



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année : 2021

Thèse N°:89

# UNITE CENTRALISEE DE RECONSTITUTION DES CYTOTOXIQUES

## **THESE**

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2021*

PAR

**Madame Maria BAABBA**

*Née le 26 Septembre 1996 à Rabat*

*De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

***Pour l'obtention du diplôme***

***De Docteur en Pharmacie***

**Mots Clés** : Unité centralisée ; Cytotoxiques ; Isolateur ; Hotte à flux ; Reconstitution.

**Membres du Jury** :

**Pr Mustapha BOUATIA**

Professeur de Chimie Analytique

**Pr Yassir BOUSLIMAN**

Professeur de toxicologie

**Pr Sanae MAKRAM**

Professeur de Pharmacologie

**Pr Jaouad EL HARTI**

Professeur de Chimie Thérapeutique

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنما أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 - 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 - 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 - 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 - 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 - 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 - 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003- 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

*Doyen*

Professeur Mohamed ADNAOUI

*Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes*

Professeur Brahim LEKEHAL

*Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

*Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Younes RAHALI

*Secrétaire Général :*

Mr. Mohamed KARRA

# 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

## Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne - *Clinique Royale*

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

Pr. SETTAF Abdellatif

Pathologie Chirurgicale

## Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne - *Doyen de la FMPR*

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

## Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

## Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

Pr. BAYAHIA Rabéa

Néphrologie

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

Pr. BERRAHO Amina

Ophthalmologie

Pr. BEZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique *Méd.Chef Maternité des Orangers*

Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie- *Dir. du Centre National PV Rabat*

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

## Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale *Doyen de FMPT*

Pr. BENSOUDA Adil

Anesthésie Réanimation

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Gastro-Entérologie

Pr. CHRAIBI Chafiq

Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya

Cardiologie

Pr. JIDDANE Mohamed

Anatomie

Pr. ZOUHDI Mimoun

Microbiologie

## Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine

Radiothérapie

Pr. BENRAIS Nozha

Biophysique

Pr. CAOUI Malika

Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Noureddine

\*Enseignant militaire

### **Doyen de la FMPA**

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - *Directeur du CHIS*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie - Obstétrique  
Dermatologie

### **Urologie Inspecteur du SSM**

Pédiatrie  
Traumatologie - Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur HMI MohammedV*

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique

Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
\*Enseignant militaire  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami

\*Enseignant militaire

Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie-*Directeur Hôp. Cheikh Zaid*  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie

Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie

Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik

Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina

Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
*Directeur Hôp. Des Enfants Rabat*  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)*  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie

\*Enseignant militaire



Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

### Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
\*Enseignant militaire  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

### Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophthalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie

Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophthalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophthalmologie  
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire

\*Enseignant militaire



Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

### AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*

Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire

*Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.*

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire

\*Enseignant militaire

Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid \*  
Pr. ICHOU Mohamed \*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain \*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
Pr. DOGHMI Kamal \*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*

Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

\*Enseignant militaire

Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADÉ Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
\*Enseignant militaire  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

### **Décembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*

\*Enseignant militaire

Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne *Directeur ERSSM*  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie-Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique

Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI NIZARE  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JAOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryem  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed \*  
Pr. LATIB Rachida

Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie

\*Enseignant militaire

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

### **MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss\*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale\*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

\*Enseignant militaire

Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

## DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

## AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

## *PROFESSEURS AGREGES :*

### JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

### JUIN 2017

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
  
Dermatologie  
Rhumatologie

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

\*Enseignant militaire

## MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

## NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

## NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT HICHAM\*  
Pr. BOUKHRIS JALAL\*  
Pr. CHAFRY BOUCHAIB\*  
Pr. CHAHDI HAFSA\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI AMAL\*  
Pr. DOGHMI NAWFAL\*  
Pr. ELALAOUI SIDLYASSIR  
Pr. EL ANNAZ HICHAM\*  
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI\*  
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EL KAOUI HAKIM\*  
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation

\*Enseignant militaire



Pr. EN-NAFAA ISSAM\*  
 Pr. HAMAMA JALAL\*  
 Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB\*  
 Pr. HJIRA NAOUFAL\*  
 Pr. JIRA MOHAMED\*  
 Pr. JNIENE ASMAA  
 Pr. LARAQUI HICHAM\*  
 Pr. MAHFOUD TARIK\*  
 Pr. MEZIANE MOHAMMED\*  
 Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES\*  
 Pr. MOUZARI YASSINE\*  
 Pr. NAOUI HAFIDA\*  
 Pr. OBTEL MAJDOULINE  
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
 Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
 Pr. SBITTI YASSIR\*  
 Pr. ZADDOUG OMAR\*  
 Pr. ZIDOUH SAAD\*

Radiologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 O.R.L  
 Dermatologie  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 Chirurgie-Générale  
 Oncologie Médicale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Parasitologie-Mycologie  
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Oncologie Médicale  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Anesthésie-Réanimation

## 2 -ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia  
 Pr. ALAMI OUHABI Naima  
 Pr. ALAOUI KATIM  
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
 Pr. ANSAR M'hammed  
 Pr .BARKIYOU Malika  
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
 \*Enseignant militaire  
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
 Pr. DAKKA Taoufiq  
 Pr. FAOUZI Moulay El Abbas  
 Pr. IBRAHIMI Azeddine  
 Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
 Pr. RIDHA Ahlam  
 Pr. TOUATI Driss  
 Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacologie  
 Histologie-Embryologie  
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
 Histologie-Embryologie  
 Génétique Humaine  
 Applications Pharmaceutiques  
 Physiologie *Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.*  
 Pharmacologie  
 Biologie moléculaire/Biotechnologie  
 Chimie Organique  
 Chimie  
 Pharmacognosie  
 Pharmacologie

\*Enseignant militaire

## **PROFESSEURS HABILITES :**

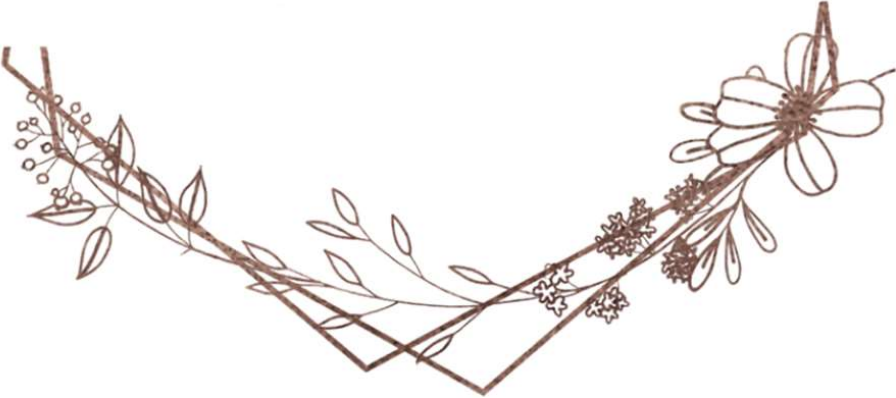
Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

\*Enseignant militaire

*Mise à jour le 09/04/2021*  
*KHALED Abdellah*  
*Chef du Service des Ressources Humaines*  
*FMPR*



*Dedicaces*



*Au nom du Dieu le Clément, le Miséricordieux,*

*le tout Puissant*

*Qui m'a donné la force pour survivre*

*et l'audace pour dépasser toutes les difficultés*

*Je dédie ce travail en signe de respect*

*et de reconnaissance :*

**À  
FEU SA MAJESTE LE ROI  
HASSAN II**



*Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.*

**À  
SA MAJESTÉ LE ROI MOHAMED VI  
CHEF SUPRÊME ET CHEF D'ETAT-MAJOR GÉNÉRAL DES FORCES  
ARMÉES ROYALES  
ROI DU MAROC ET GARANT DE SON INTÉGRITÉ TERRITORIALE**



*Qu'Allah le glorifie et préserve son Royaume.*

**À**  
**SON ALTESSE ROYALE**  
**LE PRINCE HÉRITIER**  
**MOULAY EL HASSAN**



*Que Dieu le garde.*



**À**  
**SON ALTESSE ROYALE**  
**LE PRINCE MOULAY RACHID**



*Que Dieu le protège.*

À

**TOUTE LA FAMILLE ROYALE**

**À**

**Monsieur le Général de Corps d'Armée**

**Abdelfattah LOUARAK**

**Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud**

*En témoignage de notre grand respect*

*Notre profonde considération et sincère admiration*



**À**

**Monsieur le Médecin Général de Brigade**

**Mohammed ABBAR**

**Professeur d'Urologie.**

**Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.**

*En témoignage de notre grand respect,*

*Et notre profonde considération*

**À**

**Monsieur le Médecin Général de Brigade**

**El Mehdi ZBIR**

**Professeur de Cardiologie Directeur de l'HMIMV –Rabat.**

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*



**À**

**Monsieur le Médecin Général de Brigade Abdelatif BOULAHYA**

**Professeur de Chirurgie Cardio-vasculaire**

**Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech**

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*

**À**

**Monsieur le Médecin Colonel Major**

**Mohammed EL BAAJ**

**Professeur de Médecine Interne, Directeur de l'HMMI-Meknès.**

*En témoignant de notre grand respect  
et notre profonde considération*



**À**

**Monsieur le Médecin Colonel**

**FILALI Karim**

**Professeur d'Anesthésie-Réanimation**

**Directeur de l'E.R.S.S.M.**

*En témoignage de notre grand respect  
Et notre profonde considération.*

**À**

**Monsieur le Médecin Colonel**

**Abderrahmane ELMATAR**

**Commandant du groupement formation et instruction ERSSM**

*En témoignage de notre grand respect*

*Et notre profonde considération*

**A**

**Monsieur le Pharmacien Colonel**

**Jamal LAMSAOURI**

**Professeur de chimie thérapeutique**

**Chef du pôle de pharmacie à l'HMMIV-Rabat**

*Je vous remercie pour votre accueil et votre hospitalité chaleureuse qui m'ont permis d'effectuer mon stage dans les meilleures conditions.*



**A**

**Monsieur le Pharmacien Commandant**

**Badr ADOUANI**

**Professeur assistant en toxicologie**

*Ce travail n'aurait pu être mené sans vos précieux conseils et vos remarques pertinentes visant à l'amélioration de la qualité de cette réflexion, vos compétences et votre expérience ont permis une bonne orientation de ce travail.*

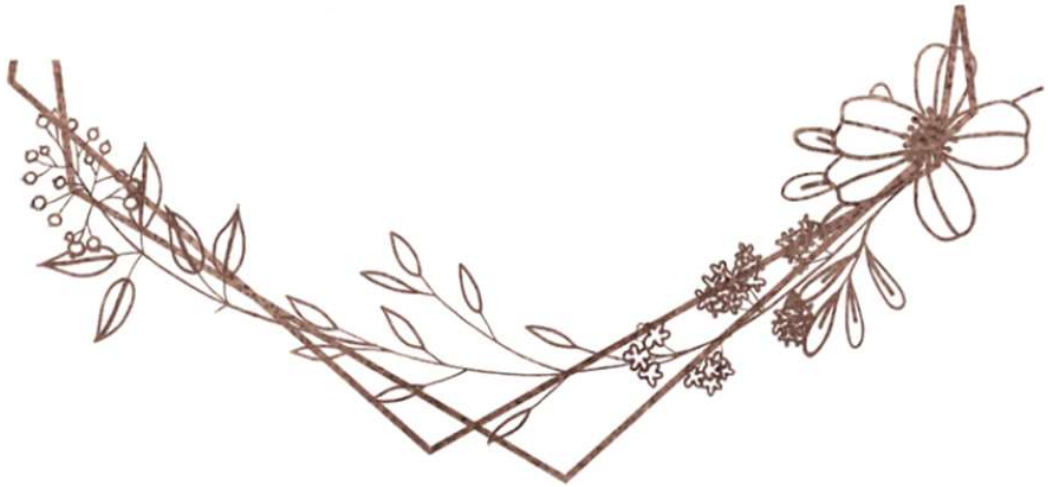
*C'est avec un cœur ému que je dédie ce travail à **mes chers parents** qui m'ont épaulé régulièrement durant mon cursus scolaire, leur encouragement et leur affection inépuisable sont pour moi le pilier fondamental de ce que je suis et ce que je fais.*

*A **mes amis et collègues**, je voudrais exprimer ma reconnaissance envers eux, qui m'ont apporté leur soutien morale tout au long de ma démarche, merci pour les moments simples qui sont devenus inoubliables grâce à vous, merci de m'avoir motivé lorsque j'en avais besoin.*

*Je suis tout particulièrement gré aux **professeurs de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat** de nous avoir enseigné, inspiré, guidé durant le cursus universitaire, je garderai toute ma vie un très bon souvenir de ces années d'étude.*



*Remerciements*



**NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE**

**MONSIEUR LE PHARMACIEN**

**MUSTAPHA BOUATIA**

**PROFESSEUR DE CHIMIE ANALYTIQUE**

*Je tiens à vous exprimer ma gratitude pour nous faire l'honneur de  
présider le jury de notre thèse. Veuillez trouver ici l'expression de notre  
grand respect.*

**NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE**

**MONSIEUR LE PHARMACIEN COLONEL**

**YASSIR BOUSLIMAN**

**PROFESSEUR DE TOXICOLOGIE**

*Mes plus sincères remerciements pour votre disponibilité, votre partage abondant de savoir et votre soutien constant tout au long de l'élaboration de cette thèse, j'ai beaucoup appris de votre compétence, de votre rigueur et votre modestie qui suscitent un profond respect. Ce travail sera le témoignage de tout mon estime.*

**NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE**

**MONSIEUR LE PHARMACIEN**

**JAOUAD EL HARTI**

**PROFESSEUR DE CHIMIE THERAPEUTIQUE**

*J'adresse mes remerciements également à vous d'avoir assisté à ma soutenance et me faire bénéficier de votre lecture très attentive et de vos remarques précieuses visant l'amélioration de mon travail.*

**NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE**  
**MADAME LA PHARMACIENNE**  
**SANAE MAKRAM**  
**PROFESSEUR DE PHARMACOLOGIE**

*Nous vous sommes très reconnaissants pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre grand respect.*

# *Liste des abréviations*



## **ABBREVIATIONS**

**5HT** : Sérotonine.

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**ASHP** : American Society of Health System Pharmacists.

**AUC** : Aire sous la courbe.

**BPP** : Bonnes Pratiques de Manipulation.

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication.

**BPPH** : Bonnes pratiques de la pharmacie hospitalière.

**CSH** : Cellule souche hématopoïétique.

**CG** : Cockroft Gault.

**CLP** : Classification Labelling Packaging.

**CIRC=IARC** : Centre international de recherche sur le cancer.

**CA** : Aberration chromosomique.

**Chr** : Chromosome.

**CMR** : Carcinogène, Mutagène, toxique pour la Reproduction.

**DPTE** : Porte à transfert étanche.

**EPI** : Equipement de Protection Individuelle.

**FEVG** : Fraction d'éjection ventriculaire gauche.

**FISH** : Fluorescence in situ hybridation.

**G-CSF** : Granulocyte colony stimulating factor.

**HEPA** : High efficiency particulate air.

**HTAP** : Hypertension artérielle pulmonaire.

**IBE** : Indicateur biologique d'exposition.

**ICC** : Indice de Contact Cytotoxique.

**IL2** : Interleukine 2.

**IRMA** : Insuffisance rénale et médicaments anticancéreux.

**ISO** : International Organization for Standardization (Organisation internationale de normalisation).

**KDOQI** : Kidney disease outcomes quality.

**MCTX** : Médicaments cytotoxiques.

**MDRD** : Modification of Diet in Renal Disease.

**MN** : Micronucléides.

**NIOSH** : National Institute for Occupational Safety and Health.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**Pa** : Pascal.

