)	87 (95,60%)	91 (100 %)	< 0,001
Connect Z®	77 (85,56%)	13 (14,44%)	90 (100 %)	
Total	81 (44,75%)	100 (55,25%)	181 (100 %)	

Tableau 9 : Résultats des prélèvements sur site d'injection du Connect Z® et du connecteur CHD301AL toutes molécules confondues (5FU, Cyclophosphamide et Doxorubicine)

La proportion de résultats positifs est significativement plus élevée pour le connecteur CHD301AL que pour le connecteur de Connect Z ® (14,44% de positifs pour Codan contre 95,60% pour Cair, $p < 0,001$) (Tableau 9).

C- Résultats par molécule

1- 5-fluorouracile

Pour chaque connecteur CHD301AL et Connect Z®, 30 poches de 5FU ont été préparées. La dose moyenne préparée était de 633 mg (\pm 129.7 mg) pour les poches fabriquées avec le connecteur CHD301AL et 634 mg (\pm 129,1 mg) pour le Connect Z®. Il n'y a pas de différence significative entre ces 2 moyennes (p-value = 0,964) (Tableau 10).

Dispositif	Nombre de poches préparées	Somme de Dose (en mg)	Moyenne de doses \pm écart type (en mg)	p-value
CHD301AL	30	18 985	633 \pm 129,7	0,964
Connect Z®	30	19 030	634 \pm 129,1	
Total	60	38 015	/	

Tableau 10 : Nombre de poches, somme totale de dose préparée, moyenne et écart type des doses préparées pour le 5FU

Les résultats des prélèvements surfaciques sont présentés dans le Tableau 11.

Dispositif	Nombre de prélèvements négatifs	Nombre de prélèvements positifs	Quantité de 5FU		
			Minimale (en ng)	Maximale (en ng)	Moyenne \pm écart type (ng)
CHD301AL	3	27	26,4	28671,1	1341,9 \pm 5824,4
Connect Z®	29	1	-	-	-
Total	32	28	-	-	-

Tableau 11 : Résultats des prélèvements surfaciques réalisés sur les sites d'injection des connecteurs pour les poches de 5FU

Pour les poches fabriquées avec le Connect Z®, 1 seul prélèvement est positif pour le 5FU mais sous les limites de quantification de la méthode analytique (résultat rendu sous forme de « traces »).

Concernant les poches fabriquées avec le connecteur CHD301AL, 27 prélèvements sont positifs sur les 30 poches fabriquées. Les résultats variaient de la détection de traces de 5FU pour 4 échantillons à la quantification de 28 671,10 ng de 5FU relevé sur un site d'injection. La moyenne de 5FU quantifiée sur la valve était de 1341,9 ng (calculée sur la base des 23 prélèvements quantifiables). Le nombre de prélèvements positifs avec le Connect Z[®] étant insuffisant, aucune analyse statistique n'a été effectuée sur cette molécule. Davantage de 5FU a été retrouvé au niveau du site d'injection du DM Cair que sur celui du DM Codan (Tableau 11)

Les résultats détaillés sont présentés dans les annexes (Annexe 6).

2- Doxorubicine

Pour chaque DM, 30 poches ont été préparées. La dose moyenne fabriquée était de 77,4 mg (\pm 30,6 mg) pour le connecteur CHD301AL et 72,5 mg (25,2 mg) pour le Connect Z[®]. Il n'y a pas de différence significative entre ces 2 moyennes ($p = 0,499$) (Tableau 12).

Dispositif	Nombre de poches préparées	Somme de Dose (en mg)	Moyenne de doses \pm écart type (en mg)	p-value
CHD301AL	30	2322	77,4 \pm 30,6	0,499
Connect Z [®]	30	2174,2	72,5 \pm 25,2	
Total	60	4496.2	/	

Tableau 12: : Nombre de poches, somme totale de dose préparée, moyenne et écart type des doses préparées pour la doxorubicine

Les résultats des prélèvements surfaciques sont présentés dans le Tableau 13.

Dispositif	Nombre de prélèvements négatifs	Nombre de prélèvements positifs	Quantité de doxorubicine		
			Minimale (en ng)	Maximale (en ng)	Moyenne \pm écart type (ng)
CHD301AL	1	29	2,8	66,9	12,57 \pm 12,6
Connect Z [®]	29	1	/	/	/
Total	30	30	/	/	/

Tableau 13 : Résultats des prélèvements surfaciques réalisés sur les sites d'injection des connecteurs pour les poches de doxorubicine

Pour les poches fabriquées avec le Connect Z®, 1 seul prélèvement est revenu positif pour la doxorubicine mais sous les limites de quantification de la méthode analytique (résultat rendu sous forme de « traces »).

Concernant les poches fabriquées avec le connecteur CHD301AL de Cair, 29 prélèvements étaient positifs sur les 30 poches fabriquées. Les résultats variaient de la détection de traces de doxorubicine pour 3 échantillons à la quantification de 66,9 ng de doxorubicine dosée sur un site d'injection. La quantité moyenne de doxorubicine dosée sur la valve et calculée sur la base des 26 échantillons quantifiables est de 12,57 ng ($\pm 12,6$ ng). Un prélèvement a été détecté positif à la fois pour la doxorubicine (12,1 ng) et le cyclophosphamide (3,1 ng).

Le nombre de prélèvements positifs avec le Connect Z® étant insuffisant, aucune analyse statistique n'a été effectuée sur cette molécule. Davantage de doxorubicine est présente au niveau du site d'injection du connecteur CHD301AL que sur celui du Connect Z® (Tableau 13).

Le détail des résultats est présenté dans l'Annexe 7.

3- Cyclophosphamide

Concernant les poches de cyclophosphamide, 30 poches ont été produites avec le Connect Z® et 31 avec le connecteur CHD301AL. La dose moyenne des poches était de 1195 mg ($\pm 418,3$ mg) pour Cair et 1249 mg ($\pm 526,3$ mg) pour Codan, il n'y a pas de différence significative entre ces 2 moyennes ($p = 0,660$) (Tableau 14).

Dispositif	Nombre de poches préparées	Somme de Dose (en mg)	Moyenne de doses \pm écart type (en mg)	p-value
CHD301AL	31	37040	1195 \pm 418,3	0,660
Connect Z®	30	37460	1249 \pm 526,3	
Total	61	74500	/	

Tableau 14 : Nombre de poches, somme totale de dose préparée, moyenne et écart type des doses préparées pour le cyclophosphamide

Les résultats des prélèvements surfaciques sont présentés dans le Tableau 15 et le Tableau 16

Dispositif	Nombre de prélèvements négatifs	Nombre de prélèvements positifs	Proportion de résultats positifs par dispositif (en %)	p-value
CHD301AL	0	31	100%	<0,001
Connect Z®	19	11	37 %	
Total	19	42	69 %	/

Tableau 15 : Résultats des prélèvements surfaciques réalisés sur les sites d'injection des connecteurs pour les poches de cyclophosphamide

Dispositif	Quantité de cyclophosphamide			p-value
	Minimale (en ng)	Maximale (en ng)	Moyenne ± écart type (ng)	
CHD301AL	9,2	837,1	179,69 ± 194,1	<0,001
Connect Z®	1,60	203,7	40,2 ± 66,6	
Total	/	/	/	

Tableau 16 : Quantité de cyclophosphamide présente sur le site d'injection

Pour les poches fabriquées avec le Connect Z®, 11 prélèvements sont revenus positifs. Concernant les poches fabriquées avec le connecteur CHD301AL, 31 prélèvements sont revenus positifs. Il y a une différence significative entre le groupe Codan et le groupe Cair (37 % vs 100 % pour le connecteur CHD301AL, p <0,001). (Tableau 15).

Pour les poches produites avec le Connect Z® la quantité de cyclophosphamide quantifiée variait de 1,6 ng à 203,7 ng. La dose moyenne en cyclophosphamide retrouvé sur le site d'injection est de 40,2 ng. Cependant, un prélèvement a été dosé positif au 5FU à 38,7 ng.

Pour le connecteur CHD301AL les résultats variaient de 9,2 ng à plus 1000 ng (limite supérieure de quantification) pour 2 échantillons. La moyenne de cyclophosphamide calculée sur la base des 29 échantillons quantifiables était de 179,69 ng. Les quantités de cyclophosphamide quantifiées différaient de façon significative entre les deux DM ($p < 0,001$, sur la base de 29 échantillons pour le groupe Cair et 10 échantillons pour le groupe Codan).

Les résultats détaillés sont présentés dans l'Annexe 8.

D- Résultats par préparateurs et manipulateurs

1- Préparateurs

Le nombre de poches fabriquées et la proportion de prélèvements positifs/négatifs par préparateurs sont présentés dans le Tableau 17.

Préparateur	Nombre de prélèvements négatifs	Nombre de prélèvements positifs	Proportion de prélèvement positifs (%)	Total
AB	14	13	48,15%	27
AH	4	2	33,33%	6
CD	10	14	58,33%	24
EC	9	20	68,97%	29
FG	14	15	51,72%	29
LB	6	10	62,50%	16
MQ	1	7	87,50%	8
RD	23	19	45,24%	42
Total	81	100	55,25%	181

Tableau 17 : Prélèvements positifs et négatifs par préparateur

On ne peut pas conclure à un lien entre le préparateur et le résultat du prélèvement ($p=0,22$).