**PG2** : Prostaglandine 2.

**PMMA** : Polyméthylmétacrylate.

**PPP** : Produit passout port.

**PSB** : Poste de sécurité biologique.

**PSC** : Poste de sécurité cytotoxique.

**PSM** : Poste de sécurité microbiologique.

**PVC** : Polychlorure de vinyl.

**REACH** : Registration, Evaluation, Autorisation and restriction of Chemicals.

**SBEP** : Surveillance biologique de l'exposition professionnelle.

**SCE** : Echange de chromatides sœurs.

**SFPO** : Société Française de la Pharmacie Oncologique.

**UFC** : Unité formant colonie.

**US** : United States.

**URCC** : Unité de Reconstitution Centralisée de Cytotoxique.

**UV** : Ultraviolet.

**ZAC** : Zone à atmosphère contrôlée.

# *Liste des illustrations*

## LISTE DES TABLEAUX.

Tableau I: Classification des médicaments anticancéreux (Dénomination commune internationale DCI) par le CIRC. [22].....	20
Tableau II: Résultats des études de génotoxicité réalisés entre 2010 et 2015 chez les professionnels de santé exposés aux cytotoxiques. [16].....	25
Tableau III: Moyens de prévention collective et individuelle recommandés lors du contact direct et/ou indirect avec les cytotoxiques. [20].....	26
Tableau IV: Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones à atmosphère contrôlée durant la production. [30] .....	30
Tableau V: Nombre maximal autorisé de particules pour les différentes classes de ZAC « au repos » et « en activité » : [3] .....	32
Tableau VI: Classes de ZAC en fonction de l’installation pour un risque microbiologique faible. [27].....	33
Tableau VII: Classes particulières suivant la norme NF EN ISO 14644-1 .....	34
Tableau VIII: Les règles d’habillement recommandées pour chaque classe de ZAC .....	40
Tableau IX: Les principales caractéristiques des différentes classes de PSM....	54
Tableau X : Fonctions des différentes enceintes ventilées : [39]: .....	55
Tableau XI: Synthèse des critères de choix entre un isolateur et une hotte à flux laminaire.....	57
Tableau XII: Risque d’exposition lors de la manipulation des cytotoxiques .....	59
Tableau XIII: Méthodologie et fréquence de réalisation des contrôles .....	69

## LISTE DES FIGURES.

Figure 1: Limites de la classe 8 de la norme NF EN ISO14644-1 « au repos ».	42
Figure 2: Schéma de principe d'un isolateur. [27].....	44
Figure 3: Schéma d'un isolateur à manchettes.....	46
Figure 4: Schéma d'un isolateur en ligne. [25].....	47
Figure 5: Schéma d'un isolateur à hémiscaphandre. [25].....	47
Figure 6: Schéma de principe de fonctionnement d'un PSM. [27].....	53
Figure 7: Mise en évidence d'une fuite dans le bouchon de protection de l'aiguille par marquage à la fluorescéine. [2].....	68

# *Sommaire*

INTRODUCTION.....	1
A-Historique :.....	3
B-Toxicité des cytotoxiques : .....	4
B-1 - Impacts sur le patient :.....	4
B-1-1-Principaux effets indésirables non spécifiques :.....	4
B-1-1-1- Toxicité digestive : .....	4
B-1-1-1-1- Nausées et vomissements :.....	4
B-1-1-1-2 Diarrhée et constipation : .....	5
B-1-1-2 Toxicité hématologique : .....	5
B-1-1-2-1-Anémie : .....	6
B-1-1-2-2- Neutropénie :.....	6
B-1-1-2-3-Thrombopénie : .....	6
B-1-1-3- Toxicité cutanéomuqueuse :.....	7
B-1-1-3-1-Alopécie : .....	7
B-1-1-3-2-Mucites :.....	7
B-1-2- Principaux effets indésirables spécifiques :.....	8
B-1-2-1-Toxicité rénale :.....	8
B-1-2-2- Toxicité Cardiaque : .....	10
B-1-2-3-Neurotoxicité :.....	10
B-2- Impacts sur la préparation : .....	11
B-3- Impacts sur le professionnel de santé : .....	12
B-3-1-Evaluation des expositions professionnelles aux MCTX : .....	13
B-3-1-1-Les outils de mesures à disposition : .....	13
B-3-1-2-Identification des sources et des voies d'exposition : .....	15
B-3-1-3-Identification des professionnels exposés : .....	18
B-3-2-Principaux agents cytotoxiques à risque. ....	19
B-3-3-Effets de l'exposition professionnelle sur l'organisme : .....	20

B-3-3-1-Type de toxicité : .....	21
B-3-3-2-Risques mutagène, tératogène et carcinogène des anticancéreux : .....	21
B-3-3-3-Intoxications systémiques : [2] .....	25
B-3-3-4-Action irritative et sensibilisante : .....	25
B-3-4-Prévention de la contamination : .....	26
B-4- Impacts sur l'environnement : .....	27
B-5- Impacts financiers : .....	28
C- Aspects réglementaire et normatif : .....	28
D- Avantages d'une UCRC : .....	28
E- Unité de reconstitution des cytotoxiques : .....	29
E-1- ZAC : .....	29
E-1-1- Définition : .....	29
E.1.2.Classification : .....	31
E.1.2.1. Classe des ZAC : .....	31
E.1.2.2.Les règles de travail dans les ZAC : .....	34
E-1-2-2-1- Qualification des personnels : .....	34
E-1-2-2-2- L'hygiène : .....	37
E-1-2-2-3- Les règles d'habillement : .....	39
E-1-2-2-4 Bonne pratique de manipulation : .....	41
E.1.2.3. Traitement de l'air : .....	42
E-2- L'isolateur : .....	43
E-2-1- Définition : .....	43
E-2-2- Structure : .....	43
E-2-3- Fonctions d'un isolateur : .....	48
E-2-3-1- Contrôle de ventilation : .....	48
E-2-3-2- Stérilisation de l'air et des surfaces : .....	49
E-2-3-3- Les dispositifs de transfert : .....	50



E-2-4- Traitement de l'air et des systèmes de biodécontamination : .....	51
E-3- Hotte à flux laminaire : .....	52
E-4- Comparaison isolateur/ hotte à flux laminaire : .....	55
E-5- Fabrication proprement dite : .....	59
E-5-1- Protocoles du manipulateur : .....	61
E-5-2- Protocoles et calculs des doses / Validation Pharmaceutique : .....	64
E-5-3- Etiquetage : .....	65
E-5-4- Conditionnement : .....	66
E-5-5- Libération de la préparation : .....	66
E-6- Contrôles : .....	67
E-6-1- Contrôles des locaux et des équipements : .....	67
E-6-1-1- Contrôles physiques : [32] .....	67
E-6-1-2- Contrôles microbiologiques : .....	67
E-6-1-3- Surveillance des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée : (selon les BPF) [30] .....	69
E-6-1-4- Les recommandations de la SFPO pour le contrôle des locaux et des équipements : .....	70
E-6-2- Contrôles de contamination chez le personnel : .....	71
E-6-2-1- Evaluation de l'exposition par monitoring biologique : .....	71
E-6-2-2- Evaluation du risque génotoxique par monitoring biologique : [2] .....	72
E-7- Transport : .....	72
E-8- Gestion des déchets : .....	73
E-9- Nettoyage et entretien : .....	75
CONCLUSION .....	79
RESUMES .....	81
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	85



# *Introduction*

La chimiothérapie anticancéreuse a parcouru un long chemin grâce au diagnostic précoce de certains types de cancer, à une meilleure maîtrise des protocoles, à la prévention de certains effets indésirables et à la découverte de certaines molécules innovantes. [1]

L'utilisation de médicaments cytotoxiques a amélioré le pronostic de nombreuses maladies néoplasiques. Il y a beaucoup de ces médicaments qui ont des structures chimiques différentes. Les inhibiteurs de la prolifération cellulaire sont également utilisés comme immunosuppresseurs dans le traitement des maladies rhumatoïdes ou auto-immunes. Les inhibiteurs de la prolifération cellulaire peuvent avoir des propriétés cancérigènes, mutagènes et reproductives. Par conséquent, les risques pour le personnel doivent être pris en compte si les mesures de protection nécessaires ne sont pas prises lors de la préparation, de la gestion et de l'élimination. [2].

La reconstitution antinéoplasique pose donc des problèmes de santé publique en termes de protection des personnes, d'environnement, de sécurité des patients et de qualité des médicaments administrés. Ainsi le pharmacien vise à assurer au patient une qualité médicamenteuse complète. Administration de médicaments à la suite de délibérations préventives et à travers une série de mesures qui seront mises en œuvre dès la mise en place de l'unité centralisée. Il est important de travailler en étroite collaboration avec l'unité de soins, car la complémentarité et le dialogue ne font qu'améliorer les services aux patients hospitalisés et faciliter le travail de chacun. De plus, la centralisation planifiée optimise la gestion des médicaments anticancéreux coûteux. [3]

L'objectif principal du pharmacien est de présenter la posologie sous la forme optimale pour le patient selon la prescription prescrite par le spécialiste. [3]

Le groupe de travail de recherche clinique sur le cancer [2] a évalué le risque d'atteinte à la santé et a formulé des recommandations sur les mesures de protection dans ce domaine. C'est ainsi que les termes « préparation » et « reconstitution » sont définis comme suit :

- La fabrication comprend toutes les étapes de travail telles que l'approvisionnement en matériaux et produits, la fabrication, le contrôle qualité, l'approbation, le stockage et les contrôles associés.

- La reconstitution d'un cytostatique est une préparation d'une spécialité qui peut être utilisée immédiatement selon les informations contenues dans les informations officielles et est destinée à être utilisée par le médecin traitant du patient.

Le terme « préparation » comprend à la fois la « fabrication » et la « reconstitution ». [2]

L'objectif principal de notre mise au point est de mettre la lumière sur les différentes étapes de préparation des cytotoxiques au sein d'une unité de reconstitution et de comparer les deux enceintes utilisées pour la reconstitution : hotte à flux laminaire et l'isolateur.

## **A-HISTORIQUE :**

La préparation des cytostatiques n'est pas un acte sans danger pour les professionnels qui les manipulent. Dès la fin des années 1970, les premières questions ont été abordées concernant les risques encourus par le personnel soignant préparant et administrant les traitements anticancéreux suite à la déclaration de plusieurs cas de toxicité. Diverses problématiques liées à l'utilisation de ces médicaments ont été mentionnées dans la littérature : effets allergiques, irritatifs et généraux (atteinte hépatique, asthme, céphalées, chute de cheveux, eczéma...), des effets cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques. [4,5]

Au cours des années 1980, des recommandations pour la manipulation des cytotoxiques ont été publiées. Les auteurs recommandent de travailler sous hotte à flux laminaire vertical, de porter des gants stériles jetables et de séparer les déchets pour l'incinération. Par la suite, des recommandations ont été élaborées par des associations professionnelles et des organisations gouvernementales. [4]

Le National Study Commission on Cytotoxic Exposure des Etats Unis a recommandé, en 1984, l'utilisation des postes de sécurité microbiologique (PSM), de classe II de type A, voire un poste de sécurité microbiologique de classe II de type B3 si possible. Ces recommandations ont été appliquées pour la préparation d'agents cytotoxiques potentiellement dangereux. Par la suite, des unités centralisées de reconstitution des cytotoxiques ont été créés. Cette unité est constituée d'une équipe de pharmaciens et de préparateurs en pharmacie spécialisés dans le traitement de chimiothérapie anticancéreuse. [6]

En 1986, les guidelines publiés par la U.S. Occupational Safety and Health Administration a noté “ deux éléments essentiels pour assurer le respect des BPP ” : l’éducation et la formation de tout le personnel impliqué dans la préparation des médicaments cytotoxiques et le poste de sécurité microbiologique”. [6]

En 2004, le NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) a publié un document sur la sécurité des travailleurs manipulant les médicaments dangereux, suivi d’une publication de la liste de ces médicaments en 2006. [4]

Ainsi, la reconstitution des anticancéreux s’est orientée progressivement vers une centralisation au sein de la pharmacie à usage intérieur afin d’assurer une protection optimale du personnel et une meilleure sécurité thérapeutique des patients.

Les conséquences de cette organisation ont conduit à une standardisation des pratiques, à la mise en place d’un système d’assurance qualité et à la rationalisation de la consommation des agents anticancéreux. [7]

## **B-TOXICITE DES CYTOTOXIQUES :**

### **B-1 - Impacts sur le patient :**

La cytotoxicité de ces médicaments se définit par la capacité à tuer les cellules tumorales, ces effets antiprolifératifs qui ne sont pas systématiquement dirigés contre les cellules tumorales, et est particulièrement toxique contre les cellules à régénération rapide (spermatozoïdes, cellules de la moelle osseuse, épithélium digestif, phanères...). En raison de son manque de sélectivité et de son faible index thérapeutique, la cytotoxicité a de nombreux effets indésirables qui peuvent être classés selon leur spécificité : spécifiques et non spécifiques pour une classe ou une substance particulière. [8,9]

### **B-1-1-Principaux effets indésirables non spécifiques :**

#### ***B-1-1-1- Toxicité digestive :***

##### ***B-1-1-1-1- Nausées et vomissements :***

Le vomissement est un mécanisme réflexe de protection du corps, qui est activé après l'absorption des toxines et se produit particulièrement lors de la chimiothérapie anticancéreuse et pendant la grossesse et le mal des transports...

Le principal médiateur impliqué dans ce mécanisme est la sérotonine qui joue un rôle important (via les récepteurs 5HT3) dans les vomissements induits par la chimiothérapie, elle est également impliquée en association avec les molécules pro-inflammatoires (IL2, PGE2) dans l'induction des vomissements retardés. [9]

Les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie demeurent très fréquents, leur incidence dépend de la molécule mais aussi de la dose utilisée, ce qui impacte ainsi la qualité de vie du patient, se traduisant par une interruption ou une modification du traitement, une incapacité ou une perte d'appétit.

Ils peuvent être aigu après 24 heures de l'administration de la chimiothérapie, retardé et peuvent durer une semaine après la chimiothérapie ou bien se produisant avant l'administration du médicament et dans ce cas elle est généralement psychogène. [9,10]

#### ***B-1-1-2 Diarrhée et constipation :***

D'autres maladies gastro-intestinales sont observées lors de l'utilisation des cytostatiques, en particulier, les diarrhées (induites par l'irinotécan, la fluorouracile, ...) qui sont traitées avec une prémédication à l'atropine, notamment avec l'utilisation d'antidiarrhéiques classiques. La constipation peut facilement être traitée avec des laxatifs. [9]

#### ***B-1-1-2 Toxicité hématologique :***

Il s'agit d'une toxicité précoce, la plus courante, elle apparaît 10 à 14 jours après le début du traitement et il faut environ 3 semaines pour se normaliser. [9,10]

Les substances cytotoxiques détruisent les cellules souches hématopoïétiques (CSH) pendant la différenciation et épargnent les cellules souches auto-renouvelables. Cette toxicité est presque toujours dose-dépendante, réversible et non cumulative, à l'exception de certaines substances à toxicité retardée et cumulatives telles que le busulfan, les nitrosourées et le carboplatine. L'association de plusieurs substances myélotoxiques augmente le risque de toxicité hématologique. Cette toxicité peut se manifester par une pancytopenie ou des dommages à n'importe quelle lignée. [9]

### ***B-1-1-2-1-Anémie :***

L'anémie est très fréquente, surtout après plusieurs cures de traitement. Les effets de l'anémie sont moins sévères, mais les symptômes cliniques, notamment la fatigue et l'essoufflement, affectent la qualité de vie du patient au quotidien et ne doivent pas être négligés. [9,11] Le traitement de l'anémie comprend l'administration d'érythropoïétine et une transfusion sanguine de culots globulaires. [10]

### ***B-1-1-2-2- Neutropénie :***

La neutropénie est l'effet le plus toxique avec le plus grand risque de décès. Elle est définie comme une diminution des polynucléaires neutrophiles en dessous de 1,5 g/L, elle est souvent réversible, non cumulative, dose-dépendante commençant 8 jours après la chimiothérapie et survenant plus fréquemment pendant 14 jours.

La principale constatation est un risque accru d'infection chez ces patients, qui dépend de la gravité et de la durée de la neutropénie. [9] Si la neutropénie est prolongée, le risque d'infection est élevé et une antibiothérapie et un facteur de croissance des granulocytes (granulocyte colony-stimulating factor-G-CSF) peuvent être proposés. [11] Ces facteurs (filgrastim, lénograstim...) réduisent l'incidence et la durée de la neutropénie [10].

### ***B-1-1-2-3-Thrombopénie :***

La thrombopénie (nombre de plaquettes inférieur à 150 g/L) associée à un risque majeur d'hémorragie [11]. Elle est retardée (2 à 4 semaines) par rapport à la leucopénie, elle est souvent induite par la plupart des médicaments utilisés pour le cancer du poumon, en particulier le carboplatine, la gemcitabine et le topotécan. [10] Elle est aussi spécifique de certaines molécules à savoir la carmustine, busulfan, melphalan et cyclophosphamide à forte dose. [9]

Elle peut se manifester par un purpura, des épistaxis ou des gingivorragies.

La thrombopénie induite par le topotécan survient avec un délai d'environ 15 jours et dure en moyenne 5 jours. Les alcaloïdes du cisplatine et de la pervenche induisent une thrombocytopénie légère. Le traitement repose sur la transfusion de concentrés plaquettaires. [10]

### ***B-1-1-3- Toxicité cutanéomuqueuse :***

#### ***B-1-1-3-1-Alopécie :***

Elle est totale ou partielle et fréquemment rencontrée selon les molécules cytotoxiques utilisées. Elle débute 10 à 20 jours après le début de la chimiothérapie et atteint un effet maximal environ 2 mois après. Les ongles deviennent cassants et la pilosité disparaît. Les cytotoxiques bloquent les cellules souches qui sont à l'origine de la pousse des cheveux mais ne les détruisent pas, ce qui explique que l'alopécie soit réversible à l'arrêt du traitement. La repousse peut alors demander plusieurs semaines à plusieurs mois et s'effectuer avec une modification de la texture et de la couleur des cheveux. L'impact psychologique de cet effet indésirable ne doit pas être sous-estimé, et il peut être très mal vécu aussi bien chez les femmes que chez les hommes. [9]

Le regard des autres est une source d'angoisse pour le patient atteint d'un cancer. L'alopécie chimio- induite contribue considérablement à ce sentiment ressenti par les malades. L'alopécie intervient environ trois semaines après le début de la chimiothérapie. Elle est dans tous les cas réversible à l'arrêt du traitement. [10]

L'alopécie est réversible mais s'accompagne d'un fort impact psychologique. Si le malade raccourcit ses cheveux, leur chute est moins spectaculaire et le port d'une perruque plus facile. [11]

#### ***B-1-1-3-2-Mucites :***

Le tube digestif est très sensible à la chimiothérapie et, en particulier, la cavité buccale. Une mucite est une stomatite iatrogène qui se manifeste par un érythème de la muqueuse avec sensation de brûlure et apparition d'ulcérations très douloureuses, souvent 7 à 14 jours après la chimiothérapie et pouvant persister pendant plusieurs semaines. Elles peuvent s'étendre à toutes les muqueuses oropharyngées et former des lésions plus profondes sur le tractus digestif.

Cet effet indésirable s'observe avec certains cytotoxiques, en particulier bléomycine, anthracyclines, méthotrexate, 5-fluorouracile, mais aussi avec les thérapies ciblées (22 %) et la radiothérapie.

La qualité de vie du malade est particulièrement affectée par la douleur et les conséquences sur l'alimentation et l'appétit. Les lésions sont également susceptibles de



s'infecter, et cet effet indésirable peut donc être à l'origine de report de cures et/ou de réduction des doses de cytotoxiques. [9]

La mucite buccale ou gastro-intestinale est une complication potentiellement sévère d'un traitement anticancéreux, La mucite peut présenter différentes formes cliniques plus ou moins sévères (grades 1 à 4), allant de l'érythème déplaçant à des ulcères. Les mucites apparaissent sous la forme ulcérateuse 7 à 14 jours après le cycle de chimiothérapie. L'intensité et la fréquence de survenue des mucites dépendent du médicament et de facteurs propres aux patients (xérostomie, état buccodentaire...). La prévention des mucites repose sur la remise en état de la dentition (extraction des dents à haut risque infectieux, détartrage...), le maintien de la salivation (suçage de glaçons, stimulants de la salivation), le brossage dentaire avec une brosse souple, les soins buccaux (solution bicarbonatée), et parfois l'utilisation du fluconazole. Dès lors que la mucite est installée, les mesures curatives regroupent le traitement de la douleur (antalgiques de palier III) et une bonne hydratation de la muqueuse. Un traitement antifongique local par azolés (fluconazole, miconazole) ou amphotéricine B doit être mis en œuvre en cas de candidose buccale. [10]

### **B-1-2- Principaux effets indésirables spécifiques :**

#### ***B-1-2-1-Toxicité rénale :***

La tolérance rénale des anticancéreux est un problème d'actualité lié à la fois à la toxicité intrinsèque de certaines chimiothérapies anticancéreuses et au terrain des patients qui les reçoivent. L'altération de la fonction rénale secondaire aux anticancéreux peut s'exprimer sous toutes les formes connues d'atteintes rénales (obstructive, fonctionnelle, organique secondaire aux traitements, à la radiothérapie, à une glomérulopathie paranéoplasique, à une microangiopathie thrombotique...). L'index thérapeutique des anticancéreux est souvent faible et les doses prescrites sont élevées pour obtenir une efficacité optimale sur la cellule cancéreuse. [12]

L'atteinte rénale secondaire à un traitement anticancéreux n'est pas un effet secondaire fréquent mais un effet secondaire grave de ces thérapeutiques. En effet, le rein est un organe impliqué dans l'élimination des médicaments, toute défaillance de celui-ci peut contre-indiquer l'utilisation temporaire ou définitive d'une chimiothérapie chez un patient donné ou nécessiter la mise en place de mesures spécifiques (prévention de la toxicité rénale, adaptation

de la posologie). [12] La réduction du débit de filtration glomérulaire ( $< 50$  mL/mn) est associée à un risque accru de neutropénie fébrile et, d'une façon générale, à l'augmentation de la toxicité globale. [13]

Le **méthotrexate** et le **cisplatine** sont les deux cytotoxiques les plus néphrotoxiques (nécroses tubulaires) et leurs métabolites sont également néfastes pour le rein. [9] Le cisplatine ne doit pas être administré si la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min. [10]

Le pémétréxed est également contre- indiqué si la clairance est inférieure à 45 ml/min. [10]

Le **carboplatine** est moins néphrotoxique que le cisplatine, sa dose est adaptée en fonction de l'état de la fonction rénale.

Le **cyclophosphamide** et l'ifosfamide (administrés à des doses  $> 600$  mg/m<sup>2</sup>) sont toxiques pour les muqueuses urinaires car ils peuvent être responsables d'hématurie, de cystites hémorragiques ou de fibrose de la vessie, par l'intermédiaire de l'acroléine, un de leurs métabolites toxiques. [9]

Selon l'étude IRMA (Insuffisance rénale et médicaments anticancéreux), portant sur 4684 patients atteints d'une tumeur solide, dont la moyenne d'âge était 58,1 ans (18—95 ans), provenant de 15 services d'oncologie en France métropolitaine, a trouvé une insuffisance rénale chez plus de 50 % des patients (57,4 % des patients par la formule de Cockcroft-Gault et 52,9 % par la formule MDRD abrégée [aMDRD]), donc, la prévalence de l'insuffisance rénale est très élevée chez les patients cancéreux. Dans cette étude, l'insuffisance rénale était définie selon les recommandations internationales du Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI).

Il n'existe pas de recommandation formelle de traitement préventif ou curatif de l'insuffisance rénale chimio- induite. [10] La toxicité rénale des anticancéreux doit être limitée par une évaluation de la fonction rénale des patients avant le début du traitement, une prescription adaptée au débit de filtration glomérulaire, l'application des mesures de prévention de la toxicité rénale (hydratation orale ou par voie veineuse [10]) et une surveillance biologique adaptée (créatininémie, protéinurie). [12]

### ***B-1-2-2- Toxicité Cardiaque :***

La cardiotoxicité des anticancéreux est très spécifique de certains médicaments anticancéreux. [10] Cette toxicité s'ajoute à la vulnérabilité cardiaque liée à l'âge et aux maladies cardiovasculaires préexistantes chez le patient. Elle se manifeste par des troubles du rythme ou de la conduction, des troubles de la régulation tensionnelle, des péricardites, des cardiopathies ischémiques, des insuffisances cardiaques et parfois par la survenue d'une HTAP (surtout avec le Docetaxel). Les médicaments les plus concernés sont les anthracyclines. L'atteinte cardiaque liée à l'administration de ces médicaments est retardée et cumulative, le risque d'insuffisance cardiaque augmente avec la dose cumulée. De nombreuses autres molécules sont également impliquées. [13]

La cardiotoxicité peut être aiguë : elle survient dans les 48 h, imprévisible et indépendante de la dose. La toxicité chronique est progressive ou retardée, survenant plusieurs jours à plusieurs mois, voire plusieurs années, après la fin du traitement. Pour sa part, le paclitaxel est responsable de la survenue de troubles du rythme ou de la conduction ou de cardiopathie ischémique. Le cisplatine, quant à lui, augmente le risque d'événements thromboemboliques veineux. Il est recommandé d'effectuer un bilan complet des facteurs de risque cardiovasculaires avant toute chimiothérapie, de réaliser un électrocardiogramme et de faire une échographie cardiaque transthoracique. La surveillance doit être réalisée pendant et après le traitement. [10]

Plusieurs molécules présentent une cardiotoxicité :

- étoposide : hypotension (durée de perfusion d'au moins 60 min) ;
- cyclophosphamide et ifosfamide à fortes doses : troubles du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque congestive ;
- 5-fluorouracile : spasme coronarien, angor, ischémie ;
- paclitaxel : troubles du rythme, hypotension, angor ;
- trioxyde d'arsenic : troubles du rythme. [9]

### ***B-1-2-3-Neurotoxicité :***

La toxicité neurologique des cytotoxiques est fréquente mais mal connue. La gravité et les symptômes de cette toxicité dépendent de la nature des produits utilisés, de leurs voies

d'administration, des doses, de la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de ces produits.

La neurotoxicité affecte la qualité de vie des patients et peut être un facteur limitant du traitement anticancéreux.

La détection précoce des complications neurologiques des chimiothérapies anticancéreuses a un grand impact sur la prise en charge des patients. Malheureusement, ces complications ne sont pas toujours réversibles. [14]

La neurotoxicité des anticancéreux peut être centrale ou périphérique : [9]

#### **a-Neurotoxicité centrale :**

Les cytotoxiques incriminés dans ce type de neurotoxicité sont les antimétabolites : aracytine, fluorouracile, méthotrexate.

#### **b-Neurotoxicité périphérique :**

Elle se manifeste généralement par une polynévrite au niveau des membres, caractérisé par la survenue des paresthésies (engourdissements, brûlures, fourmillements, piqûres), perte de sensibilité, faiblesse musculaire, perte des réflexes tendineux, hyperesthésies et douleurs. Les lésions sont lentement et incomplètement réversibles (2 à 6 mois). [9]

La toxicité des alcaloïdes de la pervenche (vincristine et vinorelbine), le bortézomib, les taxanes, les sels de platines et la thalidomide est cumulative et dose dépendante. [9] Elle se caractérise par des diesthésies, des paresthésies, une diminution ou une abolition des réflexes ostéo- tendineux, des sensations de brûlures.

Des troubles du goût ont été observés avec les sels de platine. L'existence d'une neuropathie sous- jacente (alcoolisme, dénutrition, diabète) aggrave la neurotoxicité des cytotoxiques. Les troubles neurosensitifs chimio- induits peuvent disparaître plus ou moins complètement et plus ou moins rapidement (plusieurs mois). [10]

#### **B-2- Impacts sur la préparation :**

#### **Rappel relatif aux risques liés à la préparation d'anticancéreux :**

Les Bonnes pratiques de préparation (BPP) identifient trois principaux types de risque : le risque de contamination microbiologique des préparations stériles, assimilable à un risque pour la préparation et le patient ; le risque de contamination croisée ; le risque de

contamination chimique pour le manipulateur et l'environnement, que la préparation soit stérile ou non. [15]

### B-3- Impacts sur le professionnel de santé :

Les médicaments sont des produits chimiques largement utilisés dans les établissements de santé. Ils échappent à la réglementation européenne CLP (Classification Labelling Packaging) sur le risque chimique mais doivent néanmoins être pris en compte dans la mesure de l'évaluation du risque chimique pour les professionnels de santé. Parmi ces médicaments, les anticancéreux font l'objet d'une attention particulière depuis des années, en raison de leurs effets potentiels sur la santé : ils ont fait l'objet d'une mise en garde du NIOSH en 2004 révisée en 2014 et en 2016, les classant parmi les «médicaments dangereux à la manipuler ». [16]

Le point de départ de la problématique de l'exposition des professionnels de santé manipulant les cytotoxiques était la mise en évidence de l'effet cancérigène des médicaments cytotoxiques ainsi que leur effet mutagène. Depuis les années 1980, ce risque a été pris en compte et la mise en place de mesures de protection a débuté. [17]

Des effets toxiques sur la reproduction ont également été rapportées (avortement, prématurité, malformations congénitales et infertilité), à des fréquences élevées, chez des infirmières et pharmaciennes manipulant les chimiothérapies. [18]

Lorsque l'activité est importante, les recommandations internationales actuelles préconisent la centralisation des préparations de la chimiothérapie au niveau de la pharmacie de l'hôpital et l'utilisation d'un poste de sécurité cytostatique ou d'un isolateur pour réduire le risque de contamination pour le personnel. [18]

Afin d'évaluer l'importance du contact avec les médicaments anticancéreux, il faut calculer l'Indice de Contact Cytotoxique (ICC), seul paramètre permettant d'évaluer, de manière simple, l'exposition aux cytotoxiques : [18] 
$$\text{ICC} = \frac{(n_r + n_a)}{n_h} [1]$$

Avec :  $n_r$  = nombre de préparations ou de reconstitutions réalisées par une même personne pendant une période déterminée.

$n_a$  = nombre d'administrations réalisées par une même personne pendant la même période.

$n_h$  = nombre d'heures de travail de cette personne pendant la même période. [1]

Cet indice permet de distinguer trois niveaux auxquels sont rattachées des précautions particulières :

- **niveau 1 :  $ICC < 1$**  : préparation et administration de façon occasionnelle, nécessitant un ensemble de mesures de prévention individuelle ; [1,18]

- **niveau 2 :  $1 < ICC < 3$**  : préparation et administration en quantité modérée. Dans ce cas, une unité de reconstitution centralisée est souhaitable. La reconstitution doit être faite dans des locaux isolés, prévus spécialement à cet effet et dotés de hotte à flux d'air laminaire vertical de type II A (au minimum) ou IIB, ce dernier est recommandé par l'Institut National de Recherche et de Sécurité, en plus les recommandations minimales prévues au niveau 1. [1,18]

- **niveau 3 :  $ICC > 3$**  : préparation et administration intensives, mise en place d'une unité de reconstitution centralisée, équipée soit d'un isolateur, soit d'une ou plusieurs hotte(s) à flux d'air laminaire vertical. [1,18]

L'exposition professionnelle des travailleurs comprend l'exposition directe et indirecte aux médicaments connus pour être dangereux. Elle peut être évaluée par la surveillance environnementale (prélèvements de surface pour détecter la contamination), la surveillance biologique (prélèvements d'urine ou de sang pour détecter la contamination chez le travailleur par mesure quantitative ou qualitative) et la surveillance médicale (prélèvements d'urine ou de sang pour détecter une condition pathologique en rapport avec l'exposition professionnelle). [19]

### **B-3-1-Evaluation des expositions professionnelles aux MCTX :**

#### ***B-3-1-1-Les outils de mesures à disposition :***

Plusieurs outils supplémentaires sont désormais disponibles pour la caractérisation des niveaux d'exposition et de la contamination aux MCTX : la biométrie, la métrologie atmosphérique et les prélèvements de surface. [16]

#### **a- La biométrie ou surveillance biologique de l'exposition professionnelle (SBEP) :**

La SBEP aux MCTX ou la biométrie permet la recherche, l'identification et la quantification de la présence d'un indicateur biologique d'exposition (IBE) qui peut être l'agent cytotoxique lui-même ou l'un de ses métabolites dans un prélèvement biologique (le

plus souvent les urines) chez le professionnel exposé. La SBEP reflète les quantités réellement absorbées par l'organisme pour des conditions déterminées de travail, ce qui en fait un outil majeur de l'évaluation du risque et de la traçabilité des contaminations individuelles. Elle permet également d'intégrer toutes les voies d'exposition (principalement respiratoire et cutanéomuqueuse, plus exceptionnellement digestive) et de tenir compte des facteurs de variation individuels (l'hygiène, la physiopathologie, le port et l'efficacité des équipements de protection, les pratiques professionnelles. . .). [16]

**b- La métrologie atmosphérique :**

La présence de MCTX dans l'air a été rapportée dans de nombreuses études, notamment des sels de platine, de la mitomycine C et du cyclophosphamide. Mais la mesure des concentrations atmosphériques en médicaments cytotoxiques n'est pas pratiquée pour l'instant en routine, en raison de l'absence d'outils permettant une métrologie exploitable pour l'évaluation du risque chimique. Les obstacles rencontrés sont l'absence de protocole standardisé de prélèvement, la diversité des molécules à recueillir et l'absence de corrélation établie entre concentration environnementale, dose absorbée et effets sanitaires. Panahi et al. ont publié récemment une nouvelle méthode permettant de capter la phase gazeuse et particulaire du cyclophosphamide dans l'air, ce qui a permis sa détection dans 31,7% des échantillons d'air prélevés dans des services d'oncologie et des pharmacies en Iran avec des concentrations élevées comprises entre 200 et 280 mg/m<sup>3</sup> d'air. Dans d'autres pays (Etats-Unis, Pays-Bas), la proportion d'échantillons d'air contaminé est variable, inférieure à 20 % et les concentrations sont faibles voire indétectables. Des prélèvements d'air ambiant en point fixe dans les toilettes et les chambres de patients traités ont révélé la présence de cyclophosphamide dans 16% des prélèvements, avec des niveaux compris entre 0,5 et 1,7ng/m<sup>3</sup> d'air. [16]

**c- Les prélèvements de surface :**

Les prélèvements de surface permettent l'identification des zones anormalement contaminées par les MCTX. C'est un outil qui permet la quantification de l'exposition environnementale des personnels et l'évaluation des procédures professionnelles (ex: la décontamination chimique d'une zone de travail). Ils sont utiles pour piloter une politique préventive améliorée en vérifiant l'efficacité des nouvelles procédures. Ils font partie d'une

stratégie de réponse si la SBEP est positive, signe d'une contamination interne du personnel. Les résultats sont généralement exprimés en ng/cm<sup>2</sup> de surface ou en ng/objet.