2- Manipulateurs

Au total, 4 manipulateurs ont été formés et qualifiés pour la réalisation des prélèvements sur site d'injection. Le nombre de poches prélevées et la proportion de prélèvements positifs/négatifs par manipulateurs sont présentés dans le Tableau 18.

Manipulateur	Nombre de prélèvements négatifs	Nombre de prélèvements positifs	Proportion de prélèvement positifs (%)	Total général
AB	20	23	53,49%	43
CD	46	48	51,06%	94
FG	14	28	66,67%	42
RD	1	1	50,00%	2
Total	81	100	55,25%	181

Tableau 18 : Prélèvements positifs et négatifs par manipulateur ayant effectué le prélèvement

On ne peut pas conclure à un lien entre le manipulateur et le résultat du prélèvement ($p=0,35$).

IV- Discussion

Les résultats montrent une contamination plus fréquente des sites d'injection du connecteur CHD301AL (95,60%) par rapport à ceux du Connect Z® (14,44%). Ceci est observable pour les 3 molécules testées. Une des principales différences entre ces deux sites d'injection réside dans la présence d'un obturateur pour l'une des deux références. Cet obturateur, présent sur le Connect Z®, pourrait donc jouer un rôle pour limiter la contamination chimique. Ces résultats concordent avec ceux de *Queruau Lamerie et al.*, qui ont évalué 6 DM de préparations et administrations de chimiothérapies présentés comme pouvant limiter la contamination chimique. Leurs travaux avaient pour objectif d'évaluer l'exposition des manipulateurs aux MAC en utilisant un marqueur fluorescent. Les DM testés étaient répartis en 4 groupes selon leurs caractéristiques : les sets de perfusions simples, les DM présentés comme des systèmes clos par le fournisseur, les DM permettant une étape de rinçage en fin de perfusion et les DM optimisant la sécurité du site d'injection par l'ajout d'un obturateur. Des différences significatives ont été observées entre les 4 groupes. Des valeurs plus faibles de marqueur étant retrouvées avec les DM des groupes « système clos » et « sécurisation du site d'injection » (29).

Le cyclophosphamide et le 5FU sont des molécules régulièrement étudiées et sont fréquemment retrouvées en quantités non négligeables dans les travaux qui s'intéressent à la contamination chimique surfacique (4,5). Ceci peut s'expliquer par le fait que le 5FU est une molécule largement manipulée. Le cyclophosphamide quant à lui possède des propriétés extrêmement volatiles (18). Dans notre cas, 69 % des prélèvements effectués sur les connecteurs des poches de cyclophosphamide étaient positifs et les contaminations avaient eu lieu avec les 2 DM testés. Néanmoins la proportion d'échantillons positifs était plus importante pour le connecteur CHD301AL avec des concentrations plus élevées témoignant d'une protection plus efficace du Connect Z® vis-à-vis de cette molécule.

D'autres molécules auraient pu être recherchées comme l'ont fait certaines équipes qui ont étudié un panel plus large de molécules, notamment dans le cadre d'une recherche de contamination environnementale (35–38). Cependant l'objectif est ici différent, puisque notre étude cible spécifiquement la contamination persistante sur le site d'injection du DM de préparation et administration. Le choix du nombre de molécules testées s'est fait en fonction de nos pratiques. De plus, à notre

connaissance il n'existe aucune étude similaire sur le sujet. En ce sens, notre travail est novateur et permet d'enrichir la littérature avec des données chiffrées.

Malgré toutes les précautions prises lors du geste de prélèvement, 2 échantillons se sont révélés positifs pour des molécules différentes de celles préparées. Une erreur dans le recueil de données et de choix de la molécule ayant été écartée, il est probable qu'il s'agisse d'une contamination croisée lors de la préparation de la poche ou au moment du prélèvement.

L'évaluation d'un DM lors d'un changement de marché ne se limite pas qu'à un seul critère. D'autres études se sont intéressées aux DM de préparation et d'administration des MAC et ont utilisés plusieurs critères d'évaluation : la sécurité microbiologique, la sécurité d'administration, l'ergonomie, l'étanchéité, la résistance aux tensions, la force nécessaire à la connexion (29,39,40). Ces autres critères peuvent paraître tout aussi importants à évaluer dans une procédure d'appel d'offres. La pondération des différents critères de choix, dont celui de la contamination chimique, dépend des utilisateurs, de leurs pratiques et de leurs attentes vis-à-vis du DM testé. La décision finale lors de la commission de choix doit être prise de façon collégiale avec l'ensemble des membres du groupement présents afin de permettre le meilleur compromis en fonction des exigences de chacun. Au CHL, la présence de MAC en surface du site d'injection est une préoccupation majeure en raison des pratiques locales consistant à emballer la poche de MAC en dehors de l'isolateur. L'aide manipulateur et le personnel infirmier manipulant les poches, malgré le port EPI, pourraient donc être exposés aux MAC persistants sur le site de dilution du connecteur.

La pertinence du critère « contamination chimique » dans l'évaluation technique du connecteur court peut être critiquable car il n'existe pas de référentiels opposables qui définit des seuils critiques de contamination chimique. Les recommandations préconisent uniquement une recherche annuelle de la contamination dans les unités (16,19). Il est à noter que l'analyse des prélèvements surfaciques constitue un surcoût et présente des contraintes logistiques, ce qui peut freiner certaines structures à mettre en œuvre ce type de suivi, malgré un enjeu sanitaire. Il en résulte une grande divergence de pratiques entre les établissements. Les laboratoires Cair et Codan ont été eux-mêmes interrogés sur la contamination chimique liée à leur DM, mais n'ont pas été en mesure de nous procurer des études sur ce sujet.

V- Limites et perspectives

A- Limites

Notre étude présente quelques limites. En effet, le Connect Z[®] Codan étant le DM utilisé pour la préparation des poches avant cette étude, les PPH avaient plus d'expérience de l'utilisation de ce DM. Bien qu'une formation à la manipulation du connecteur CHD301AL de Cair ait été réalisée, ce facteur a pu influencer nos résultats.

Nous avons ici fait le choix de comparer les connecteurs tels qu'ils doivent être utilisés selon les recommandations des fournisseurs c'est-à-dire avec ou sans bouchon. Afin de mener une étude plus complète de ces DM et particulièrement des valves de dilution, une troisième configuration aurait pu être de quantifier la contamination présente sur la valve du Connect Z[®] avant mise en place de l'obturateur. Nous ne sommes pas en mesure d'affirmer que la valve bidirectionnelle du Connect Z[®] présente moins de résidus de MAC en surface que celle du connecteur CHD301AL puisque les mesures n'ont pas été réalisées en sortie de valve. Néanmoins, si la contamination est présente, elle semble être contenue dans l'obturateur.

Nous avons mis en évidence une contamination du site de préparation. Cependant, en absence d'étude complémentaire, il n'est pas possible de déterminer si cette contamination est à risque de dissémination dans les zones de préparation et plus encore dans les services de soins où la poche est déballée. Il pourrait être donc judicieux de poursuivre ces travaux en recherchant l'impact réel de ces DM en effectuant des prélèvements surfaciques dans les services. Un regard critique doit également être porté sur les quantités de MAC retrouvées sur les valves de dilution qui sont de l'ordre du nanogramme.

Certains prélèvements démontrent d'une contamination croisée durant la préparation ou le prélèvement des poches. Dans l'état actuel des travaux au CHL, il n'est pas possible de déterminer d'où provient cette contamination. De plus amples recherches, par le suivi plus fréquent de la contamination surfacique dans les isolateurs et la ZAC pourrait permettre d'identifier l'origine de cette contamination.

B- Perspectives

Dans le cadre de l'appel d'offre 2021, c'est Codan qui a remporté le marché sur la base d'une évaluation menée auprès des PPH et du personnel infirmier, alors même que les résultats de cette étude sur la contamination chimique n'étaient pas connus.

Grâce à ces données chiffrées, lors d'un prochain appel d'offre ce critère fera partie intégrante des critères étudiés pour le choix des connecteurs courts, d'autant que la commission européenne a pour objectif de préparer 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 de la contamination chimique par prélèvements de surface y sont mentionnées et seront potentiellement rendues obligatoires (41).

Par la présence de cyclophosphamide quel que soit le DM utilisé, notre étude montre la nécessité de mettre en place des mesures de protection complémentaire pour cette molécule, pour l'environnement et le personnel. Ces mesures concernent la sensibilisation du personnel de soin au port d'EPI, au respect du stockage dans des réfrigérateurs ou armoires dédiées aux poches en attente d'administration ou encore pour la préparation des poches par l'utilisation de système clos qui ont démontré leur efficacité pour la réduction de la contamination chimique environnementale (38,42).

La détection des molécules, en quantités aussi faibles soient-elles, nous conforte dans le fait qu'un suivi plus régulier doit être fait. Au CHL, le partenariat avec le toxicologue doit être poursuivi et accentué. D'autres structures proposent également un accompagnement pour la mise en place et le suivi de la contamination chimique liée au MAC (43).

Conclusion

Cette étude nous a permis d'identifier une différence entre les deux connecteurs de poche, pourtant présentés comme ayant des caractéristiques similaires lors d'un appel d'offres. Ils n'apportent pas la même protection vis-à-vis du risque de contamination chimique. L'absence d'obturateur sur l'un des deux DM ne crée pas seulement un sentiment d'insécurité, il se révèle de façon objective moins sécuritaire. La protection du personnel contre la contamination chimique étant un sujet qui nous préoccupe, et en l'absence de seuils de criticité définis, le CHL privilégie le DM pour lequel les mesures de contamination chimique sont pour la plupart en dessous de la limite de détection. Il s'agit donc pour notre centre d'un critère de choix discriminant à prendre en compte lors d'un changement de marché.