La réalisation des prélèvements surfaciques répond à des critères précis qu'il faudra respecter et standardiser: nombre minimum de prélèvements, prélèvements adaptés selon le type de surface et de molécules, type de lingette ou écouvillons, technique d'essuyage, zone de surface à prélever, et une personne qualifiée pour la réalisation des prélèvements. L'observation des habitudes de travail et les études de postes vont permettre de sélectionner les bons emplacements pour la réalisation des prélèvements. [16]

### ***B-3-1-2-Identification des sources et des voies d'exposition :***

Les niveaux d'exposition chez les professionnels de santé sont très largement inférieurs à ceux des patients traités, d'environ un facteur 10<sup>6</sup>, mais cette exposition pourra être répétée dans le temps, et donc sur une plus longue durée que celle d'un patient traité. De plus, cette exposition peut être multiple compte tenu du nombre important de molécules actuellement disponibles. [16]

Les sources d'exposition des professionnels de santé se retrouvent tout au long du circuit du médicament (préparation, réception, reconstitution, administration) et par contact avec les patients traités, notamment via leurs excréta qui sont contaminants jusqu'à plusieurs jours après une cure de chimiothérapie. L'administration de cytotoxiques est en constante augmentation, entraînant ainsi une plus grande fréquence d'exposition du personnel en contact avec ces patients : [16,20]

L'exposition peut être soit : [16]

- par contact direct, lors de la réception des flacons de cytotoxiques fournis par l'industrie pharmaceutique, la préparation, le transport, l'administration de ces médicaments et l'élimination des déchets. Les formes injectables sont les plus fréquentes des sources d'exposition professionnelle au moment de l'administration des anticancéreux, ce qui fait que la préparation et la reconstitution de ces formes injectables est de plus en plus centralisée dans les unités de reconstitution centralisée des cytotoxiques (URCC). Malgré la centralisation, des risques d'exposition persistent lors de la réception des cartons et flacons d'emballage des médicaments venant de l'industrie, et lors de l'administration des préparations de chimiothérapies aux



patients. La forme orale représente, elle aussi, une source d'exposition pour les préparateurs en pharmacie et les infirmières en cas d'écrasement du comprimé pour des patients présentant des difficultés à la déglutition (pédiatrie, gériatrie. . .) ; Les voies d'exposition des personnels peuvent être multiples. La voie respiratoire et la voie cutanéomuqueuse sont les deux principales voies d'exposition. Ces expositions peuvent se produire de manière accidentelle ou par défaut de protection. La voie respiratoire est impliquée soit de manière accidentelle, par inhalation d'aérosols de médicaments cytotoxiques générés lors de la manipulation de poudres ou de produits liquides, soit en raison de la volatilité propre à chaque cytotoxique selon leurs propriétés physicochimiques. La surveillance d'air dans l'environnement de la préparation montre un niveau faible de contamination, de l'ordre de 0,005 à 0,1 mg/m<sup>3</sup> ou inférieur à la limite de détection.

L'exposition par voie cutanéomuqueuse peut résulter d'un contact direct avec les agents cytotoxiques ou avec les excréta des patients traités ou d'un contact indirect à travers une surface contaminée. Les mains, les avant-bras et le front représentent les zones d'exposition prédominantes. Pour éviter cela, les équipements de protection individuelle (EPI) sont nécessaires. En effet, la peau est perméable à presque tous les agents anticancéreux. L'absorption des substances chimiques par la peau est favorisée par certains facteurs : la concentration de la substance et sa solubilité dans les composants de la peau, les conditions d'exposition (taille de la zone contaminée, durée d'exposition, humidité, température). [16,17]

L'exposition par voie orale pourrait intervenir par mise à la bouche de mains souillées ou par déglutition secondaire d'un aérosol préalablement inhalé. Cette possibilité de contamination est normalement minimale et résulte bien souvent d'une défaillance des règles d'hygiène. Enfin une exposition par voie oculaire est possible de manière accidentelle, lors d'une projection de solutions et/ou de produits contenant des agents cytotoxiques au niveau du visage et des yeux. Le pourcentage des anticancéreux réellement absorbé par l'organisme pour chaque voie d'exposition n'est pas connu. Seule la voie digestive est documentée pour des doses thérapeutiques. [16]

N.B : Les accidents de projection de cytostatiques, sont dus le plus souvent à l'hyperpression provoquée dans le flacon. Des piqûres par aiguille souillée lors de la

reconstitution ou après dépôt des perfusions sur sites implantés ont été rapportées. Ces accidents sont bénins si le manipulateur applique rapidement les mesures de décontamination.

[19,21]

- par contact indirect via des surfaces contaminées : les accoudoirs, les draps souillés, soins auprès du patient, les téléphones, les poignées de porte, le sol et paillasse de la salle de soin, les poches de perfusion contenant le médicament cytotoxique ou les tubulures d'administration (66 % des gants sont contaminés après le branchement de la perfusion sans purge préalable versus 35 % avec), entretien des chambres et des locaux, la face externe des gants, le clavier d'ordinateur, les toilettes et salles de bain du patient ainsi que les excréta de patients traité (urines, selles et vomissures) qui peuvent rester contaminantes plusieurs jours après l'administration des médicaments (la demi-vie d'élimination de certains agents est plus ou moins longue et les doses injectées sont massives). Cette exposition indirecte est souvent sous-estimée car non visible à l'œil nu et sans lien direct avec la poche de perfusion. [16, 17,20] Notons de plus que la présence de résidus d'agents anticancéreux à la surface des flacons fournis par les industriels semble être une cause parfois sous-estimée de la dissémination de la contamination. [17]

De nombreux facteurs favorisent l'exposition du manipulateur ou la création d'une source de contamination. On peut citer :

- le non-respect des procédures de maintenance d'un isolateur, par exemple le non-changement périodique des gants ou des filtres d'air ;
- la perméabilité des gants aux médicaments cytotoxiques en cas de choix d'un matériau inadapté ;
- les étapes à risque lors de la préparation des agents cytotoxiques comme le transfert d'un fluide dans un flacon contenant l'agent anticancéreux créant une surpression dans le flacon et générant un aérosol toxique dans l'air de l'enceinte de préparation ;
- les déchets non stockés dans des conteneurs clos représentent aussi une source de contamination ;
- la quantité préparée, la durée de préparation, la fréquence, et les protections utilisées.

[17]

L'exposition professionnelle aux agents cytotoxiques constitue une préoccupation pour les médecins du travail, en raison de leur utilisation très fréquente, de leurs effets cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques, malgré une amélioration des mesures de prévention collectives et individuelles. Son évaluation est donc nécessaire, d'autant que l'exposition semble encore sous-estimée et méconnue pour certains personnels de santé. [22]

### *B-3-1-3-Identification des professionnels exposés :*

Le taux de personnels contaminés est très variable, les catégories de personnels ayant été les plus étudiées sont celles étant en contact direct avec un agent cytotoxique (tel que le cyclophosphamide, l'étoposide, le docétaxel, la doxorubicine, le méthotrexate, les dérivés du platine, le 5-fluorouracile, et l'épirubicine), représentant ainsi l'ensemble du personnel d'établissements de soins (pharmaciens, préparateurs en pharmacie, infirmiers, médecins, coursiers, magasiniers, aides-soignants, agents d'entretien de surface, masseurs-kinésithérapeutes, esthéticiennes...), intervenant autour du médicament et/ou du patient traité. Des contaminations hors établissement de soin peuvent survenir chez les vétérinaires, infirmières à domicile, personnels de blanchisserie ou de l'industrie pharmaceutique. Selon des données récentes, des cas de contamination interne chez des proches vivants au domicile de patients traités par cyclophosphamide ou 5-fluorouracile ont été recensées [16,22].

En France, quelques données récentes de surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux médicaments cytotoxiques confirment l'existence de cas de contamination interne parmi les professionnels de santé, d'où l'utilité de proposer des recommandations pour diminuer les niveaux d'expositions aux agents cytotoxiques et réduire la contamination. [16]

La biométrie est un outil de choix pour l'évaluation de la contamination des personnels exposés ; le prélèvement de surface est un outil complémentaire, très utile pour la détection des surfaces contaminées et/ou insuffisamment nettoyées. Ces deux outils ont permis de montrer que toutes les professions intervenant autour du médicament et/ou du patient traité, peuvent être contaminé soit de manière directe ou indirecte.

Les recommandations publiées pour la gestion des risques de contamination dans les établissements de soins incluent une formation et un entraînement rigoureux du personnel, des

programmes de certification et l'utilisation d'équipements de prévention individuels (gants, habillement, protection respiratoire) et collectifs (enceintes de préparation de type hotte à flux laminaire ou isolateurs) adaptés à chaque situation de travail. Des dispositifs de préparation comme les dispositifs de transfert de médicaments en système clos, représentent une solution efficace pour réduire la contamination en limitant la génération d'aérosols ou de microgouttelettes au cours de la préparation dans l'enceinte. [16,17]

### **B-3-2-Principaux agents cytotoxiques à risque.**

Certaines classes d'anticancéreux (alkylants, intercalants, inhibiteurs mitotiques, antibiotiques anticancéreux) exercent leur action directement sur l'ADN, source de mutations possibles en provoquant des anomalies sur le nombre de chromosomes ou des aberrations chromosomiques. En Europe, le règlement REACH fixe la classification réglementaire des substances cancérogènes selon leur potentiel cancérogène en trois groupes (avéré, probable et possible). Ces substances sont soumises à un régime d'autorisation et de déclaration dépendant de leur quantité manipulée et de leur dangerosité. Néanmoins, cette classification ne concerne que les produits chimiques et exclue les médicaments, notamment les produits cytotoxiques. L'International Agency for Research on Cancer (IARC) quant à lui offre un classement répartissant les médicaments anticancéreux en 4 groupes selon leurs niveaux de toxicité pour l'homme. [17]

#### ➤ **Classification des cytostatiques parmi les produits carcinogènes : [2]**

Selon des expériences animales et in vitro, la classification des cytostatiques se fait en fonction de leurs propriétés carcinogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction. Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a proposé la classification suivante des cytostatiques selon leur carcinogénicité :

■ **Groupe 1** (évidence suffisante de cancérogénicité chez l'homme) : azathioprine, busulfan, chlorambucil, chlornaphazine, cyclophosphamide, melphalan, sémustine, thiotépa, tréosulfan. ■ **Groupe 2A** (action carcinogène probable chez l'homme) : azacitidine, carmustine, chlorméthine, chlorozotocine, cisplatine, doxorubicine, lomustine, procarbazine.

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

■ **Groupe 3** (non classifiable quant à leur cancérogénécité pour l'homme) : dactinomycine, 5-fluorouracile, hydroxyurée, 6-mercaptopurine, méthotrexate, torémifène, vinblastine et vincristine. (Tableau I)

**Tableau I: Classification des médicaments anticancéreux (Dénomination commune internationale DCI) par le CIRC. [22]**

Groupe 1		Groupe 2A		Groupe 2B		Groupe 3	
DCI	Numéro CAS	DCI	Numéro CAS	DCI	Numéro CAS	DCI	Numéro CAS
Busulfan	55-98-1	Azacitidine	320-67-2	Amsacrine	51264-14-3	Actinomycine D	50-76-0
Chlornaphazine	494-03-1	BCNU (Bischlorethyl nitrourea) ou carmustine	154-93-8	Bléomycine	11056-06-7	5-Fluorouracile	51-21-8
Chlorambucil	305-03-3	CCNU (1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrourea) ou lomustine	13010-47-4	Dacarbazine	4342-03-4	Ifosfamide	3778-73-2
Cyclophosphamide	50-18-0	Chlorozotocine	54749-90-5	Daunorubicine	20830-81-3	6-Mercaptopurine	50-44-2
ECB (Etoposide -Cisplatine - Bleomycine)	3419-42-0 / 15663-27-1 / 11056-06-7	Chorméthine ou Mechlorethamine	51-75-2	Mitomycine C	50-07-7	Méthotrexate	59-05-2
Etoposide	33419-42-0	Cisplatine	15663-27-1	Mitoxantrone	65271-80-9	Vinblastine	143-67-9
Melphatan	148-82-3	Doxorubicine	23214-92-8	Streptozocine	18883-66-4	Vincristine	2068-78-2
Methyl-CCNU (Semustine)	13909-09-6	N-éthyl-N-nitrourea	759-73-9				
MOPP (Methylchlorethamine -oncovin - procarbazine prednisolone)	C014553000	N-méthyl-N-nitrourea	684-93-5				
Tamoxifène	10540-29-1	Procarbazine	366-70-1				
Thiotepa	52-24-4	Teniposide	29767-20-2				
Threosulfan	299-75-2						
Trioxyde d'arsenic	1327-53-3						

Groupe 1 : cancérogènes pour l'homme ; groupe 2A : probablement cancérogènes pour l'homme ; groupe 2B : peut-être cancérogènes pour l'homme ; groupe 3 : inclassables quant à leur cancérogénécité pour l'homme.

### **B-3-3-Effets de l'exposition professionnelle sur l'organisme :**

Les effets de l'exposition aux agents cytotoxiques sur la santé du personnel exposé ne sont pas repérés de la même manière que chez les patients et dépendent du mode d'action des médicaments : effets secondaires décrits à court (réactions cutanées et asthmatiformes, nausées, étourdissements, vertiges, céphalées et perte de cheveux), moyen (baisse de fertilité, avortements spontanés, malformations et effets généraux) et long terme (effets cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques (ou CMR), plus difficiles à évaluer). Les effets aigus (effets locaux irritatifs, allergiques voire toxiques et signes généraux) sont liés à des niveaux d'exposition importants dans des contextes plutôt accidentels. Actuellement, l'attention des préventeurs est essentiellement tournée vers les effets à long terme, cancérogènes et reprotoxiques de certaines molécules. [16,17]

### ***B-3-3-1-Type de toxicité :***

Les médicaments anticancéreux ont une action sur toutes les cellules en division. Les effets toxiques sont donc multiples : locaux, généraux et spécifiques (actions mutagènes, cancérogènes et toxiques pour la reproduction). On distingue alors les expositions aiguës et chroniques, selon la durée d'exposition et la dose absorbée, [17]

L'exposition de courte durée engendre des effets toxiques aiguës et elle est consécutive à un contact direct avec des cytotoxiques par manque de protection ou suite un accident de manipulation. Ils se manifestent par des réactions générales au niveau cutanée (rougeur, rash avec prurit, des irritations pouvant aller jusqu'à la nécrose) et au niveau des voies aériennes supérieures (réactions asthmatiformes, ulcérations de la muqueuse nasale, et nausées). On note également des étourdissements, céphalées, vertiges ou pertes de cheveux mais qui se manifestent rarement. [17]

L'exposition à long terme se caractérise par sa durée (sur des périodes de l'ordre de l'année) et par les faibles doses répétées de multiples produits mis en jeu. Cette toxicité est difficile à établir et résulte des effets spécifiques des agents cytotoxiques.

### ***B-3-3-2-Risques mutagène, tératogène et carcinogène des anticancéreux :***

A la suite d'un contact avec des agents cytotoxiques, principalement par voie cutanéomuqueuse ou par inhalation, des effets mutagènes, tératogènes et cancérogènes peuvent se produire. La contamination des locaux éloignés de la zone de préparation, en particulier ceux dédiés à l'administration, est également étayé par des études qui montrent l'exposition des personnels infirmiers qui peuvent se sentir, à tort, en sécurité. [17]

Plusieurs études de génotoxicité ont été réalisées chez les professionnels de santé, montrant un effet précoce toxique sur le génome. Ces anomalies participent à la cancérogénèse et ceci sans effet seuil. Les études sont très nombreuses et les résultats sont variables y compris dans les études récentes. [16]

Les tests évaluant le risque de génotoxicité sont peu spécifiques et ne sont pas utilisés en routine. Néanmoins, ils montrent un potentiel d'altération de l'ADN par les agents

cytotoxiques qui peuvent provoquer des mutations génomiques. Cet effet est la cause possible d'une augmentation du nombre de cancers ou d'anomalies héréditaires. [2]

En milieu de travail, la cancérogénicité des médicaments anticancéreux est difficile à évaluer et n'a été que très peu étudiée. Le Garland et al. , en 2011, ont repris les 7 études réalisées par Falcy et al. entre 1984 et 1997. Il y aurait un excès de risque significatif de cancers du sein, de tumeurs cutanées et de leucémies et une augmentation non significative de lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, de cancers de la vessie du foie chez les personnes exposées. [22]

Selon une étude plus récente, Ratner et al. ont retrouvé une augmentation de risque pour le cancer du sein et le cancer du rectum chez des infirmières exposées aux agents cytotoxiques contrairement aux infirmières non exposées. [16]

En milieu professionnel, des études montrent un excès de risque de diminution de la fertilité chez les infirmières et les pharmaciens exposés à des médicaments anticancéreux, avec un allongement du temps pour concevoir. En ce qui concerne la reproduction, la majorité des études épidémiologiques menées chez des femmes exposées aux cytostatiques durant leur grossesse ont montré une influence défavorable, ceci en l'absence de mesures de protection. Ces études montrent notamment un risque accru d'avortements, de malformations, mais aussi de petit poids de naissance. [2]

Deux études rapportent également un excès de risque de malformations oculaires, de l'oreille, du visage, du cou, cardiaques, de l'arbre urinaire et des membres. Dans une autre étude, cet excès de risque n'était pas significatif. Concernant, les avortements spontanés, cinq études dont une méta-analyse ont mis en évidence chez des personnels de santé exposés aux anticancéreux, un excès de risque significatif.

Concernant les grossesses extra-utérines, une étude a mis en évidence un excès de risque statistiquement significatif. [22]

En conclusion, il existe désormais des arguments suffisants pour prouver l'augmentation du risque carcinogène et reprotoxique chez les professionnels de santé exposés aux cytotoxiques. Ces arguments ont conduit la NIOSH à lancer une alerte en 2004 sur la nécessité de prendre des précautions pour limiter l'exposition aux médicaments dangereux dans les établissements de santé. [16]

## **Mise en évidence de l'effet génotoxique des cytostatiques : [2]**

### **➤ Charge interne : [2]**

La mise en évidence de la charge interne en produits génotoxiques s'effectue en principe par le test d'Ames (test de fluctuation) visant à rechercher des substances mutagènes dans l'urine. Ce test permet la détection des substances mutagènes auxquelles le travailleur a été exposé principalement au cours des trois derniers jours précédant l'examen. Le test d'Ames fait preuve d'une bonne sensibilité, mais d'une spécificité limitée. Il faut prendre en considération les facteurs confondants pouvant falsifier le test, avant tout le tabac.

Les études effectuées chez des travailleurs exposés aux cytostatiques, manipulant sans mesures de protection spéciales, montre une augmentation significative de la mutagénicité urinaire par rapport aux sujets non exposés.

Par contre, chez les personnes travaillant sous PSB ou prenant des mesures de protection personnelle, la mutagénicité urinaire n'est en général pas apportée. L'étude effectuée en Suisse par Friedrich parvient aux mêmes conclusions. Certaines études ont également montré que l'introduction de mesures de protection chez les travailleurs exposés permettait de faire disparaître la mutagénicité initialement observée.

### **➤ Effets sur l'organisme : [2]**

Les effets sur l'organisme des substances génotoxiques peuvent être évalués par :

- **Aberrations chromosomiques (CA) :** La recherche des modifications chromosomiques se fait au niveau des lymphocytes sanguins. L'observation reflète une action génotoxique couvrant une période relativement longue.

Il faut tenir compte également des facteurs confondants. Des aberrations chromosomiques peuvent être observées chez la population générale. La persistance de ces aberrations durant longtemps et l'absence d'une relation dose-effet ne permettent pas d'évaluer l'efficacité de mesures de protection récemment introduites. Une augmentation des aberrations chromosomiques a été décrite, dans les anciennes études, chez les personnes exposées manipulant sans mesures de protection. La même constatation a été faite dans deux études récentes pour des travailleurs non protégés, mais par contre pas chez ceux qui travaillaient sous PSB. [2]



■ **Echanges de chromatides-soeurs (SCE)** : la recherche d'un échange d'ADN entre deux chromatides-soeurs du même chromosome se fait au niveau des lymphocytes sanguins. Ce test est plus sensible que le CA. Ce test permet d'apprécier l'exposition aux cytotoxiques sur les dernières semaines qui le précèdent. Dans plusieurs études récentes, aucune augmentation des SCE n'a été observée chez les personnels appliquant les mesures de protection recommandées (PSB). [2]

■ **Mise en évidence de micronucléides (MN)** : les micronoyaux constitués de fragments d'ADN sont des indicateurs de ruptures chromosomiques. L'analyse s'effectue généralement dans les lymphocytes ou dans les érythrocytes. [2]

■ **Adduits** : la plupart des substances génotoxiques forment des adduits avec les macromolécules intracellulaires comme l'ADN ou les protéines. [2]

La recherche des adduits à l'ADN est effectuée dans les leucocytes et les érythrocytes. Le recours à cette méthode pour juger de l'exposition aux agents cytotoxiques fait encore l'objet de recherches.

■ **Ruptures de l'ADN** : la mise en évidence de ces perturbations se fait par le test de la comète. [2]

Lorsque les cytotoxiques carcinogènes sont préparés sous des PSB, on n'observe pas d'effets génotoxiques. De telles perturbations s'observent uniquement lorsque la fabrication ou la reconstitution de ces substances s'effectue sans mesures de sécurité. En effet, aucune corrélation n'a été établie à ce jour en toxicologie humaine entre génotoxicité et augmentation du risque de cancer. [2]

Il est à noter que les études épidémiologiques visant à mettre en évidence une relation entre exposition professionnelle aux cytotoxiques et les néoplasies malignes sont peu nombreuses, portent sur un nombre de collectifs très réduits et ont été effectuées auprès de personnes qui ne prenaient pas de mesures de protection. Ces études ne parviennent donc pas à démontrer un risque accru d'affections cancéreuses. [2]

**Tableau II: Résultats des études de génotoxicité réalisés entre 2010 et 2015 chez les professionnels de santé exposés aux cytotoxiques. [16]**

Population exposée étudiée	Type de test	Prise en compte des facteurs de confusion	Résultat	Auteur
Pharmaciens et infirmières	Détection anomalies chromosomiques Chr 5 et 7 : FISH <sup>a</sup>	Oui	+	Mac Diarmid 2010 et 2014
Infirmières	Dommmages de l'ADN	+/-	+	Villarini 2011 <sup>b</sup>
Infirmières	Micronoyaux	+/-	-	Villarini 2012 <sup>b</sup>
Infirmières	Test des comètes	Oui	-	Buschini 2013 <sup>c</sup>
Médecins et infirmiers anesthésistes	Aberations chromosomiques	Oui	+	Musak 2013
Infirmières et pharmaciens	Aberations chromosomiques, micronoyaux	Oui	+	El-Ebiary 2013
Infirmières	Micronoyaux	Oui	+	Ladeira 2014
Infirmières	Échange de chromatides sœurs	Oui	+	Santovito 2014
Infirmières	Aberations chromosomiques, micronoyaux	Oui	+	Moretti 2015 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>FISH : fluorescent in situ hybridation.

<sup>b</sup>Populations identiques.

<sup>c</sup>Populations identiques.

### ***B-3-3-3-Intoxications systémiques : [2]***

De très rares cas d'intoxications systémiques aiguës du personnel par les agents anticancéreux ont été signalés. Les causes étaient soit une contamination aiguë soit des mauvaises conditions d'hygiène de travail avant l'adoption des mesures de prévention lors de la fabrication ou de la reconstitution des cytotoxiques. Des troubles comme les céphalées, irritations des muqueuses, vertiges et nausées et ont été décrits chez des personnes manipulant sans poste de sécurité biologique PSB ou isolateurs dans des pièces mal ventilées.

Un travailleur a présenté des vomissements et des diarrhées, sans irritation cutanée locale lors d'une contamination importante de ses vêtements par la carmustine, cela s'explique par le fait que ce travailleur n'a pas changé ses habits après s'être essuyée la peau dans les zones touchées.

Un autre cas d'un travailleur qui a préparé de la vincristine sous une hotte à flux laminaire d'air horizontal (qui n'est plus autorisé aujourd'hui), a présenté un œdème palpébral, une dyspnée et une oppression thoracique, sans atteinte des fonctions pulmonaires. Dans les deux cas, aucun effet tardif n'a été observé. [2]

### ***B-3-3-4>Action irritative et sensibilisante :***

De nombreux agents cytotoxiques possèdent des propriétés irritantes pour la peau et les muqueuses. Des affections cutanées de type toxique-irritatif ainsi que des eczémas de contact allergiques ont été observées chez les personnels manipulant des anticancéreux. Des

observations de ce type ont été faites avec le 5-fluorouracil, la doxorubicine, la daunorubicine et l'amsacrine. Un cas d'urticaire a été également rapporté après exposition à l'amsacrine. [2]

Des études complémentaires se sont également intéressées aux effets des médicaments cytotoxiques sur la réponse inflammatoire. Biro et al. ont retrouvé une diminution d'une sous-population lymphocytaire impliquée dans la réponse immunitaire, et une augmentation des espèces réactives de l'oxygène chez des infirmières exposées, témoignant de la réponse inflammatoire. De même en 2014, Gomez-Olivan retrouve une augmentation des marqueurs de stress oxydatif chez des infirmières exposées. Ces résultats confirment les effets biologiques des médicaments cytotoxiques dans le cadre d'expositions professionnelles. [16]

### **B-3-4-Prévention de la contamination :**

Chaque employeur en milieu hospitalier doit évaluer le risque professionnel de la contamination par les anticancéreux et mettre en place des mesures de prévention collective et/ou individuelle, en rapport avec le service de santé au travail. Les risques vont diminuer de manière significative si des mesures de prévention adaptées sont mises en place. [20]

**Tableau III: Moyens de prévention collective et individuelle recommandés lors du contact direct et/ou indirect avec les cytotoxiques. [20]**

<b>Aspect</b>	<b>Moyens de prévention</b>
Organisationnel	Réduction du nombre d'agents exposés Information sur les produits utilisés et leurs risques Formation régulière sur les gestes efficaces limitant au maximum les contaminations Mise en place de procédures opératoires liées à la manipulation des cytotoxiques et des excréta
Technique	Mise en place de procédures opératoires en cas d'extravasation ou de fissure de la poche de perfusion Centralisation des préparations des cytotoxiques en un endroit unique afin de réduire le nombre d'agents exposés Système clos pour chaque perfusion avec tubulure de purge ne contenant pas de cytotoxiques Port d'équipements de protection individuelle : tenue et chaussures professionnelles, surblouse imperméabilisée et à manchettes longues, gants nitrile à manchettes longues et à usage unique, masque de protection respiratoire adapté en cas de risque d'inhalation, lunettes de protection en cas de risque de projection
Médical (par le SST)	Incinération des déchets contaminés Information sur les risques encourus Surveillances médicale, biologique et biométriologique Inaptitude temporaire des femmes enceintes et allaitantes avec changement transitoire de poste de travail

Une approche nationale pluridisciplinaire alliant des compétences en médecine du travail, toxicologie, pharmacologie, hygiène et sécurité, ergonomie est nécessaire pour recueillir les données d'évaluation, et proposer des recommandations nationales en termes de prévention. Il est essentiel de mettre en place des consignes précises de prévention, basées sur des connaissances acquises en matière d'exposition et de contamination. Actuellement et en l'absence de telles recommandations, les établissements construisent des « guidelines » locaux, avec parfois des diversités. [16]

#### B-4- Impacts sur l'environnement :

L'exposition des surfaces de travail aux contaminants a été prouvée aussi bien sur les enceintes de préparation que dans les locaux de préparation et d'administration. Une étude démonstrative réalisée par Connor et al. a relevé une contamination sur 76 % des surfaces examinées dans les hottes à flux laminaire de six hôpitaux nord-américains, malgré le respect des recommandations. [17]

Une autre étude française a évalué la contamination en différents points à l'intérieur et l'extérieur de la hotte à flux laminaire et de la salle de prélèvement. Pour chaque échantillon, il était recherché des sels de platine (Pt) au moyen d'une spectrométrie d'absorption atomique (seuil de détection de l'ordre de 10 mg/L). Les gants et l'intérieur de la hotte à flux laminaire du préparateur étaient contaminés, contrairement à l'extérieur de la hotte à flux laminaire. Trois poches contenant la préparation sur dix testées ainsi que les pré-filtres de la HFL ont révélé un faible niveau de contamination. [17]

Une étude similaire a comparé la contamination en 5 fluorouracile (5 FU) dosée par chromatographie liquide haute performance avec détection UV à l'intérieur et l'extérieur de trois hottes à flux laminaire et de trois isolateurs. La contamination a été retrouvée aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur des enceintes. [17]

Une revue de la littérature récente (2016) qui comporte 13 articles publiés durant les 5 dernières années à travers le monde (Canada, États-Unis, Australie, Japon, Portugal, Espagne, et Allemagne) confirme la présence de cytotoxiques sur les surfaces, et ce malgré l'amélioration des mesures de prévention, avec des concentrations comprises entre 1,69 ng/cm<sup>2</sup> à 4,784 g/cm<sup>2</sup>. Les substances identifiées le plus souvent étaient le 5-fluorouracile, le cyclophosphamide, le méthotrexate, l'ifosfamide, la gemcitabine, le paclitaxel, le cisplatine,

et le docétaxel. La bibliographie démontre actuellement une contamination ubiquitaire des surfaces de travail, aussi bien dans les pharmacies hospitalières, que dans les services de soins. [22]

On retient que, depuis les années 90 et dans le cadre de la surveillance environnementale, la majorité des études réalisées ont prouvé la présence d'au moins un des agents cytotoxiques testés sur les surfaces, et parfois pour tous les cytotoxiques testés. [19]

#### **B-5- Impacts financiers :**

Les connaissances actuelles dans le domaine de la thérapie anticancéreuse sont plus importantes que jamais, mais le nombre et le coût des nouveaux médicaments anticancéreux sont toujours supérieurs aux ressources disponibles. Cet écart présente un défi économique, en particulier dans les pays à ressources limitées. [23]

### **C- ASPECTS REGLEMENTAIRE ET NORMATIF :**

A ce jour, il n'existe pas de dispositions légales concernant la manipulation des anticancéreux dans des unités de reconstitution au Maroc. Par contre en France, la législation repose d'une part sur des textes du code du travail applicables dans l'intérêt de l'hygiène et de la sécurité du travail, d'autre part sur les textes du Code de la Santé publique garantissant la qualité du médicament. Elle est complétée par des textes spécifiques et des recommandations précises émanant du Ministère de la santé. [1]

### **D- AVANTAGES D'UNE UCRC :**

La centralisation est la réalisation dans un seul local de tout ou d'une partie des préparations réalisées au sein de l'établissement de santé. La reconstitution des cytostatiques injectables est l'équivalent d'une préparation magistrale, elle est donc sous la responsabilité du pharmacien. [24,25]

Les objectifs principaux de la centralisation sont la protection des manipulateurs, des patients et de l'environnement ainsi que la garantie des préparations de qualité réalisées dans le respect des bonnes pratiques de préparation, dans des locaux et avec un matériel adaptés. L'amélioration de la qualité des préparations se fait par l'organisation du circuit du

médicament au sein de l'unité. La centralisation permet également une répartition des responsabilités au sein des établissements de santé et rend facile la mise en place d'un système qualité. [25, 26,27]

La centralisation apporte un certain nombre d'avantages quant à la sécurité du patient :

- limitation du nombre du personnel manipulant, réduisant ainsi le nombre de personnes susceptibles d'être exposées aux éclaboussures et aux émanations et évitant tout risque d'accidents de manipulation ;

- meilleure formation du personnel, leur permettant d'acquérir les bons gestes et d'intervenir efficacement en cas de survenue d'un accident ;

- travaux effectués par l'intermédiaire des enceintes (postes de sécurité cytostatiques ou isolateurs) leur apportant une protection optimale ;

- limitation du nombre des évacuations d'air sur l'extérieur et qualité des filtres installés à la sortie permettant une meilleure protection de l'environnement. [25]

L'intérêt économique de la centralisation réside dans la mutualisation des ressources et dans la gestion des approvisionnements et des reliquats de produits limitant ainsi le gaspillage et la mauvaise conservation des médicaments. [1,27] La centralisation, même partielle, permet de réaliser des économies sur les principes actifs. Cependant, elle requiert du personnel qualifié et un équipement adéquat, ce qui entraîne des dépenses supplémentaires. [24] La plus grande partie de l'économie porte sur la réutilisation des restes, près de 70 % de l'économie réalisée.

La création des UCRC a permis donc la sécurisation du circuit des chimiothérapies en impliquant le pharmacien dans chacune de ses étapes. Chaque étape est identifiée et les risques sont connus et maîtrisés. [28]

## **E- UNITE DE RECONSTITUTION DES CYTOTOXIQUES :**

### **E-1- ZAC :**

#### **E-1-1- Définition :**

**Zone d'atmosphère contrôlée (ZAC) :** Zone dont laquelle le contrôle de la contamination particulaire (air) et microbienne (air et surfaces) dans l'environnement est défini et qui est construite et utilisée afin de réduire l'introduction, la multiplication ou la

persistance de substances contaminantes, et pour éviter les effets nocifs de ses substances sur les processus à protéger, les produits fabriqués et aussi sur le personnel impliqué dans l'opération. [29,30]

Les Bonnes Pratiques de Préparation définissent des limites recommandées de contamination microbiologique des zones actives à atmosphère contrôlée (Tableau IV). Pour s'y conformer, trois méthodes sont suggérées : boîtes de Pétri, géloses de contact et échantillons volumétriques d'air. Ces échantillons doivent être prélevés « en activité » pour détecter un niveau inhabituel de contamination. Par ailleurs, il est précisé que des seuils d'action et d'alerte appropriés devraient être déterminés pour l'analyse des résultats de la surveillance microbiologique et particulière. [31] La qualité particulière des ZAC doit être constamment surveillée au repos.

**Tableau IV: Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones à atmosphère contrôlée durant la production. [30]**

Classe	Echantillon d'air ufc/m <sup>3</sup>	boîtes de Pétri (diam.:90 mm), ufc/4heures (b)	géloses de contact (diam. :55 mm), ufc/plaque	empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Les indications données concernant le nombre maximal de particules au repos correspondent approximativement aux classifications de l'ISO : classes A : ISO 4.8, B : ISO 5, C : ISO 7 (au repos) et ISO 8 (en activité) ; classe D : ISO 8. [31]

## **E.1.2. Classification :**

### **E.1.2.1. Classe des ZAC :**

#### **- Classification des ZAC selon les BPF :**

Les zones d'atmosphère contrôlée destinées à la fabrication des produits stériles sont classées selon les qualités requises pour leur environnement. Chaque opération de fabrication requiert un niveau approprié de propreté de l'environnement « en activité » de façon à réduire au minimum le risque de contamination particulaire ou microbienne des produits ou des substances manipulés. [30]

Afin de satisfaire aux conditions requises " en activité ", ces zones doivent être conçues de manière à atteindre des niveaux définis de propreté de l'air " au repos ". L'état " au repos ", est l'état où les locaux sont opérationnels avec le matériel de production en place, sans que les opérateurs soient à leur poste. L'état " en activité ", est l'état où les locaux et les équipements fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu d'opérateurs. [30]

Les états « en activité » et « au repos » doivent être définis pour chaque zone d'atmosphère contrôlée.