Bibliographie

1. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. [cité 18 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
2. 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.
3. NIOSH Alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and other Hazardous Drugs in Health Care Settings [DHHS (NIOSH) Publication No. 2004–165].
4. Korczowska E, Crul M, Tuerk J, Meier K. Environmental contamination with cytotoxic drugs in 15 hospitals from 11 European countries—results of the MASHA project. *Eur J Oncol Pharm*. juin 2020;3(2):e24.
5. Palamini M, Gagné S, Caron N, Bussièrès JF. Cross-sectional evaluation of surface contamination with 9 antineoplastic drugs in 93 Canadian healthcare centers: 2019 results. *J Oncol Pharm Pract*. 1 déc 2020;26(8):1921-30.
6. Hedmer M, Tinnerberg H, Axmon A, Jönsson B. Environmental and biological monitoring of antineoplastic drugs in four workplaces in a Swedish hospital. *Int Arch Occup Environ Health*. 1 août 2008;81:899-911.
7. Hon CY, Teschke K, Demers PA, Venners S. Antineoplastic drug contamination on the hands of employees working throughout the hospital medication system. *Ann Occup Hyg*. juill 2014;58(6):761-70.
8. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016. :42.
9. Sottani C, Grignani E, Cornacchia M, Negri S, Cuna FSR della, Cottica D, et al. Occupational Exposure Assessment to Antineoplastic Drugs in Nine Italian Hospital Centers over a 5-Year Survey Program. *Int J Environ Res Public Health*. 14 juill 2022;19(14):8601.
10. USP 800 | USP [Internet]. [cité 19 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.usp.org/compounding/general-chapter-hazardous-drugs-handling-healthcare>
11. Fleury-Souverain S, Nussbaumer S, Mattiuzzo M, Bonnabry P. Determination of the external contamination and cross-contamination by cytotoxic drugs on the surfaces of vials available on the Swiss market. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. avr 2014;20(2):100-11.
12. Anastasi M, Rudaz S, Queruau Lamerie T, Odou P, Bonnabry P, Fleury-Souverain S. Efficacy of Two Cleaning Solutions for the Decontamination of 10 Antineoplastic Agents in the Biosafety Cabinets of a Hospital Pharmacy. *Ann Occup Hyg*. août 2015;59(7):895-908.

13. Vasseur M, Simon N, Picher C, Richeval C, Soichot M, Humbert L, et al. A decontamination process adding a tensioactive agent and isopropanol to a closed-system drug transfer device for better control of isolator contamination. A prospective, parallel study. *PloS One*. 2018;13(8):e0201335.
14. Béchet V, Benoist H, Beau F, Divanon F, Lagadu S, Sichel F, et al. Blood contamination of the pharmaceutical staff by irinotecan and its two major metabolites inside and outside a compounding unit. *J Oncol Pharm Pract*. juin 2022;28(4):777-84.
15. Hon CY, Teschke K, Shen H, Demers PA, Venners S. Antineoplastic drug contamination in the urine of Canadian healthcare workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1 oct 2015;88(7):933-41.
16. Power LA, Coyne JW. ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. *Am J Health Syst Pharm*. 15 déc 2018;75(24):1996-2031.
17. Le Garlantezec P, Rizzo-Padoin N, Lamand V, Aupée O, Broto H, Alméras D. Manipulation des médicaments anticancéreux à l'hôpital : le point sur l'exposition et sur les mesures de prévention. *Arch Mal Prof Environ*. févr 2011;72(1):24-35.
18. Connor TH, Shults M, Fraser MP. Determination of the vaporization of solutions of mutagenic antineoplastic agents at 23 and 37°C using a desiccator technique. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen*. 10 oct 2000;470(1):85-92.
19. ISOPP Standards for the Safe Handling of Cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract*. avr 2022;28(3_suppl):S1-126.
20. Cancers professionnels : se doter d'un système de surveillance spécifique grâce au projet Sicapro [Internet]. [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/cancers-professionnels-se-doter-d-un-systeme-de-surveillance-specifique-grace-au-projet-sicapro>
21. Données générales - Expositions professionnelles [Internet]. [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Expositions-professionnelles/Donnees-generales>
22. Bonnes pratiques de préparation - ANSM [Internet]. [cité 5 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-preparation>
23. Bonnes Pratiques de Préparation Edition 2019 en enquête publique (ANSM).
24. Carvalho M, Helvig A, Calmettes IP, Noirez V, de Mercy H, Madelaine I, et al. Recommandations S.F.P.O. Adaptations des ressources liées à la pharmacie oncologique Edition n°2 incluant les ressources pour les unités de plus de 40 000 préparations par an. :19.
25. Avis de l'Anses Rapport d'expertise collective Mars 2021 [Internet]. [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2017SA0237Ra.pdf>
26. Montréal: ASSTSAS. ASSTSAS. (2021). Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux : guide de prévention. 2021.

27. 29èmes journées Euro-Pharmat - MARSEILLE - 2019 [Internet]. Euro-Pharmat.com. [cité 5 août 2022]. Disponible sur: <https://www.euro-pharmat.com/les-journees-annuelles/archives/4241-29emes-journees-euro-pharmat-marseille>
28. Nygren O, Gustavsson B, Ström L, Eriksson R, Jarneborn L, Friberg A. Exposure to anti-cancer drugs during preparation and administration. Investigations of an open and a closed system. *J Environ Monit*. 27 sept 2002;4(5):739-42.
29. Queruau Lamerie T, Carrez L, Décaudin B, Bouchoud L, Goossens JF, Barthélémy C, et al. Multiple-test assessment of devices to protect healthcare workers when administering cytotoxic drugs to patients. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. juin 2012;18(2):191-200.
30. Marie P, Christophe C, Manon R, Marc M, Charleric B, Patrice V. Environmental monitoring by surface sampling for cytotoxics: a review. *Environ Monit Assess*. janv 2017;189(2):52.
31. Code de la commande publique - Légifrance [Internet]. [cité 27 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGITEXT000037701019/>
32. Guide d'approvisionnement des médicaments, des dispositifs médicaux stériles et autres produits du domaine pharmaceutique [Internet]. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/daj/Guide-d-approvisionnement-des-medicaments-des-disp>
33. List of Classifications – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>
34. Milano G, Etienne MC, Cassuto-Viguié E, Renée N, Bousselet M, Guillot T, et al. Long-term stability of 5-fluorouracil and folinic acid admixtures. *Eur J Cancer*. 1 janv 1993;29(1):129-32.
35. Guichard N, Boccard J, Rudaz S, Bonnabry P, Fleury Souverain S. Wipe-sampling procedure optimisation for the determination of 23 antineoplastic drugs used in the hospital pharmacy. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. mars 2021;28(2):94-9.
36. Fleury-Souverain S, Mattiuzzo M, Mehl F, Nussbaumer S, Bouchoud L, Falaschi L, et al. Evaluation of chemical contamination of surfaces during the preparation of chemotherapies in 24 hospital pharmacies. *Eur J Hosp Pharm*. nov 2015;22(6):333-41.
37. Chauchat L, Tanguay C, Caron N, Gagné S, Labrèche F, Bussièrès J. Surface contamination with ten antineoplastic drugs in 83 Canadian centers. *J Oncol Pharm Pract*. 1 juill 2019;25(5):1089-98.
38. Simon N, Vasseur M, Pinturaud M, Soichot M, Richeval C, Humbert L, et al. Effectiveness of a Closed-System Transfer Device in Reducing Surface Contamination in a New Antineoplastic Drug-Compounding Unit: A Prospective, Controlled, Parallel Study. *PloS One*. 2016;11(7):e0159052.