Selon les *Bonnes Pratiques de Préparation*, on distingue quatre classes de zones à atmosphère contrôlée (A, B, C et D). Les caractéristiques particulières de ces zones varient selon les prélèvements, qu'ils soient réalisés « au repos » ou « en activité » : [30,32]

**Classe A :** Les points où sont réalisées des opérations à haut risque, tels que le point de remplissage, les bols de bouchons, les ampoules et flacons ouverts ; les points de raccordements aseptiques. Les postes de travail sous flux d'air laminaire doivent normalement garantir les conditions requises pour ce type d'opérations. Les systèmes de flux d'air laminaire doivent délivrer de l'air circulant à une vitesse homogène de 0,36 – 0,54 m/s (valeur guide) dans les systèmes non clos. Le maintien de la laminarité du flux doit être démontré et validé.

Un flux d'air uni- directionnel et des vitesses inférieures peuvent être utilisés dans les isolateurs clos et dans les systèmes clos type « boîte à gants ».

**Classe B :** Pour les opérations de préparation et de remplissage aseptiques, cette classe constitue l'environnement immédiat d'une zone de travail de classe A.



**Classes C et D :** Zones à atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles.

La classe requise des différentes zones à atmosphère contrôlée varie en termes de procédures pour effectuer une préparation aseptique, selon le degré de risque de contamination microbiologique des produits et selon les niveaux de risque pour le personnel et l'environnement. [32]

**Tableau V: Nombre maximal autorisé de particules pour les différentes classes de ZAC « au repos » et « en activité » : [3]**

Classe	AU REPOS		EN ACTIVITE		Correspondance US Federal Standard 209E (au repos)
	Nombre maximal autorisé de particules/m <sup>3</sup> supérieur ou égal à				
	0,5µm	5µm	0,5µm	5µm	
<b>A</b>	3 500	0	3 500	0	100
<b>B</b>	3 500	0	350 000	2 000	100
<b>C</b>	350 000	2 000	3 500 000	20 000	10 000
<b>D</b>	3 500 000	20 000	non défini	non défini	100 000

\* INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

\*\* filtres HEPA : High Efficiency Particulate Air, filtres à très haute efficacité de la classe EU 14 (à efficacité de filtration ≥ 99,999 %).

\*\*\*BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication.

➤ **Critères de choix de la ZAC :**

Le choix de la ZAC dépend principalement du degré de risque de contamination microbiologique des préparations et des installations choisies de pharmacotechnie. [27]

**Tableau VI: Classes de ZAC en fonction de l'installation pour un risque microbiologique faible. [27]**

	<b>Zone de préparation</b>	<b>Environnement immédiat</b>
<b>Isolateur en surpression</b>	Classe A	Classe D
<b>Isolateur en dépression</b>	Classe A	Classe C
<b>Hotte à flux laminaire</b>	Classe A	Classe C

Les BPF recommandent plutôt une zone de classe B en environnement immédiat d'une zone de préparation de classe A.

Les BPP précisent que l'entrée dans ces zones doit se faire par des sas distincts réservés au personnel, aux matériels et aux substances. Les différentes portes d'un sas ne peuvent pas être ouvertes en même temps. Pendant la préparation, une alimentation en air filtré maintient une pression positive en toutes circonstances. Tout dysfonctionnement du système de traitement d'air est détecté et signalé par une alarme. [27]

**- Classe ISO :**

La norme ISO 14644-1 relative à la classification particulière de l'air propose une classification plus large mais qui est reprise dans les BPF et BPP. Elle décrit également les modalités de prélèvement de l'air, les fréquences des contrôles et les types de compteurs particuliers. [27]

**Tableau VII: Classes particulières suivant la norme NF EN ISO 14644-1 : [27]**

Classe	Concentrations maximales admissibles (particules/m <sup>3</sup> d'air) en particules de taille égale ou supérieure à celle donnée ci-dessous					
	0.1 µm	0.2 µm	0.3 µm	0.5 µm	1 µm	5 µm
ISO 1	10	2	/	/	/	/
ISO 2	100	24	10	4	/	/
ISO 3	1000	237	102	35	8	/
ISO 4	10000	2370	1020	352	83	/
ISO 5	100000	23700	10200	3520	832	29
ISO 6	1000000	237000	102000	35200	8320	293
ISO 7	/	/	/	352000	83200	2930
ISO 8	/	/	/	3520000	832000	29300
ISO 9	/	/	/	35200000	8320000	293000

Classe B

Classe C au repos

Classe C en activité

### ***E.1.2.2. Les règles de travail dans les ZAC :***

#### ***E-1-2-2-1- Qualification des personnels :***

La préparation de produits stériles, en particulier la reconstitution de médicaments cytotoxiques, exige des standards de haute qualité afin d'éviter tout risque de complications inutiles. Par conséquent, l'environnement dans lequel ces produits sont préparés, la formation du personnel ainsi que les procédures assurant la qualité sont indispensables pour la protection des patients. [33]

« La formation continue contribue à l'amélioration et à l'actualisation des compétences des professionnels ». Selon les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière, le personnel de la pharmacie a le devoir de mettre à jour leurs connaissances. Ce personnel doit profiter d'une formation continue organisée par l'établissement de santé et dans laquelle les pharmaciens interviennent. [34]

### **a- Qualification du personnel selon les BPPH :**

Il convient de s'attarder sur le chapitre PERSONNEL à partir de la page 23 :

*« Le maintien et la mise en place d'un système permettant d'assurer la qualité reposent sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, la pharmacie à usage intérieur dispose d'un personnel qualifié, compétent et en nombre suffisant pour mener à bien les missions définies par le code de la santé publique ainsi que celles qui lui sont confiées dans le cadre de l'organisation générale de l'établissement. Les responsabilités individuelles sont comprises par chacun des membres du personnel et définies par écrit. L'étendue des responsabilités conférées à une seule personne n'entraîne aucun risque pour la qualité, elle est adaptée à ses compétences et à sa disponibilité. Tous les membres du personnel connaissent et appliquent les bonnes pratiques de pharmacie hospitalière qui les concernent. Chacun des membres du personnel bénéficie d'une formation initiale et continue adaptée aux tâches qui lui sont confiées. Des instructions d'hygiène en rapport avec l'activité exercée sont édictées ».* [33]

### **b- Qualification du personnel selon les BPF : [30]**

- La préparation des intermédiaires et des substances actives doit être réalisée et supervisée par un certain nombre de personnels qualifiés, ayant une formation initiale, une formation complémentaire et / ou une expérience appropriées.
- Les responsabilités de toutes les personnes impliquées dans la préparation des intermédiaires et des substances actives doivent être précisées par écrit.
- Des formations doivent être régulièrement dispensées par des personnes qualifiées et doivent inclure au moins les activités spécifiques menées le personnel et les BPF. Les enregistrements de ces formations doivent être conservés. Les formations doivent être évaluées périodiquement.

### **c- Formation du personnel :**

La formation et l'habilitation du personnel répondent aux BPP, cette formation doit être clairement définie en termes de contenu et d'objectifs pour former une équipe compétente, expérimentée et dynamique. [35,36]

Cette formation se déroule en deux phases :

1. la première phase théorique : regroupant les connaissances générales sur les médicaments anticancéreux, les précautions requises par rapport aux risques de la

manipulation, les principes de la centralisation et de l'isotechnie ainsi que les aspects théoriques et pratiques du concept d'assurance de la qualité et de bonnes pratiques de fabrication. [35,37]

2. la deuxième phase pratique : pour acquérir l'apprentissage de la fabrication proprement dite, des contrôles, de la maintenance et de la gestion. [35]

La formation continue du personnel est essentielle afin de permettre une mise à jour constante des procédures et des connaissances. Les programmes de formation doivent être disponibles et approuvés, soit par le chef du contrôle de la qualité, soit par le chef de production. Les membres du personnel nouvellement embauchés dans une unité bénéficient d'un temps consacré à la formation et l'acquisition des connaissances théoriques et techniques avant d'être habilité par le pharmacien sénior ou le responsable de l'activité ou le chef de service. [35, 36,37]

#### **d-Nomination d'un pharmacien responsable de l'unité :**

Selon la société française de la pharmacie oncologique (SFPO), chapitre personnel pharmaceutique : **RECOMMANDATION N°14 :**

*« Quel que soit le niveau d'activité, la responsabilité de l'unité de préparation est obligatoirement assurée par un pharmacien praticien titulaire ou équivalent, formé à la prise en charge des patients atteints de cancer. Un temps opérationnel minimum doit être dédié à cette activité. Un pharmacien thésé doit par ailleurs être présent pendant toutes les heures d'ouverture de l'unité pour les opérations de dispensation (délivrance, analyse pharmaceutique de la prescription, préparation, libération et mise à disposition des informations et conseils nécessaires au bon usage). » [36]*

Le premier rôle du pharmacien responsable de l'unité est la supervision de l'unité et de veiller sur son organisation en respectant une démarche d'Assurance Qualité.

Il assure quotidiennement, la validation :

- de la prescription nominative. Il vérifie :
  - l'adéquation entre pathologie et protocole,
  - la surface corporelle,
  - les posologies,
  - les compatibilités produits/solvants et produits entre eux.

- de la préparation et de tous les documents qui s'y rattachent.

Il est présent en permanence auprès des préparateurs, toujours disponible à leur demande. [3]

Compte tenu de la marge thérapeutique étroite des anticancéreux, les risques qui peuvent survenir aux patients suite aux mauvaises pratiques de préparation peuvent être considérables. Par conséquent, il semble nécessaire de former et d'évaluer le personnel dans les unités de reconstitution centralisées des cytotoxiques pour contrôler la contamination des préparations, et ainsi assurer une sécurité maximale pour les patients. [26]

#### ***E-1-2-2-2- L'hygiène :***

Des instructions détaillées consacrées à l'hygiène sont établies et adaptées aux différentes activités. Elles comportent des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel. Les procédures sont comprises et observées de façon stricte par toute personne appelée à pénétrer dans certaines zones définies. [33]

#### **➤ Bonnes pratiques d'hygiène mises en œuvre :**

Afin d'améliorer le contrôle de la qualité particulaire et microbiologique de l'environnement du travail, diverses actions ont été mises en œuvre.

Trois axes principaux ont été donnés : amélioration des pratiques, habillement du personnel, formation et évaluation du personnel en hygiène. [32]

#### **Amélioration des pratiques : [32]**

Afin d'améliorer les pratiques de préparation, des recommandations ont été émises concernant en particulier :

- la limitation du flux de personnes ayant l'accès au local de préparation, cela est rendu possible par la mise en place des interphones permettant de communiquer avec l'extérieur ;
- contrôle de flux des produits au sein des locaux,
- le nettoyage des équipements et des locaux avec une désinfection bihebdomadaire des surfaces ;
- l'entretien du petit matériel et la mise en place de nouveaux modes opératoires ;
- l'application de procédures en rapport avec la préparation des médicaments,
  - des mesures d'hygiène renforcées (usage de gants, désinfection des flacons).

### **Habillage du personnel : [32]**

Toute personne pénétrant dans le local de préparation doit se vêtir d'un vêtement protecteur, d'une paire de gants, d'une charlotte et de chaussures dédiées ou de surchaussures.

### **Formation et évaluation du personnel :**

Afin de garantir une bonne application des procédures et des règles définies pour la maîtrise de la qualité microbiologique et particulière des équipements et des locaux, une formation initiale et continue ainsi qu'une sensibilisation de l'ensemble du personnel est nécessaire. [32]

**Selon les bonnes pratiques de fabrication des médicaments stériles, un ensemble de recommandations pour la mise en œuvre d'une bonne hygiène ont été établies : [30]**

- *Le nombre de personnes présentes dans les zones d'atmosphère contrôlée doit être réduit au minimum. Les contrôles et les inspections doivent s'effectuer, dans la mesure du possible, de l'extérieur des zones.*
- *Toutes les personnes (y compris le personnel d'entretien et de nettoyage) employées dans ces zones doivent recevoir une formation continue portant sur les bonnes pratiques de fabrication des médicaments stériles. Cette formation doit comporter des modules relatifs à l'hygiène et aux éléments de base en microbiologie. Quand du personnel extérieur qui n'a pas bénéficié d'une telle formation est amené à pénétrer dans ces locaux (par exemple du personnel de sociétés d'entretien ou de construction), il convient d'assurer leur information et leur supervision.*
- *Une propreté et une hygiène personnelle de haut niveau sont essentielles. Il doit être demandé aux membres du personnel participant à la fabrication de médicaments stériles de signaler toute affection qui pourrait entraîner la dissémination de contaminants en nombre ou de types anormaux. Des contrôles médicaux périodiques sont souhaitables en vue de rechercher ces cas.*
- *Les montres-bracelets, les bijoux et le maquillage doivent être exclus des zones d'atmosphère contrôlée.*
- *Le changement et le lavage des vêtements doivent être effectués selon une procédure écrite destinée à minimiser la contamination des vêtements portés dans les zones d'atmosphère contrôlée ou l'apport de contaminants dans ces zones.*

- *Il est interdit de manger, de boire, de fumer, d'introduire et de conserver des denrées alimentaires ainsi que des médicaments personnels en dehors des zones prévues à cet effet.*

### ***E-1-2-2-3- Les règles d'habillement :***

#### **Les règles d'habillement définies selon les bonnes pratiques de fabrication des médicaments stériles : [30]**

- *Les vêtements et leur qualité doivent être adaptés aux fabrications et aux classes des zones de travail. Ils doivent être portés de façon à protéger le produit des contaminations.*
- *Les vêtements requis pour chaque classe sont décrits ci-dessous :*
  - ✓ *Classe D : les cheveux et la barbe doivent être couverts. Un vêtement protecteur normal et des chaussures ou des surchaussures adaptées doivent être portés. Des mesures appropriées doivent être prises pour éviter toute contamination provenant de l'extérieur de la zone d'atmosphère contrôlée.*
  - ✓ *Classe C : les cheveux et la barbe et la moustache doivent être couverts. Un vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant, ainsi que des chaussures ou surchaussures adaptés doivent être portés. Le tissu ne doit pas libérer ni fibres ni particules.*
  - ✓ *Classe A/B : une cagoule doit totalement enfermer les cheveux, la barbe et la moustache ; cette cagoule doit être incluse dans le col de la veste ; un masque doit couvrir le visage pour éviter l'émission de gouttelettes ; des gants de caoutchouc ou de plastique, stérilisés et non poudrés, ainsi que des bottes stérilisées ou désinfectées doivent être portés. Le bas du pantalon doit être enserré dans les bottes, de même que les manches dans les gants. Ce vêtement protecteur ne doit pas libérer ni fibres ni particules et doit retenir les particules émises par l'opérateur.*
- *Les vêtements personnels ne doivent pas être introduits dans les vestiaires menant aux locaux de classe B et C. Un vêtement protecteur propre et stérile (stérilisé ou désinfecté efficacement) doit être fourni à chaque opérateur en zones de classe A/B, lors de chaque séance de travail. Les gants doivent être régulièrement désinfectés*



*pendant les opérations ; les masques et les gants doivent être changés au moins à chaque séance de travail.*

- *Les vêtements des zones d'atmosphère contrôlée doivent être nettoyés et manipulés de manière à ce qu'ils ne se chargent pas de contaminants qui pourraient être libérés.*

**[30]**

**Tableau VIII: Les règles d'habillement recommandées pour chaque classe de ZAC : [27]**

Classe	Equipement
A/B	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vêtement protecteur propre et stérile ne libérant ni fibres ni particules et retenant les particules émises par l'opérateur</li> <li>- Masques</li> <li>- Gants stériles et non poudrés avec manches enserrées dans les gants</li> <li>- Cagoule qui doit enfermer les cheveux, la barbe et la moustache. Cette cagoule doit être reprise dans le col de la veste ou blouse.</li> <li>- Bottes stérilisées ou désinfectées avec le bas du pantalon enserré dans les bottes</li> </ul>
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cheveux, barbe et moustache couverts</li> <li>- Vêtement constitué d'une veste et d'un pantalon ou d'une combinaison, serré aux poignets et muni d'un col montant. Le tissu ne libérant pas de fibres ou de particules</li> <li>- Chaussures ou couvre-chaussures adaptés</li> </ul>
D	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cheveux et barbe couverts</li> <li>- Vêtement protecteur normal</li> <li>- Chaussures ou couvre-chaussures adaptés</li> </ul>

#### *E-1-2-2-4 Bonne pratique de manipulation :*

##### **Manipulation et sécurité : [3]**

- La formation pratique initiale des préparateurs est l'élément clé qui leur permettant d'acquérir les gestes de base pour éviter toute erreur pouvant mettre en danger leur sécurité et leur indiquer la conduite à tenir en cas d'incident.
- Le travail de l'opérateur sous la hotte ou isolateur doit être effectué de manière à éviter les incidents (pas de précipitation ni de mouvements brusques), surtout pendant les phases à risque maximum (reconstitution à partir de poudres, prélèvement, injection dans poche ou infuseur).

En fait, le travail répétitif et routinier engendre une perte de vigilance et la fatigue. Ceci, combiné avec la confiance acquise au fil du temps, peut inciter les manipulateurs au non-respect des contraintes liées à la manipulation des anticancéreux, créant ainsi des incidents voire des accidents de travail.

- Afin de préserver le personnel infirmier d'un contact avec les anticancéreux lors de la mise en place de la perfusion, la livraison par l'unité de reconstitution du produit prêt à l'emploi est de rigueur.
- En raison du risque lié à la présence de résidus de cytotoxiques sur des flacons mal rincés avant conditionnement, toute personne tenue d'ouvrir l'emballage doit porter des gants jetables.

Dans le cadre des préparations d'anticancéreux, il est nécessaire de protéger à la fois le produit et le personnel. De nombreuses mesures permettent de limiter l'exposition à de tels produits. La protection du produit est obtenue par l'utilisation d'un système de protection (hotte ou isolateur dans un environnement adapté), mais ils ne garantissent pas une sécurité totale si des procédures précises ne sont pas suivies. Pour la protection du personnel, la barrière physique que constitue l'isolateur entre l'agent cytotoxique et le préparateur constitue une protection absolue si les opérations de maintenance sont respectées (maintenance réalisée par le fournisseur et l'utilisateur) ; dans le cas d'une hotte à flux d'air laminaire vertical, cette protection est assurée en respectant les Bonnes pratiques de manipulation sous hotte et les opérations de maintenance. La formation continue ainsi que l'évaluation de la qualité du

travail des personnels manipulant les cytotoxiques constituent des méthodes supplémentaires pourront améliorer la sécurité. [35]

### ***E.1.2.3. Traitement de l'air :***

La propreté de l'air requis est réglementée et dépend de la nature des opérations effectuées. Elle répond au minimum aux caractéristiques de la classe 8 de la norme NF EN ISO 14644-1 au repos dans toutes les zones de conditionnement. Les propriétés particulières sont respectées en l'absence de personnel, à l'arrêt de toute activité, après une période de purification de 20 minutes au minimum. Il existe des procédures précisant l'organisation et la fréquence des contrôles de l'environnement par un personnel compétent et selon des méthodes validées. [33]

Nombre maximal autorisé de particules par m <sup>3</sup>	particules de taille égale ou supérieure à <b>0,5 µm</b> : <b>3 520 000</b>
	particules de taille égale ou supérieure à <b>1 µm</b> : <b>832 000</b>
	particules de taille égale ou supérieure à <b>5 µm</b> : <b>29 300</b>

***Figure 1: Limites de la classe 8 de la norme NF EN ISO14644-1 « au repos »***

Pour atteindre la classe 8 de la norme NF EN ISO 14644-1, le taux de renouvellement de l'air doit être adapté au volume du local ainsi qu'aux équipements réellement disponibles dans la pièce. Le système de traitement d'air doit être convenablement équipé de filtres appropriés tel que des filtres HEPA (High Efficiency Particulate Air) pour les classes A, B et C. La pression de l'air dans les ZAC est contrôlée et doit être maintenue au-dessus de la pression des zones environnantes à faible exigence pour éviter l'entrée d'air non filtré. Ce système est conçu pour que la totalité des effluents gazeux soient rejetés à l'extérieur de la pièce (protection environnement et opérateur). Une maintenance préventive est effectuée par un personnel qualifié maîtrisant l'installation. Toutes les opérations de maintenance sont enregistrées. Concernant le niveau de propreté, des procédures et un programme d'entretien et d'analyse microbiologiques doivent être mis en place. [27,33]

## E-2- L'isolateur :

L'utilisation de l'isotechnie pour réduire le nombre de personnels dans les zones de préparation peut diminuer considérablement le risque de contamination microbiologique résultant de l'exposition des produits fabriqués aseptiquement à l'environnement. Les isolateurs ne doivent être installés qu'après la validation de tous les facteurs critiques que comporte cette technologie, en particulier la qualité de l'air à l'intérieur et à l'extérieur (local) de l'isolateur, les procédures de stérilisation du système, le procédé de transfert et l'intégrité de l'isolateur. La conception de l'isolateur et du local dans lequel il se trouve doit permettre d'obtenir la qualité d'air requise dans chacune des zones. [30]

### E-2-1- Définition :

Un isolateur, communément appelé bulle, est un volume scellé, caractérisé par son étanchéité bactériologique, qui isole un milieu par rapport à un autre. Cet isolement est une véritable barrière physique empêchant tout type d'échange liquide, gazeux, ou encore moléculaire entre une zone confinée, où est préparé le médicament, et l'environnement extérieur non protégé. L'isolateur est l'une des enceintes à empoussièremment contrôlé, il doit répondre aux normes de classe A (ce qui correspond, pour ce qui concerne l'empoussièremment, à une classe 100 pour la norme 209 b, les particules de moins de 0,5 µm dans un pied cube). Cette enceinte est stérilisée avant chaque cycle de fabrication. [25]

Du fait de la barrière bactériologique qu'elle impose avec le milieu extérieur, une bulle peut s'inoculer dans une pièce de classe C ou D (classe 100 000 et plus pour la Federal Standard 209 b) ou même de classe inférieure.

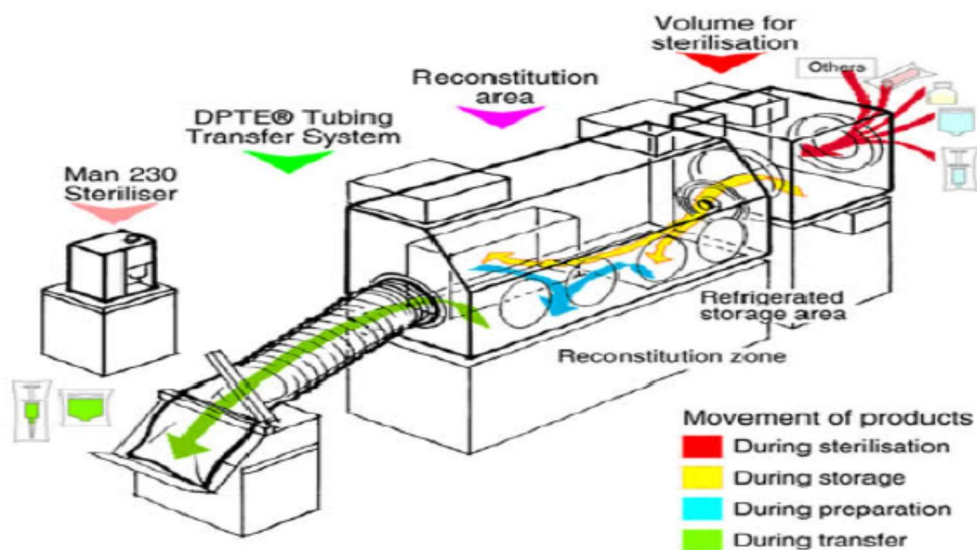
L'isotechnie repose sur deux principes essentiels : le confinement et le transfert. Le confinement consiste à isoler l'environnement du travail du milieu environnant. Quant au transfert, il permet de lier deux enceintes stériles sans rupture de la stérilité (par exemple, système DPTE : doubles portes de transfert étanche). [25]

### E-2-2- Structure :

L'isolateur est équipé d'un système de ventilation automatique dans le but de renouveler et de maintenir la qualité de l'air et une surpression ou une dépression à l'intérieur de la bulle pour protéger l'atmosphère du travail de l'extérieur. Deux filtres HEPA (high efficiency for particulate air) sont placés en amont et en aval de l'isolateur principal. Le filtre

en aval empêche tout rejet de particules de cytotoxiques vers l'extérieur et prévient toute contamination de l'isolateur par un retour d'air non stérile pouvant se produire après rupture de la surpression. Tous les moteurs et dispositifs physiques et mécaniques se trouvent à l'extérieur de la zone protégée. [25]

La structure générale d'un isolateur est la suivante : il est constitué d'une partie centrale, reliée de manière permanente ou provisoire, à des isolateurs satellites, sans rupture d'étanchéité. Les isolateurs sont déposés sur des plateaux, qui sont eux-mêmes portés par des structures mobiles. La taille des plateaux varie en fonction des besoins des unités de reconstitution. Elle peut aller de 1,4 x 0,75 m jusqu'à 2,5 x 2,5 m pour les unités préparant un grand nombre de cytotoxiques. [25]



*Figure 2: Schéma de principe d'un isolateur. [27]*

### Description des isolateurs :

- **L'enveloppe :**

Les isolateurs sont construits à partir de différents matériaux. Dans l'industrie pharmaceutique, les enveloppes sont souples ou rigides. La majorité de ces enveloppes est fabriquée à partir de PVC souple (polychlorure de vinyl).

Les enveloppes souples comprennent généralement une partie supérieure et latérale en PVC transparent souple, d'une épaisseur allant de 0,3 à 0,5 mm pour avoir une bonne

visibilité. Le dessous de ces enveloppes est souvent en PVC souple blanc plus épais, de 0,65 à 0,8 mm, permettant la limitation des déchirures ou le perçage de la zone du travail la plus exposée. Le PVC transparent est utilisé pour la bonne stabilité de ses dimensions, l'excellente finition de surface, (transparence de l'ordre de 85 %) et pour sa résistance aux chocs et aux produits chimiques. Cependant, il est sensible aux rayons UV nécessitant ainsi un traitement particulier. Les enveloppes rigides résultent de l'assemblage de deux voire trois matériaux différents : [25]

- d'une part, le PVC rigide possède une excellente résistance face aux agents stérilisants. Malgré sa qualité "glass" (qualité optique), il ne possède pas la même transparence que le PMMA (polyméthylméthacrylate : famille des plexiglass). De plus, il est souvent utilisé pour des faces ou des fonds qui ne nécessitent pas une visibilité particulière ;

- d'autre part, le PMMA possède une meilleure qualité optique (transparence de 92 %) mais il a une tendance à s'opacifier avec le temps et l'usage ses agents stérilisants.

Le choix des enveloppes dépendra de l'organisation et des besoins de l'unité de reconstitution. Ces enveloppes sont fixées, le plus souvent, sur un plan de travail en bois stratifié ou à des plateaux en acier inoxydable. Cette dernière solution est particulièrement adaptée aux isolateurs dont le fond est plus exposé aux risques de déchirure et de coupure. [25]

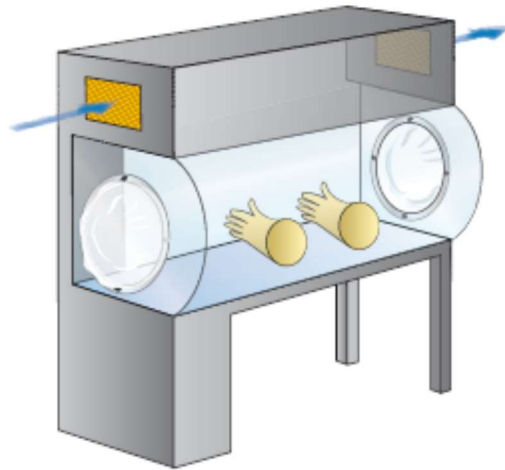
- **Les dispositifs de manipulation :**

Il existe de deux types :

*Les manchettes* : les manipulations sont réalisées à l'aide manchettes équipées de gants en silicone, latex, ou néoprène d'une épaisseur variant de 5 à 8/10 mm. (Figure 3)

Ces manchettes constituent un prolongement de la paroi de l'isolateur. Les gants sont interchangeables selon les systèmes pour éviter toute rupture de stérilité de l'enceinte, permettant ainsi d'éviter tout réstérilisation de l'isolateur après chaque changement.

Ces gants sont disposés généralement sur les côtés latéraux de l'isolateur et permettent aux manipulateurs de travailler sans jamais être en contact avec les projections ou les émanations des agents cytotoxiques. Le système de manchettes est très bien adapté aux petites unités. Cependant, il n'est pas suffisant aux grandes unités qui nécessitent une grande zone de stockage.



**Figure 3: Schéma d'un isolateur à manchettes.**

Les hémiscaphandres sont implantés sur une section du plan de travail de l'isolateur principal. Ils sont situés soit du côté latéral constituant ainsi un post de travail, soit du côté central permettant le rangement et la disposition du matériel et des consommables.

Les hémiscaphandres possèdent un rayon d'action supérieur à 1,1 m (pouvant être augmenté selon les besoins) ce qui permet au manipulateur d'atteindre des endroits qu'ils étaient inaccessibles avec des manchettes.

Ces dispositifs de manipulation sont à double paroi, de l'air peut être insufflé par un circuit indépendant dans l'espace intrapariétal. Cette caractéristique présente certains avantages : renouveler l'atmosphère à l'intérieur du scaphandre, prévenir les buées et alléger le poids supporté par l'opérateur. Ces derniers sont en tissu, sauf le casque rigide qui est constitué de PVC transparent. [T]

- **Les différentes architectures :**

L'isolateur est une enceinte qui ne possède pas vraiment de standards mais peut intégrer des fonctionnalités demandées par l'utilisateur. Il existe différents modèles : [25]

- *l'organisation en ligne* : il s'agit d'une succession en ligne des différents postes suivant la chronologie des étapes de la préparation ; cette architecture comprend une succession d'isolateurs (stérilisation, transfert, préparation et sortie). La manipulation se fait avec des gants ; (Figure 4)

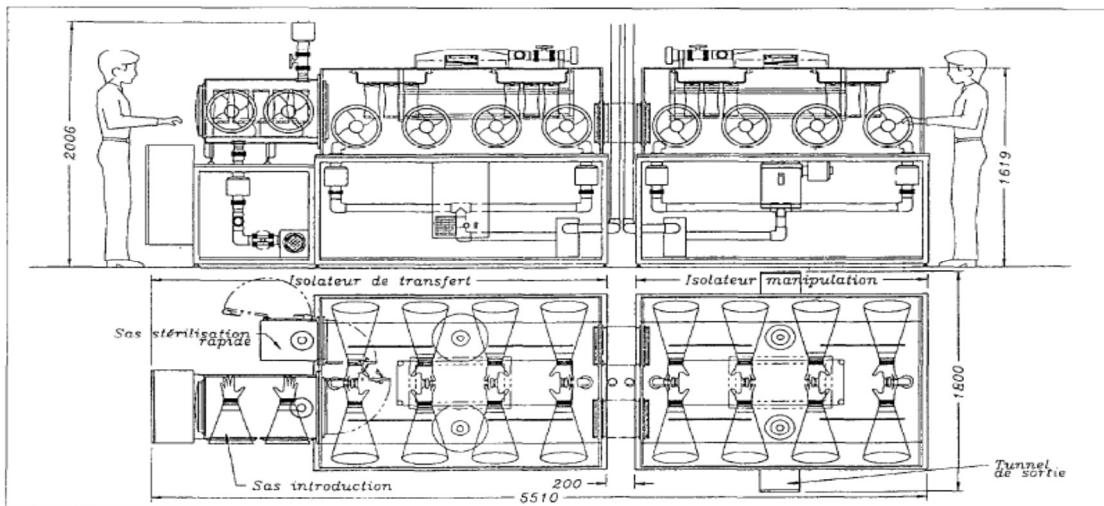


Figure 4: Schéma d'un isolateur en ligne. [25]

- l'isolateur à hémiscaphandre : la manipulation nécessite un stockage important des préparations, sur des surfaces restreintes. L'hémiscaphandre est utilisé pour le rangement et la distribution du matériel sur les postes de préparation ; (Figure 5)

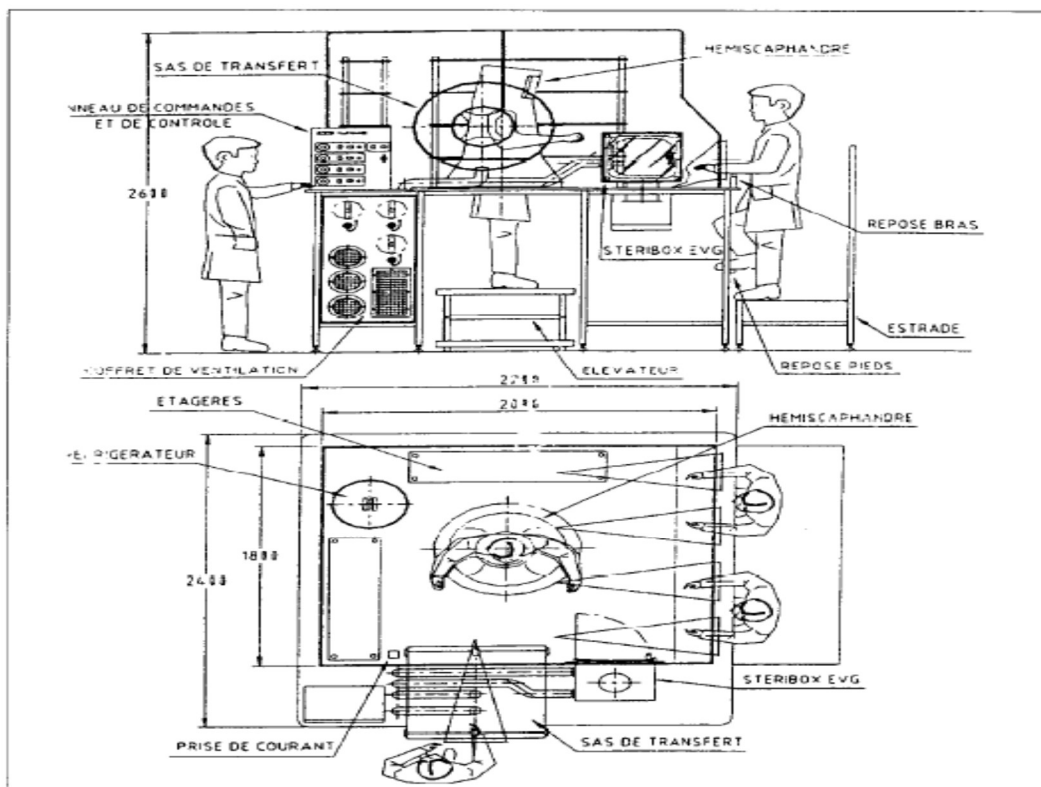


Figure 5: Schéma d'un isolateur à hémiscaphandre. [25]