39. Zaugg C, Ackermann M, Ziewitz C, Sadeghipour F, Bonnabry P. Évaluation de tubulures courtes à connecter aux poches de chimiothérapies. *Pharm Hosp.* 1 juin 2009;44(2):64-9.
40. Lalande L, Galy G, Dussossoy E, Noyel JE, Pivot C. Evaluation of safe infusion devices for antineoplastic administration. *J Infus Nurs Off Publ Infus Nurses Soc.* oct 2012;35(5):321-7.
41. European Commission, Directorate-General for Employment, Social Affairs and Inclusion, Sand Jespersen, M., Lassen, C., Madsen, P., et al., Study supporting the assessment of different options concerning the protection of workers from exposure to hazardous medicinal products, including cytotoxic medicinal products : final report, Publications Office, 2021, [Internet]. [cité 7 août 2022]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2767/17127>
42. Soefje S, Rickabaugh K, Rajkumar R, Wall KP. Evaluation of Closed-system Transfer Devices in Reducing Potential Risk for Surface Contamination Following Simulated Hazardous-drug Preparation and Compounding. *Int J Pharm Compd.* déc 2021;25(6):515-22.
43. Margollé Adeline, Barrier Frédérique, Université de Lille. 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. [



Connect Z[®] ONCE 2

Ligne de préparation pour poche perforable. Injection du médicament sans aiguille
Raccord breveté ONCE-LOCK 2, non déconnectable après verrouillage
A utiliser avec une ligne d'administration : Cyto-Ad Z[®] ou Cyto-Ad Z[®] Inline

REF 76.4315



- 1 **Protecteur de stérilité (PE)**
— Garantissant la stérilité intérieure
- 2 **Perforateur monocanal (ABS)**
— Pénétration aisée dans tous les types de poches
— Extrémité émoussée
- 3 **Bouchon protecteur (PP)**
— A remettre après le retrait de la seringue, protège de toute contamination
- 4 **Adaptateur LL femelle avec valve bidirectionnelle (ABS – PC – Si)**
— Connexion directe de la seringue Luer ou Luer-Lock
— Prélèvement et injection sans effort
— Pas de fuite au retrait de la seringue
- 5 **Clamp escargot rouge (POM)**
- 6 **Tubulure en PVC avec TOTM (sans DEHP) transparente ambrée**
— Diamètre interne / externe : 3,0 mm / 4,1 mm
— Longueur 40 cm
- 7 **Raccord ONCE-LOCK 2 Luer-Lock mâle (ABS)**
— **1ère étape** : brancher sur la ligne d'administration et contrôler
— **2ème étape** : verrouiller et sécuriser définitivement
Après verrouillage, la déconnexion est impossible = suppression du risque de contact par le retrait d'une ligne contenant un médicament cytotoxique
- 8 **Flowstop (PE – Filtre hydrophobe)**
— Protecteur de stérilité avec filtre antibactérien
— A laisser en place lors de la purge : le filtre laisse passer l'air et arrête le liquide



Volume utile 3,3 ml

Variante :

REF : 76.4316 Conditionnement par blister rigide de 10 unités

Dénomination commune : Ligne de préparation pour perfusion UU

Conditionnement

- Unité d'emploi : Sachet pelable papier/complexé
- Unité protégée : Sachet de 10 unités
- Unité de commande : Carton de 100 unités
- Palette: 3600 unités

Stérilisation

- Mode : Oxyde d'éthylène
- Par : CODAN
- Classification : IIa



Fiche technique 764315-764316- Création : 28/04/2020

FICHE TECHNIQUE
CHD301AL - CHD7301AL

RACCORD AMBRÉ POUR PRÉPARATION ET ADMINISTRATION DE CHIMIOTHÉRAPIE
LUER LOCK MÂLE

GAMME : THÉRAPIE IV

DESTINATION D'UTILISATION : PRÉPARATION ET ADMINISTRATION DE CHIMIOTHÉRAPIE

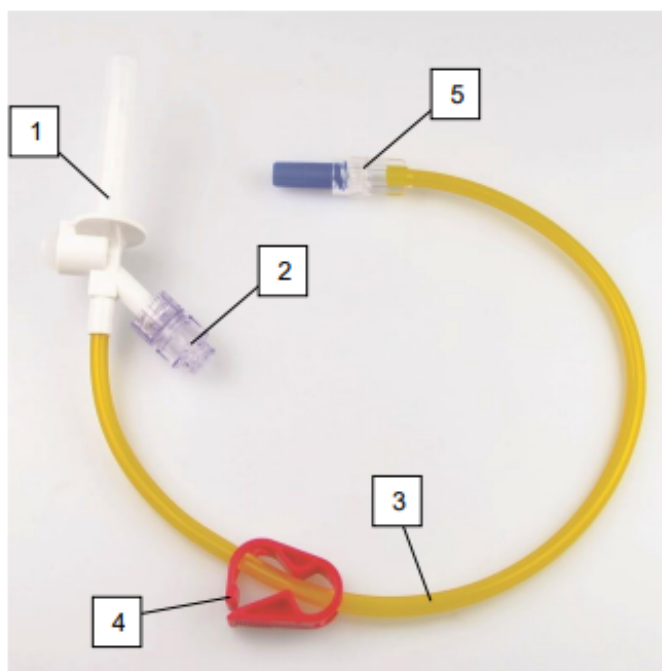
INFORMATIONS RÉGLEMENTAIRES

Dispositif médical stérile à usage unique

Classe marquage CE: IIa

Organisme Notifié : G-MED, numéro 0459

DESCRIPTION DU DISPOSITIF :



MATÉRIAUX CONSTITUTIFS

1. Percuteur en ABS, prise d'air en PE avec filtre 1,2 micron et protecteur de stérilité en PE
2. Valve bidirectionnelle d'injection sans aiguille en PC et SI
3. Tube en PVC anti-UV, Ø 2,5 x 4,1 mm, L= 28 cm
4. Clamp rouge en POM
5. Embout luer mâle en ABS et capuchon en PP avec filtre hydrophobe

Le DEHP (DOP), BBP, DBP, DIBP et le DHP n'entrent pas dans la composition de nos dispositifs.
Le taux résiduel de ces composés est conforme à la réglementation REACH
ABSENCE DE LATEX

CARACTÉRISTIQUES TECHNIQUES

Durée d'utilisation : 24h

Volume résiduel : ~ 1,44 ml

Pression d'utilisation : pression normative (2 bars pendant 15 minutes)

PRÉCAUTION D'EMPLOI : Se référer à la notice 5C4921.

- Vérifier l'intégrité du protecteur individuel de stérilité avant usage
- Ne pas restériliser
- Détruire après usage.

Ne jamais utiliser de pinces. Un serrage excessif des connexions peut endommager les luers et rendre difficiles les déconnexions.

Une vérification périodique (au moins 1 fois par jour) du vissage des connexions est recommandée.

Pour les valves bidirectionnelles d'injection sans aiguille :

L'usage de bouchon et d'aiguille est totalement proscrit.

Désinfecter le septum de la valve suivant les recommandations de désinfection des valves :

- imbiber une compresse d'alcool isopropylique 70% ou de chlorhexidine / alcool isopropylique 70%
- désinfecter le septum de la valve pendant 15 secondes par frictions.

COMPATIBILITÉ MATÉRIAUX : Se référer à la notice 5C4921.

Tous les matériaux constitutifs du dispositif sont compatibles avec les émulsions lipidiques et une grande majorité des désinfectants classiques, dont ceux à base alcoolique.

PRODUCTION :

- Extrusion / Injection des composants
- Assemblage automatique / manuel

CONTRÔLE QUALITÉ :

- Contrôle visuel : absence de rayures, bavures, cassures, tâches, déformations
- Contrôle dimensionnel
- Contrôle fonctionnel (pression, étanchéité, etc....)

STÉRILISATION

Mode de stérilisation : **Oxyde d'éthylène**

Validation et contrôle de routine de la stérilisation selon la Norme Internationale ISO 11135.

CAIR LGL n'a pas conçu ce dispositif pour qu'il puisse être retraité ou réutilisé, et ne peut donc pas certifier que le processus de retraitement peut nettoyer et/ou stériliser ou conserver l'intégrité structurelle du dispositif afin de garantir la sécurité du patient et/ou de l'utilisateur.

PÉREMPTION :

Durée de péremption : 35 mois

STOCKAGE :

Dans une zone propre, sèche, à l'abri de la lumière. Nous conseillons de stocker le dispositif dans un endroit où la température est comprise entre +5 et +40°C.

ÉLIMINATION :

Élimination dans un container spécialisé regroupant des déchets souillés en vue d'une incinération.

UNITÉ D'EMPLOI :

Alvéole : 1 face papier, 1 face transparente.


Conditionnement :

CHD301AL : emballé unitaire / 100 par carton

CHD7301AL : emballage multiple par 20 pièces / 400 par carton (20 x 20)

ABRÉVIATIONS : ABS : Acrylonitrile butadiène styrène ; ASA : Acrylonitrile Styrène Acrylate ; PA : Polyamide ; PC : Polycarbonate ; PE : Polyéthylène ; PI : Polyisoprène ; POM : Polyacétal ; PP : Polypropylène ; PS : Polystyrène ; PU : Polyuréthane ; PVC : Polychlorure de vinyle ; SAN : Styrène acrylonitrile ; SI : Silicone ; SB : Styrène Butadiène.

REACH : Règlement Européen concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances. La communication sur les substances concernées est obligatoire à partir de 0,1% masse/masse.

 <p>Centre Hospitalier de Lens PHARMACIE MEDICAMENTS</p>	Réalisation des prélèvements de surface sur les valves d'injection des connecteurs de poche		
Date : Mars 2022	Modifications :	Rédigée par : Nom : L. PACQUEU	Vérifiée et approuvée par : A. BEAUSIR

POURQUOI ?

Décrire les gestes à effectuer pour la réalisation des prélèvements afin d'obtenir des échantillons homogènes et comparables sans biais de manipulateurs.

QUI ?

- Préparateurs du secteur UCPC
- Pharmaciens ou internes

OU ?

Dans la ZAC de classe C en surpression pour la réalisation des prélèvements.

QUAND ?

Au quotidien durant les campagnes de production des poches de chimiothérapies.

COMMENT ?

Matériels nécessaires dans la ZAC sur la paillasse « d'étiquetage »:

- Kits de prélèvement surfacique fourni par le CBP CHU Lille composé d'un tube à fond conique (Falcon®) 15 mL dans lequel est inséré un embout de micropipette de 1 mL et d'une compresse non tissé 5 x 5 cm.
- Seringues à tuberculine pré remplies avec 0.1 ml d'eau PPI (Préparation en amont par l'interne/pharmacien en « ZAC hors cytotoxiques »)
- Boite de gants propres
- Champs



Centre Hospitalier de Lens
PHARMACIE MEDICAMENTS



Réalisation des prélèvements de surface sur les valves d'injection des connecteurs de poche

A l'issue de la préparation d'une poche de cyclophosphamide, 5 fluorouracile ou doxorubicine, le préparateur « 3^{ème} mains » récupère la poche dans le sas de sortie de l'isolateur puis réalise les étapes suivantes :

1. Préparer un champ propre sur la paillasse

2. Etiqueter IMMEDIATEMENT la poche (+ étiquette « excipients à effet notoire » si précisé)

Selon les pratiques habituelles décrites dans la procédure *Préparation d'une poche de cytotoxiques*

3. Contrôle de la poche

Le PPH 3^{ème} mains vérifie la purge, le clampage, le solvant et complète la fiche de fabrication.

Il s'assure que le **dispositif utilisé Cair ou Codan correspond à celui spécifié** par écrit sur la fiche de fabrication, dans le cas contraire il en informe le pharmacien/interne.

4. Mettre une paire de gants propre, pré dévisser le bouchon du tube Falcon 15 ml et ouvrir le sachet de compresses 5cm x 5cm

Limiter au maximum le contact entre la compresse et les gants ayant potentiellement été en contact avec des produits contenant des **molécules cytotoxiques**. A défaut, utiliser des pinces pour manipuler la compresse.

METTRE DES GANTS PROPRES A CHAQUE NOUVEAU PRELEVEMENT REALISE

5. Plier une compresse en joignant ses 2 coins en utilisant le pouce et le majeur. (Figure 1 et 2)

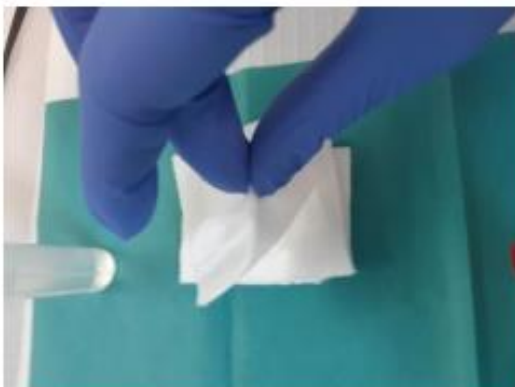


Figure 1

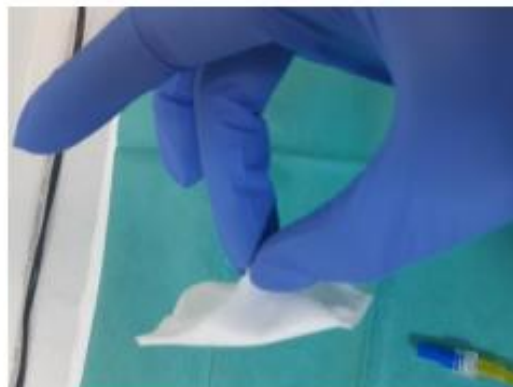


Figure 2

6. Déposer 0,1 mL d'eau PPI sur la compresse en utilisant une seringue pré-remplie. (Figure 3)



Figure 3

7. Essayer le site d'injection du connecteur de poche



Figure 5

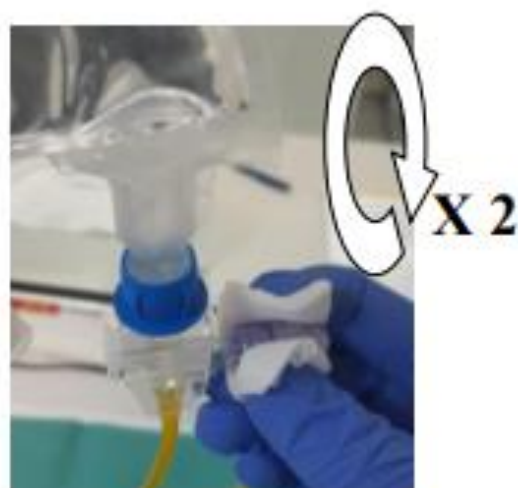


Figure 4

- Positionner la partie humidifiée de la compresse à l'arrière du site d'injection. (Figure 4)
- Ensermer le site d'injection dans la compresse en utilisant son index, tout en maintenant la compresse pliée par les 2 coins. (Figure 5)
- Faire pivoter la poche 2 fois à 360° pour revenir en position initiale
- Puis faire glisser la compresse vers l'extrémité du site d'injection. (Figure 6)
- Réaliser 3 petites rotations à l'extrémité du site d'injection. (Figure 7)

Dans le cas où le dispositif utilisé est CAIR ® le site prélevé est la valve, dans le cas des Connect Z CODAN le prélèvement s'effectuera au-dessus du bouchon.

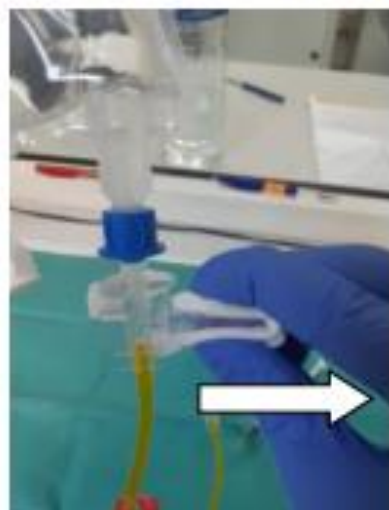


Figure 7



Figure 6

X 3

8. Insérer la compresse dans le tube Falcon de 15 mL en laissant l'embout à l'intérieur du tube. (Figure 8)

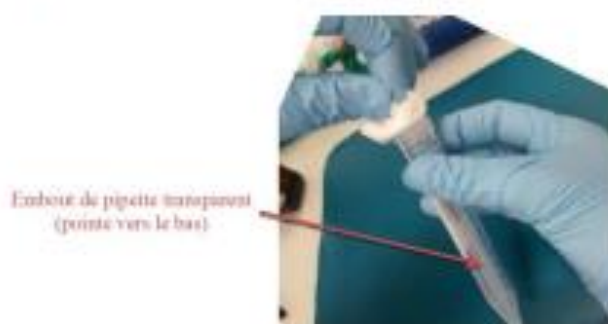


Figure 8

9. Reboucher le tube
10. Emballer la poche (sachet de taille adaptée + Opabag si précisé) selon les pratiques habituelles
11. Déposer dans le passe plat la fiche de fabrication complétée (numéro de lot de la poche, visa manipulation, visa contrôle) avec la poche et le tube contenant le prélèvement. Si plusieurs poches et prélèvements sont sortis simultanément veiller à bien les isoler les uns des autres dans le sas de sortie.

 <p>Centre Hospitalier de Lens PHARMACIE MEDICAMENTS</p>	<p>Maîtrise du Geste Technique : Formation et Evaluation des Préparateurs de l'UCPC</p> <p>Prélèvement surfacique d'une valve d'injection sur paillasse</p>	V1
---	---	----


Nom du Préparateur / Interne :

Nom du Formateur :

Formation le :

Evaluation le :

	Quel geste ?	Mots clés	Paillasse		ZAC	
			A	NA	A	NA
Installer son poste		Matériel : champ stérile absorbant – compresses 5 cm x 5 cm – tube Falcon 15 ml contenant un embout de pipette Vérifier la présence en quantité suffisante de seringues pré remplies à 0.1 ml d'eau PPI Etiqueter la poche au nom du patient				
Préparation de la compresse		METTRE DES GANTS PROPRES Desserrer le bouchon du tube Falcon 15 ml Ouvrir le paquet de compresse et saisir la compresse par les 2 coins opposés entre le pouce et le majeur Humidifier la compresse avec 0.1 ml d'eau PPI (seringue pré remplie) Placer la compresse à l'arrière du site d'injection, enserrer le site dans la compresse à l'aide de l'index et du pouce sans relâcher les coins de la compresse Effectuer 2 rotations à 360 ° de la poche de façon à essuyer la valve Faire glisser la compresse vers l'extrémité de la valve/bouchon Essuyer l'extrémité du site d'injection en effectuant 3 petites rotations Déboucher le tube Falcon Insérer la compresse dans le tube à fond conique de 15 mL en laissant l'embout à l'intérieur du tube. Reboucher le tube Placer dans le sas le prélèvement à proximité de la poche Si plusieurs prélèvements réalisés : bien isoler les poches et leurs prélèvements les uns des autres				
Effectuer le prélèvement						
Conditionner la compresse dans le tube						
		METTRE DES GANTS PROPRES A CHAQUE NOUVEAU PRELEVEMENT				

 <p>Centre Hospitalier de Lens PHARMACIE MEDICAMENTS</p>	Libération, stockage et transports des prélèvements surfaciques	V1	
Date : Mars 2022	Modifications : ☞	Rédigée par : Nom : L PACQUEU	Vérifiée et approuvée par : A. BEAUSIR

POURQUOI ?

L'objectif est de décrire les étapes de stockage et acheminement vers le centre d'analyse des prélèvements surfaciques effectués sur les valves d'injections des connecteurs de poches.

QUI ?

- Préparateurs du secteur UCPC
- Pharmaciens ou internes

OU ?

En zone administrative de l'UCPC et en pharmacie centrale

QUAND ?

Au quotidien durant les campagnes de production des poches de chimiothérapies.

De façon hebdomadaire pour le transport vers le centre d'analyse.

COMMENT ?

LIBERATION DE LA PREPARATION ET DU PRELEVEMENT

1. Récupération de la poche et du prélèvement correspondant au niveau du passe plat par le pharmacien
2. Contrôle visuel de la préparation finie (conditionnement, étiquetage, solvant, purge, clamp...) et du prolongateur utilisé
3. Validation de la préparation
4. Réalisation d'un double emballage de la poche
5. **Identification du tube contenant le prélèvement**, se référer à la **fiche de fabrication** sur lequel est indiqué la référence échantillon.



Centre Hospitalier de Lens
PHARMACIE MEDICAMENTS

Libération, stockage et transports des prélèvements surfaciques

V1

6. Compléter la fiche d'enregistrement du CBP

(R:\PharmacieMédicaments\PHADOC\PHARMACOTECHNIE (PT)\UCPC
(U)\Amélioration\Comparaison valves Codan - Cair\documents supports)

- Compléter le NOM et prénom selon la référence indiquée sur la fiche de fabrication :
NOM : CHLENS prénom : 5FU/Doxo/CycloX
- Indiquer la date de prélèvement
- Quel que soit la poche fabriquée cocher les 3 molécules** : doxorubicine, cyclophosphamide et 5 Fluorouracile

(1) CUI	FICHE D'ENREGISTREMENT	ANA-PE-TOX- T39
POLE DE BIOLOGIE PATHOLOGIE GONETIQUE INSTITUT DE DIAGNOSTIC ET AUXILAGE MOLECULAIRE Révisé le : Toxicologie 900	FICHE DE RENSEIGNEMENTS DE PRELEVEMENT SURFACIQUE POUR ANALYSE DE MOLECULE(S) CYTOTOXIQUE(S)	V : 03 Applicable au : 23/06/2018 Page 1 sur 1

Merci de transmettre, lors de l'envoi des échantillons, un bon de demande comprenant :
(1) les coordonnées du demandeur, (2) le type d'analyse demandée (a Dosage de molécule(s) cytotoxique(s) sur
prélèvement surfacique a) ainsi que (3) le nombre total d'échantillons.

Merci de remplir cette fiche de renseignements pour chaque prélèvement surfacique.

A noter qu'en suivi des historiques ne peut être réalisé que si les prélèvements sont réalisés de manière identique
pour toutes les compagnes.

NOM _____
(doit être le même pour tous les prélèvements. Exemples : "DIA LIB")

PRENOM _____
(doit brièvement préciser la localisation de prélèvement ainsi qu'un caractère distinctif. Exemples : "soléneur 1" ou "soléneur 2")

DATE DE PRELEVEMENT _____

DESCRIPTION/RENSEIGNEMENTS COMPLEMENTAIRES (si nécessaire)

Nom : CHLENS

Prénom = molécule X :

- * 5FU1, 5FU2, 5FU3 ...
- * Doxo1, Doxo2, Doxo3...
- * Cyclo1, cyclo2, cyclo3...

MOLECULE(S) RECHERCHEE(S)

- | | | | |
|---|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> 5-FLUOROURACILE
(FU5) | <input type="checkbox"/> CARBOPLATINE
(CARBPS) | <input type="checkbox"/> CYCLOPHOSPHAMIDE
(CPHOS) | <input type="checkbox"/> CYTARABINE
(CYTARS) |
| <input type="checkbox"/> DACARBAZINE
(DACARS) | <input type="checkbox"/> DOXORUBICINE
(DOXORS) | <input type="checkbox"/> EPIRUBICINE
(EPRBS) | <input type="checkbox"/> ETOPOSIDO
(ETOPS) |
| <input type="checkbox"/> GANICLOVIR
(GANCS) | <input type="checkbox"/> GEMCITABINE
(GEMCS) | <input type="checkbox"/> IFOSFAMIDE
(IFOSFS) | <input type="checkbox"/> IRINOTECAN
(IRINCS) |
| <input type="checkbox"/> METHOTREXATE
(MTXS) | <input type="checkbox"/> VINBLASTINE
(VINBLS) | <input type="checkbox"/> VINCISTINE
(VINCRS) | |
- SCREENING = 15 MOLECULES
(CYTOS)

7. Placer le prélèvement dans la glacière et la fiche d'enregistrement dans la pochette prévue à cet effet

8. Compléter le tableau de suivi (tableau de recueil de données) :

- Heure de préparation
- Corriger le dispositif utilisé s'il n'est pas celui indiqué initialement sur la fiche de fabrication
- Préparateur manipulateur



Centre Hospitalier de Lens
PHARMACIE MEDICAMENTS

Libération, stockage et transports des prélèvements surfaciques

V1

- Contrôleur
- 3^{ème} main ayant réalisé le prélèvement
- L'heure de mise au congélateur sera indiquée à postériori

n° ordonnance	Date	Heure de prélèvement	Dispositif	Dose	Préparateur	Contrôleur	3ème main (prélèvement)	référence échantillon CBP	heure de mise au congélateur
123456	01/05/2022	10:00	Codan	650	AH	AB	AB	CHUENS SPU1	13:00
123457	01/05/2022	10:00	Codan	600	AH	AB	AB	CHUENS SPUS	13:00
123458	01/05/2022	11:00	Cair	640	AH	AB	PC	CHUENS SPUS	13:00
123459	02/05/2022	14:30	Codan	790	CD	AB	AB	CHUENS SPU4	17:00
123460	02/03/2022	16:00	Cair	625	CD	AB	AB	CHUENS SPUS	17:00
123461	05/02/2022	09:45	Cair	475	CD	AB	AB	CHUENS SPUS	12:30

STOCKAGE DES PRELEVEMENTS

En fin de campagne de préparation (vers 12h30 puis vers 16h) ou plus fréquemment si nécessaire, le pharmacien emballe les prélèvements et les achemine vers la pharmacie centrale pour les stocker dans le congélateur du petit réfrigérateur présent dans le sas chariots » de la pharmacie.

Renseigner dans le tableau de suivi l'heure de la mise au congélateur des prélèvements.

Renseigner le document de suivi de température présent sur la porte du frigo.

TRANSPORT VERS LE CENTRE D'ANALYSE

Une fois par semaine, les prélèvements sont acheminés par la navette du CHU du vers le CBP de Lille, pour cela :

- 1 à 2 jours avant le départ prévu des prélèvements informer le CBP par mail de l'expédition des prélèvements :
 - Indiquer le nombre de prélèvement si connu
 - La date prévue de départ
 - Contact :
 - Dr BEAUVAL : Nicolas.BEAUVAL@chu-lille.fr
 - Mme Emmanuelle OBLED chargée de clientèle : Emmanuelle.OBLED@chu-lille.fr
 - Logistique du centre d'analyse logistiquecbp@chu-lille.fr
2. Renseigner le tableau de suivi du transport des prélèvements avec la date du transport, le nombre d'échantillon envoyés et les références
 (R:\Pharmacie Médicaments\PHADOC\PHARMACOTECHNIE (PT)\UCPC
 (U)\Amélioration\Comparaison valves Codan - Cair\suivi)

 <p>Centre Hospitalier de Lens PHARMACIE MEDICAMENTS</p>	<p>Libération, stockage et transports des prélèvements surfaciques</p>	<p>V1</p>
---	---	-----------

3. Conditionner les tubes de prélèvements dans un sachet scellé et y joindre une enveloppe kraft contenant les fiches de renseignements correspondantes et le bon de demande d'analyse complété.
4. Apposer une large étiquette sur le sachet indiquant
(R:\Pharmacie Médicaments\PHADOC\PHARMACOTECHNIE (PT)\UCPC
(U)\Amélioration\Comparaison valves Codan - Cair\documents supports)

PRELEVEMENTS DE SURFACE

A DESTINATION DU CENTRE DE BIOLOGIE PATHOLOGIE DE LILLE
SERVICE RECEPTION DES PRELEVEMENTS
RUE PAUL NAYRAC 59037 LILLE Cedex

5. La veille ou le matin du départ déposer les prélèvements au laboratoire du CH Lens en **précisant la destination, la nécessité d'une conservation et d'un transport congelé.**

Pour information au niveau du secteur « analyses extérieure » du laboratoire : les prélèvements pour départ via la navette du CHU sont stockés dans le 1^{er} tiroir du haut du congélateur, les documents à joindre doivent être déposés sur le bureau du technicien avec une note précisant la présence de prélèvements au congélateur.

Si difficulté appeler les techniciens du laboratoire du CH Lens au **1086**.

COMMANDE DE MATERIEL / KITS SUPPLEMENTAIRES

Pour commander des kits de prélèvements ou matériel supplémentaire (compresses, ...) contacter le Dr BEAUVAL à l'adresse suivante : Nicolas.BEAUVAL@chu-lille.fr

Annexe 6 : Résultats des prélèvements pour les poches de 5FU

Date	Dispositif	Dose (mg)	Préparation	Contrôle	Prélèvement	Référence	Résultats (ng de 5FU)	Commentaire
30/03/2022	Codan	740	LB	CD	CD	5FU2	< 10	Non détectée
30/03/2022	Cair	760	LB	CD	CD	5FU3	103,30	Positif
30/03/2022	Codan	425	LB	CD	CD	5FU4	< 10	Non détectée
30/03/2022	Cair	575	LB	CD	CD	5FU5	847,80	Positif
30/03/2022	Codan	755	LB	CD	CD	5FU6	< 10	Non détectée
31/03/2022	Codan	640	LB	CD	CD	5FU7	< 10	Non détectée
31/03/2022	Cair	690	LB	CD	CD	5FU8	28671,10	Positif
04/04/2022	Cair	765	FG	CD	CD	5FU9	73,10	Positif
04/04/2022	Codan	600	FG	CD	CD	5FU10	< 10	Non détectée
05/04/2022	Cair	640	AH	CD	CD	5FU11	328,00	Positif
05/04/2022	Codan	750	AH	CD	CD	5FU12	< 10	Non détectée
06/04/2022	Codan	550	AB	CD	CD	5FU13	< 10	Non détectée
06/04/2022	Codan	615	AB	CD	CD	5FU14	< 10	Non détectée
06/04/2022	Cair	555	AB	CD	CD	5FU15	47,60	Positif
06/04/2022	Cair	515	AB	CD	CD	5FU16	Traces	Positif
06/04/2022	Codan	665	AB	CD	CD	5FU17	< 10	Non détectée
07/04/2022	Codan	300	AB	CD	CD	5FU18	< 10	Non détectée
07/04/2022	Codan	640	AB	CD	CD	5FU19	< 10	Non détectée
07/04/2022	Cair	580	AB	CD	CD	5FU20	38,00	Positif
08/04/2022	Codan	770	AB	CD	CD	5FU21	< 10	Non détectée
08/04/2022	Codan	695	AB	CD	CD	5FU22	< 10	Non détectée
08/04/2022	Cair	715	AB	CD	CD	5FU23	Traces	Positif
08/04/2022	Cair	650	AB	CD	CD	5FU24	< 10	Non détectée
08/04/2022	Cair	325	AB	CD	CD	5FU25	< 10	Non détectée
12/04/2022	Cair	710	RD	AB	AB	5FU26	60,40	Positif
12/04/2022	Cair	670	RD	AB	AB	5FU27	32,80	Positif
12/04/2022	Codan	475	RD	AB	AB	5FU28	< 10	Non détectée
13/04/2022	Cair	740	RD	AB	AB	5FU29	< 10	Non détectée
13/04/2022	Codan	555	RD	AB	AB	5FU30	< 10	Non détectée
14/04/2022	Cair	690	RD	AB	AB	5FU31	138,00	Positif
14/04/2022	Codan	760	RD	AB	AB	5FU32	< 10	Non détectée
20/04/2022	Cair	615	RD	LP	FG	5FU33	75,10	Positif
20/04/2022	Cair	750	RD	LP	FG	5FU34	140,80	Positif
20/04/2022	Codan	755	RD	FG	FG	5FU35	<10	Non détectée
20/04/2022	Codan	555	RD	LP	FG	5FU36	<10	Non détectée
21/04/2022	Cair	800	FG	CD	CD	5FU37	115,80	Positif
21/04/2022	Codan	600	FG	CD	CD	5FU38	<10	Non détectée
21/04/2022	Codan	545	RD	CD	CD	5FU39	<10	Non détectée
21/04/2022	Cair	585	FG	CD	CD	5FU40	Traces	Positif
22/04/2022	Cair	650	LB	CD	CD	5FU41	32,80	Positif
22/04/2022	Codan	475	LB	CD	CD	5FU42	<10	Non détectée
22/04/2022	Cair	770	LB	CD	CD	5FU43	31,10	Positif
22/04/2022	Cair	695	LB	CD	CD	5FU44	104,40	Positif
26/04/2022	Codan	800	EC	CD	CD	5FU45	<10	Non détectée
26/04/2022	Cair	325	EC	CD	CD	5FU46	Traces	Positif
26/04/2022	Codan	800	EC	CD	CD	5FU47	<10	Non détectée
26/04/2022	Codan	710	EC	CD	CD	5FU48	<10	Non détectée
26/04/2022	Cair	745	EC	CD	CD	5FU49	143,30	Positif
28/04/2022	Codan	665	EC	FG	CD	5FU50	<10	Non détectée
28/04/2022	Cair	555	EC	CD	CD	5FU51	190,60	Positif
28/04/2022	Codan	770	EC	CD	CD	5FU52	Traces	Positif
29/04/2022	Codan	690	CD	FG	FG	5FU53	<10	Non détectée
29/04/2022	Codan	750	CD	FG	FG	5FU54	<10	Non détectée
29/04/2022	Cair	670	MQ	FG	FG	5FU55	212,80	Positif
29/04/2022	Cair	325	MQ	FG	FG	5FU56	35,50	Positif
29/04/2022	Cair	760	MQ	FG	FG	5FU57	26,40	Positif
02/05/2022	Codan	580	RD	AB	AB	5FU58	<10	Non détectée
02/05/2022	Codan	400	RD	AB	AB	5FU59	<10	Non détectée
04/05/2022	Cair	615	AB	FG	FG	5FU60	110,60	Positif
04/05/2022	Cair	545	AB	FG	FG	5FU61	28,60	Positif

Annexe 7 : Résultats des prélèvements pour les poches de doxorubicine

Date	Dispositif	Dose (mg)	Préparateur	Contrôle	3ème main (prélèvement)	Référence	Résultats ng	Commentaire
31/03/2022	Codan	44	LB	CD	CD	Doxo1	<1	Non détectée
31/03/2022	Cair	44	LB	CD	CD	Doxo2	9,70	Positif
01/04/2022	Cair	44	MQ	CD	CD	Doxo3	66,90	Positif
01/04/2022	Codan	88	MQ	CD	CD	Doxo4	<1	Non détectée
04/04/2022	Codan	100	FG	CD	CD	Doxo5	<1	Non détectée
04/04/2022	Cair	84	FG	CD	CD	Doxo6	6,20	Positif
04/04/2022	Codan	48	FG	CD	CD	Doxo7	<1	Non détectée
06/04/2022	Codan	70	AH	CD	CD	Doxo8	<1	Non détectée
06/04/2022	Cair	82	AH	CD	CD	Doxo9	3,00	Positif
07/04/2022	Codan	46	AB	CD	CD	Doxo10	<1	Non détectée
07/04/2022	Cair	94	CD	AB	AB	Doxo11	2,80	Positif
11/04/2022	Codan	50	RD	AB	AB	Doxo12	<1	Non détectée
11/04/2022	Codan	126	RD	AB	AB	Doxo13	<1	Non détectée
11/04/2022	Cair	136	RD	AB	AB	Doxo14	18,20	Positif
11/04/2022	Cair	150	RD	AB	AB	Doxo15	24,00	Positif
12/04/2022	Cair	100	RD	AB	AB	Doxo16	7,40	Positif
13/04/2022	Codan	80	RD	AB	AB	Doxo17	<1	Non détectée
14/04/2022	Cair	44	RD	AB	AB	Doxo18	<1	Non détectée
14/04/2022	Codan	86	RD	AB	AB	Doxo19	<1	Non détectée
20/04/2022	Cair	39	RD	LP	FG	Doxo20	19,90	Positif
21/04/2022	Codan	84	RD	CD	CD	Doxo21	<1	Non détectée
22/04/2022	Codan	44	RD	CD	CD	Doxo22	<1	Non détectée
25/04/2022	Cair	150	CD	FG	FG	Doxo23	9,20	Positif
25/04/2022	Cair	48	CD	FG	FG	Doxo24	Traces	Positif
25/04/2022	Codan	100	CD	FG	FG	Doxo25	<1	Non détectée
25/04/2022	Codan	84	CD	FG	FG	Doxo26	<1	Non détectée
25/04/2022	Codan	126	CD	FG	FG	Doxo27	<1	Non détectée
26/04/2022	Cair	94	EC	CD	CD	Doxo28	Traces	Positif
26/04/2022	Codan	84	CD	EC	CD	Doxo29	<1	Non détectée
27/04/2022	Cair	82	EC	FG	FG	Doxo30	6,20	Positif
27/04/2022	Cair	70	EC	FG	FG	Doxo31	12,60	Positif
28/04/2022	Cair	44	FG	CD	CD	Doxo32	3,60	Positif
28/04/2022	Codan	92	FG	CD	CD	Doxo33	<1	Non détectée
29/04/2022	Cair	50	CD	FG	FG	Doxo34	22,70	Positif
04/05/2022	Cair	92	AB	FG	FG	Doxo35	11,40	Positif
04/05/2022	Codan	78	AB	FG	FG	Doxo36	<1	Non détectée
05/05/2022	Codan	90	EC	FG	FG	Doxo37	<1	Non détectée
05/05/2022	Cair	78	EC	FG	FG	Doxo38	15,00	Positif
06/05/2022	Codan	50	FG	AB	AB	Doxo39	<1	Non détectée
06/05/2022	Cair	86	FG	RD	RD	Doxo40	11,30	Positif
10/05/2022	Codan	38,2	EC	CD	CD	Doxo41	<1	Non détectée
11/05/2022	Cair	39	EC	AB	AB	Doxo42	Traces	Positif
12/05/2022	Codan	88	EC	CD	CD	Doxo43	<1	Non détectée
12/05/2022	Cair	44	EC	CD	CD	Doxo44	9,80	Positif
12/05/2022	Cair	84	EC	CD	CD	Doxo45	4,40	Positif
13/05/2022	Codan	50	AH	AB	AB	Doxo46	<1	Non détectée
16/05/2022	Codan	50	EC	AB	AB	Doxo47	Traces	Positif
16/05/2022	Cair	84	EC	AB	AB	Doxo48	10,00	Positif
16/05/2022	Codan	48	EC	AB	AB	Doxo49	<1	Non détectée
19/05/2022	Cair	92	FG	AB	AB	Doxo50	4,00	Positif
20/05/2022	Codan	44	FG	AB	AB	Doxo51	<1	Non détectée
20/05/2022	Codan	84	RD	AB	AB	Doxo52	<1	Non détectée
23/05/2022	Codan	100	CD	FG	FG	Doxo53	<1	Non détectée
23/05/2022	Codan	52	CD	FG	FG	Doxo54	<1	Non détectée
24/05/2022	Codan	50	FG	CD	CD	Doxo55	<1	Non détectée
25/05/2022	Cair	78	EC	CD	CD	Doxo56	3,70	Positif
25/05/2022	Cair	82	EC	CD	CD	Doxo57	16,00	Positif
27/05/2022	Cair	44	MQ	AB	AB	Doxo58	12,10	Positif
								Positif 3,1 ng cyclophosphamide
27/05/2022	Cair	78	MQ	AB	AB	Doxo59	11,50	Positif
27/05/2022	Cair	86	MQ	AB	AB	Doxo60	5,20	Positif

Annexe 8 : Résultats des prélèvements pour les poches de cyclophosphamide

Date	Dispositif	Dose (mg)	Préparation	Contrôle	Prélèvement	Référence	Résultats (ng de cyclophosphamide)	Commentaire
29/03/2022	Codan	780	CD	LP	CD	Cyclo1	<1	Non détectée
30/03/2022	Cair	800	FG	CD	CD	Cyclo2	32,40	Positif
30/03/2022	Cair	1000	FG	CD	CD	Cyclo3	38,10	Positif
30/03/2022	Codan	1260	FG	CD	CD	Cyclo4	<1	Non détectée
31/03/2022	Cair	1240	LB	CD	CD	Cyclo5	201,10	Positif
31/03/2022	Codan	920	LB	CD	CD	Cyclo6	4,70	Positif
31/03/2022	Cair	960	LB	CD	CD	Cyclo7	163,50	Positif
04/04/2022	Codan	1500	FG	CD	CD	Cyclo8	<1	Non détectée
04/04/2022	Cair	1240	FG	AH	CD	Cyclo9	204,10	Positif
04/04/2022	Codan	760	AH	CD	CD	Cyclo10	<1	Non détectée
05/04/2022	Codan	1500	FG	CD	CD	Cyclo11	1,60	Positif
05/04/2022	Cair	1320	FG	CD	CD	Cyclo12	377,90	Positif
05/04/2022	Codan	740	FG	CD	CD	Cyclo13	<1	Non détectée
06/04/2022	Codan	2500	AB	CD	CD	Cyclo14	<1	Non détectée
06/04/2022	Cair	1240	AB	CD	CD	Cyclo15	22,10	Positif
07/04/2022	Codan	780	AB	CD	CD	Cyclo16	<1	Non détectée
07/04/2022	Codan	960	AB	CD	CD	Cyclo17	<1	Non détectée
07/04/2022	Cair	740	AB	CD	CD	Cyclo18	68,90	Positif
07/04/2022	Cair	840	AB	CD	CD	Cyclo19	9,20	Positif
07/04/2022	Cair	1420	CD	AB	AB	Cyclo20	131,80	Positif
11/04/2022	Codan	2400	RD	AB	AB	Cyclo21	<1	Non détectée
11/04/2022	Codan	1480	RD	AB	AB	Cyclo22	<1	Non détectée
11/04/2022	Codan	2020	RD	AB	AB	Cyclo23	<1	Non détectée
11/04/2022	Cair	2160	RD	AB	AB	Cyclo24	33,00	Positif
11/04/2022	Cair	1320	RD	AB	AB	Cyclo25	25,70	Positif
12/04/2022	Cair	1500	RD	AB	AB	Cyclo26	145,20	Positif
12/04/2022	Cair	880	RD	AB	AB	Cyclo27	29,80	Positif
13/04/2022	Cair	1300	RD	AB	AB	Cyclo28	464,40	Positif
14/04/2022	Codan	960	RD	AB	AB	Cyclo29	28,00	Positif
20/04/2022	Codan	620	CD	FG	FG	Cyclo30	<1	Non détectée
20/04/2022	Cair	1000	CD	FG	FG	Cyclo31	58,40	Positif
20/04/2022	Cair	800	CD	FG	FG	Cyclo32	69,60	Positif
21/04/2022	Codan	1240	RD	CD	CD	Cyclo33	1,80	Positif
21/04/2022	Codan	900	FG	CD	CD	Cyclo34	<1	Non détectée
21/04/2022	Cair	1260	FG	CD	CD	Cyclo35	106,70	Positif
25/04/2022	Codan	1500	CD	FG	FG	Cyclo36	112,10	Positif
25/04/2022	Cair	2400	CD	FG	FG	Cyclo37	497,90	Positif
25/04/2022	Codan	760	CD	FG	FG	Cyclo38	33,10	Positif
25/04/2022	Codan	1240	CD	FG	FG	Cyclo39	1,60	Positif
25/04/2022	Cair	2020	CD	FG	FG	Cyclo40	> 1000	Positif
26/04/2022	Cair	740	FG	CD	CD	Cyclo41	103,00	Positif
26/04/2022	Codan	1420	FG	CD	CD	Cyclo42	12,20	Positif
26/04/2022	Codan	840	FG	CD	CD	Cyclo43	<1	Non détectée
27/04/2022	Cair	1240	CD	FG	FG	Cyclo44	330,40	Positif
27/04/2022	Codan	2500	CD	FG	FG	Cyclo45	203,70	Positif
28/04/2022	Cair	1380	EC	CD	CD	Cyclo46	325,00	Positif
28/04/2022	Codan	780	EC	CD	CD	Cyclo47	<1	Non détectée
28/04/2022	Cair	840	EC	CD	CD	Cyclo48	460,60	Positif
02/05/2022	Codan	1480	RD	AB	AB	Cyclo49	3,20	Positif
04/05/2022	Codan	1380	AB	FG	FG	Cyclo50	<1	Positif : 38,7 ng de 5FU
04/05/2022	Cair	1300	AB	FG	FG	Cyclo51	154,90	Positif
05/05/2022	Cair	1360	RD	FG	FG	Cyclo52	198,30	Positif
05/05/2022	Codan	1160	RD	FG	FG	Cyclo53	<1	Non détectée
05/05/2022	Codan	980	RD	FG	FG	Cyclo54	<1	Non détectée
05/05/2022	Cair	1000	RD	FG	FG	Cyclo55	58,40	Positif
06/05/2022	Codan	800	RD	AB	AB	Cyclo56	<1	Non détectée
06/05/2022	Codan	1300	FG	RD	RD	Cyclo57	<1	Non détectée
10/05/2022	Cair	620	AB	CD	CD	Cyclo58	26,60	Positif
11/05/2022	Cair	620	EC	AB	AB	Cyclo59bis	837,10	Positif
11/05/2022	Cair	1260	EC	CD	CD	Cyclo59	36,90	Positif
12/05/2022	Cair	1240	EC	CD	CD	Cyclo60	> 1000	Positif

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2021/2022

Nom : PACQUEU

Prénom : Léa

Titre de la thèse : Contamination chimique d'un dispositif médical de préparation et d'administration des médicaments cytotoxiques : critère de choix lors d'un changement de marché ?

Mots-clés : Chimiothérapie anticancéreuse, médicaments cytotoxiques, contamination chimique, préparations magistrales d'anticancéreux, dispositifs médicaux

Résumé :

Manipulés au quotidien par les professionnels au sein des établissements de santé, les médicaments anticancéreux représentent une toxicité démontrée depuis de nombreuses années. Dans le cadre d'un appel d'offre portant sur les connecteurs de poches au CH de Lens, la question d'une différence entre les différents fournisseurs concernant le risque de contamination chimique a été soulevée. Une étude a été menée afin de comparer le Connect Z ® ONCE 2 de Codan au connecteur Cair CHD301AL. L'étude s'est déroulée de mars à juin 2022 et consistait en la réalisation d'un prélèvement surfacique sur le site d'injection des connecteurs utilisés pour préparer les poches de 5 fluorouracile, cyclophosphamide et doxorubicine. Sur les 181 poches préparées, 100 prélèvements (55 %) sont revenus positifs toutes molécules confondues. La proportion de résultats positifs est significativement plus élevée pour le connecteur CHD301AL que pour le Connect Z ® (95 % vs 14 %). Seul le cyclophosphamide était fréquemment retrouvé sur les deux DM mais la quantité était significativement plus importante pour le connecteur CHD301AL. Cette étude met en évidence une différence de risque de contamination chimique entre deux connecteurs répondant pourtant aux mêmes spécifications dans l'appel d'offre. Ce critère fera partie de ceux étudiés lors d'un prochain appel d'offre au CH Lens.

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

Assesseur(s) : Madame le Docteur Alexia Beausir, Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier de Lens

Membre(s) extérieur(s) :

Monsieur le Docteur Justin Courtin, Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Monsieur le Professeur Jean-Marc Chillon, Pharmacien, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier - Faculté de pharmacie d'Amiens - CHU d'Amiens