- *le système modulaire* : les préparations sont réalisées dans différents isolateurs qui sont déconnectés de l'isolateur de stockage ;

- *le système de production en série* : isolateur rigide à huit gants avec deux sas de stérilisation situé de part et d'autre de l'isolateur. Il est caractérisé par son système de stérilisation automatique. [25]

La conception générale d'un isolateur repose sur un assemblage de deux ou trois types d'isolateurs satellites :

-Premièrement, l'isolateur de transfert : son rôle est l'introduction du matériel juste nécessaire à la reconstitution. Ce type d'isolateur parfois déjà stérilisé. C'est pour cette raison qu'il est surnommé isolateur de stérilisation. Il s'agit parfois d'un simple sas ;

- Deuxièmement, l'isolateur de stockage : son rôle est le stockage du matériel introduit et stérilisé. Il possède un véritable stock dédié au réapprovisionnement de l'isolateur de travail, en fonction des besoins et de ses propres capacités ;

- Troisièmement, l'isolateur de travail : son rôle est la reconstitution des cytotatiques. [25]

### **E-2-3- Fonctions d'un isolateur :**

La préparation des cytotoxiques n'est pas un acte sans risque, elle entraîne une contamination microbiologique ainsi que des risques de contamination chimique du manipulateur par contact ou inhalation des produits chimiques et donc des risques de contamination de l'environnement et du produit fini. [38]

Ces préparations sont de plus en plus centralisées à la pharmacie au sein des unités de soins où des mesures de protection sont mises en place, à savoir des équipements de type hotte à flux laminaire vertical ou isolateur qui ont pour but de séparer le produit de son environnement. [38]

#### ***E-2-3-1- Contrôle de ventilation :***

- **Le mode de ventilation :**

L'air du local traverse un filtre anti-aérosols à haute efficacité avant d'entrer dans l'isolateur. Le produit est donc protégé des contaminations de l'air extérieur mais le flux d'air turbulent ne protège pas le produit contre les contaminations croisées. Dans certains cas, le flux d'air propre est injecté dans l'isolateur en un seul sens protégeant ainsi le produit des

contaminations croisées. L'air de l'isolateur est ensuite rejeté de l'enceinte après passage à travers un filtre anti-aérosols à haute efficacité. En cas de présence d'agents chimiques, l'air extrait est rejeté à l'extérieur du bâtiment, et cela après traitement des polluants chimiques. [39]

On distingue deux modes de ventilation pour la manipulation sous isolateur :

- ✓ Premièrement, le travail dans une enceinte en surpression (différence de 30 à 50 Pa entre l'intérieur et l'extérieur de l'isolateur) : cette technique est utilisée dans toutes les unités de reconstitution des cytotoxiques en France. Elle s'inscrit dans la démarche d'assurance qualité. Dans ce cas, il est à signaler que l'isolateur ne constitue plus un PSM (poste de sécurité microbiologique) de type III. La majorité des isolateurs fonctionnent en surpression afin de protéger le produit. Les fuites d'air tolérées ne garantissent pas une protection complète du manipulateur contre les agents chimiques manipulés dans l'enceinte. [25,39]
- ✓ Deuxièmement, le travail dans une enceinte en dépression : cette technique est utilisée dans toutes les préparations de produits relativement toxiques dont font partie un certain nombre de médicaments anticancéreux. Seuls les isolateurs en dépression qui empêchent la dispersion des agents toxiques et assurent une protection optimale de l'opérateur. [25,39]

### *E-2-3-2- Stérilisation de l'air et des surfaces :*

- **Les agents stérilisants :**

Actuellement, la stérilisation des isolateurs se fait par balayage d'acide peracétique (3,5 %) transporté par un gaz vecteur (air comprimé). C'est une stérilisation chimique à basse température puisque l'enveloppe ne supporte pas les hautes températures (> 60 °C). [25]

Le choix de cet agent stérilisant est dû à son large spectre d'activité, sa faible toxicité et sa rapidité d'action. Il reste cependant irritant pour les muqueuses. D'autres agents stérilisants contenant du peroxyde d'hydrogène sont utilisés et qui sont moins agressifs que l'acide peracétique. [25]

- **Les stérilisateurs :**

Le cycle de stérilisation est divisé en deux parties : dans un premier temps, l'acide peracétique en phase gazeuse est propulsé au moyen d'un gaz vecteur (le temps de contact est en fonction du volume de l'enceinte), suivi rinçage, permettant d'entraîner la vapeur résiduelle par balayage du gaz vecteur seul. Les systèmes utilisés sont, dans un premier cas, les systèmes à évaporation puis entraînement par un gaz vecteur (évaporation avec recirculation ou évaporation en ligne) et, dans un second cas, les systèmes à nébulisation où l'acide est introduit directement dans l'enceinte. Cette méthode évite de chauffer l'agent stérilisant puisqu'il s'agit d'un produit potentiellement explosif. [25]

### *E-2-3-3- Les dispositifs de transfert :*

- **Les systèmes de transfert (entrée-sortie) :**

Ils sont au nombre de trois :

- ✓ Le *système à capes* est utilisé pour fermer les sas de stérilisation (il s'agit de deux capes souples obstruant les ouvertures du cylindre).
- ✓ Les *simples portes* (Portes de transfert direct) sont des portes permettant la communication entre des éléments fixes (sas, isolateurs...).
- ✓ Les *portes à transfert étanche* ou DPTE permettent la connexion entre deux isolateurs séparés et cela sans rupture de la stérilité. Chaque isolateur possède une demi-porte dont la face interne est stérile et la face externe non stérile. Les deux demi-portes des deux isolateurs sont connectées par emboîtement des deux faces externes non stériles. [25]

- **Les systèmes de sortie :**

Ils sont au nombre de quatre :

- ✓ *La trappe* ou l'évacuation par une goulotte est effectuée avec rupture de la continuité. A l'ouverture de la trappe, le maintien de la qualité bactériologique de l'enceinte est assuré par la surpression existant à l'intérieur de la bulle. Le principal inconvénient de ce système est l'élimination à l'extérieur de l'enceinte des substances toxiques générées à l'intérieur.

- ✓ *Le sas de sortie ventilé* : l'anticancéreux est déposé dans un petit sas ventilé en surpression ou en dépression. La dépression est plus efficace, assurant à la fois la protection du manipulateur et la stérilité de l'isolateur. [25]
- ✓ *L'isolateur de sortie* : est ventilé sous un flux d'air laminaire vertical (flux d'air circulant à une vitesse moyenne de 0,45 ms) ; l'inconvénient principal de ce système est le coup d'installation.
- ✓ *Les systèmes "tubing" ou "PPP" (produit passout port)* : composés d'un manchon (de 30 à 40 m) en polyéthylène qui est fixé sur une Porte DPTE. Ces systèmes permettent d'effectuer des transferts dynamiques stériles de produits ou matériaux de l'intérieur de l'isolateur vers l'extérieur sans rupture de stérilité. L'inconvénient de ce système est le coût de remplacement des manchons. [25]

#### **E-2-4- Traitement de l'air et des systèmes de biodécontamination :**

La mise en dépression de l'isolateur assure une protection de l'opérateur manipulant les produits dangereux. Pour assurer une bonne protection et limiter les risques de pollution du local, il est recommandé d'évacuer l'air de l'enceinte à l'extérieur. Les contraintes liées au recyclage de l'air contaminé en utilisant des produits chimiques rendent nécessaire d'évacuer l'air à l'extérieur du bâtiment. Cette recommandation reste toujours valable malgré la présence d'un système de traitement de l'air de l'enceinte, en cas d'échec de ces systèmes. Quant à la protection du produit, elle est assurée par l'introduction d'un flux d'air propre dans l'espace de travail. Si ce flux d'air est diffusé dans une seule direction, la contamination croisée peut être limitée. [39]

La stérilité du matériel de travail est assurée par une décontamination par vaporisation d'une solution alcoolisée (peroxyde d'hydrogène à 0,125 % et isopropanol à 70 %) des produits entrant en zone à atmosphère contrôlée. Cette décontamination est garantie par un sas avec un système de contrôle des portes. Cela permet de gagner du temps par rapport aux autres procédures de stérilisation tout en assurant la stérilité de la préparation. [40]

### E-3-Hotte à flux laminaire :

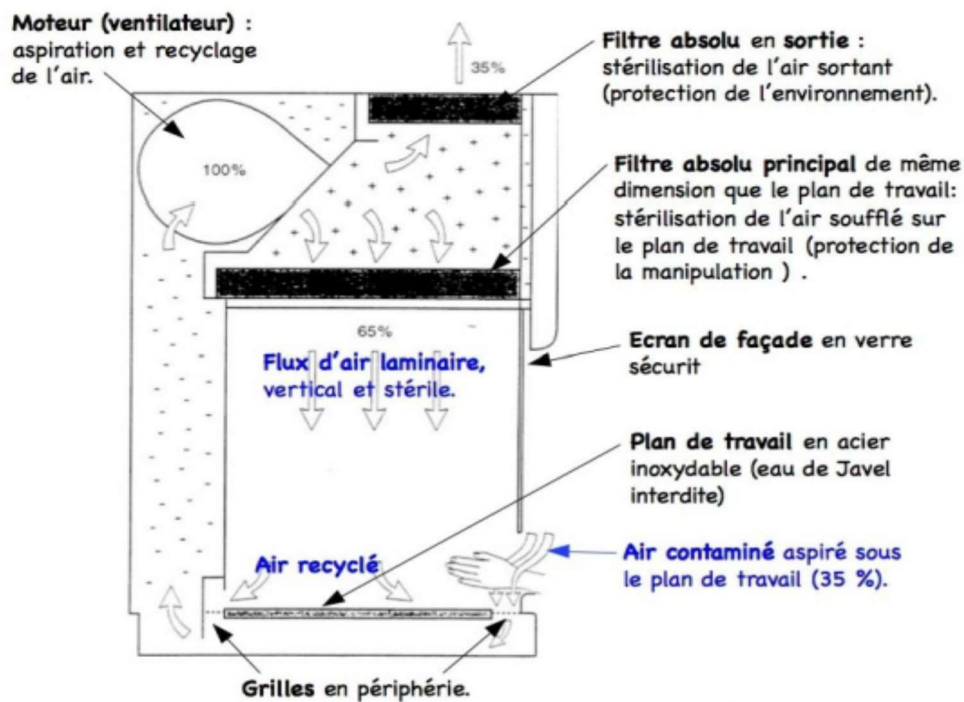
#### **- Définition :**

Les postes de sécurité microbiologique de type II a et b (PSM II), connus sous le nom de hotte à flux d'air laminaire vertical, sont utilisés depuis les années 1980 pour la manipulation des anticancéreux. Une hotte à flux d'air laminaire comprend une chambre de travail partiellement ouverte sur le devant. Une aspiration générée sur le bord avant le plan de travail (veine de garde) crée une barrière entre l'opérateur et le produit. Un flux d'air équivalent à celui de la veine de garde est aspiré à l'extérieur de l'enceinte après passage à travers un filtre HEPA. Un flux d'air unidirectionnel filtré, dirigé vers le bas, alimente la chambre de manipulation en air propre. La forme géométrique de la chambre de travail assure l'écoulement du flux en tous points. L'air est ensuite introduit dans des bandes d'aspiration en avant et en arrière du plan de travail puis aspiré par le ventilateur vers la chambre de surpression et dirigé vers un filtre HEPA de rejet. Le PSM II assure la protection du personnel, des produits et de l'environnement. [41] (Figure 6)

Le bon fonctionnement d'un PSM dépend de trois points fondamentaux :

- La vitesse du flux d'air représente l'indice de performance :  $0,45 \text{ m/s} \pm 20 \%$
- La filtration garantissant un air de qualité selon la norme ISO 5 (EN-14644)
- L'étanchéité de l'enveloppe

Le PSM doit donc posséder des alarmes de débit et permettre un entretien facile.



**Figure 6: Schéma de principe de fonctionnement d'un PSM. [27]**

- Nombre et disposition des filtres HEPA : [41]

Les filtres HEPA, appelés également “filtres absolus”, sont des filtres à haute efficacité, retenant presque tout type de particules portées par l’air qui les traverse.

Le poste de sécurité doit contenir trois filtres HEPA de la classe EU 14 (c’est-à-dire à efficacité de filtration supérieure ou égale à 99,99%) :

- le premier, en aval du plan de travail, son rôle est de limiter le volume pollué et rendre facile le nettoyage du poste ;
- le deuxième, situé à l’extraction du PSM, son rôle est de compléter l’efficacité du premier filtre et intervient en cas de défaillance de ce dernier ;
- le troisième, situé au plafond du poste de sécurité, sert à la génération de flux d’air descendant dit laminaire et intervient en cas de défaillance du premier filtre.

- Filtration des polluants gazeux : [41]

Ila apparaît que les préparations cytotoxiques actuelles ne produisent pas de polluants gazeux, mais suite à des erreurs de manipulation, elles seront susceptibles de les générer. Or, les filtres HEPA ne sont efficaces que sur les particules solides ou liquides.

Si la situation actuelle est rassurante à cet égard, rien ne prouve qu'elle en soit de même au future. Par conséquent, le risque de polluants gazeux doit être pris en considération.

- Constitution du plan de travail :

Le plan de travail des PSM II peut être plein ou perforé. L'aspiration du flux d'air descendant se fait à l'aide des orifices localisés aux extrémités en avant et en arrière du plan de travail dans le cas du plan plein ou sur toute sa surface dans le cas du plan perforé. L'air extrait est filtré de nouveau par un second filtre HEPA avant d'être évacué vers l'extérieur par un réseau d'extraction. La manipulation des médicaments cytotoxiques est habituellement réalisée sur des surfaces de papier absorbant. [27,41]

- La classification des PSM :

La classification des PSM est défini par la norme EN 1246912. Elle décrit les méthodes d'essais et les exigences de performance. [27]

**Tableau IX: Les principales caractéristiques des différentes classes de PSM. [27]**

Type de PSM	I	II	III
Ouverture frontale	oui	oui	Non (Accès par des manchons)
Ecoulement d'air unidirectionnel descendant dans le volume de travail	non	oui	Non
Filtration de l'air s'écoulant dans le volume de travail	non	oui	Oui
Destination de l'air extrait du PSM	Recyclage ou rejet		

Pour le PSM de type I, le flux d'air entrant empêche le rejet de polluants vers l'extérieur mais ne protège pas les produits. [27]

Pour les PSM de type III, il s'agit de postes de sécurité complètement fermés, qualifiés de boîtes à gants. Ils offrent une protection totale du manipulateur et conviennent au travail en présence d'agents pathogènes.

Le PSM de type II convient le mieux à la reconstitution aseptique de cytotoxique car la ventilation du milieu de travail est assurée par un flux d'air unidirectionnel filtré descendant (appelé flux d'air laminaire). [27]

#### E-4- Comparaison isolateur/ hotte à flux laminaire :

La recherche d'une protection du personnel, du médicament, du patient, de la qualité de préparation et de l'environnement a conduit à élaborer des enceintes de classe A. Deux types de structures sont envisagés : l'isolateur et la hotte à flux laminaire, utilisées en manipulation de médicaments cytotoxiques et dont le rôle est la protection contre les risques de toxicité soit par contact direct avec la peau ou par inhalation des particules gazeuses potentiellement émises lors de la reconstitution. Le choix d'un matériel est liée à la structure hospitalière et aux diverses contraintes. [27,35]

**Tableau X : Fonctions des différentes enceintes ventilées : [39]:**

	PSM			PSC	Sorbonne	Poste de macroscopie	Isolateur				
	I	II	III								
Dépression	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Surpression	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Flux d'air unidirectionnel	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<b>PROTECTION CONTRE LES AGENTS BIOLOGIQUES</b>											
Protection de l'opérateur	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Protection du local	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Protection du produit	■	1	2	1	■	■	2	1	2	1	■
<b>PROTECTION CONTRE LES AGENTS CHIMIQUES</b>											
Protection de l'opérateur	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	■
Protection du local	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	■

■ : oui      ■ : non

PSM : poste de sécurité microbiologique

PSC : poste de sécurité cytotoxique

1 : protection du produit de l'air extérieur et des contaminations croisées

2 : protection du produit de l'air extérieur

3 : protection assurée uniquement par rejet de l'air extrait de l'enceinte à l'extérieur du bâtiment



### **Isolateur : avantages :**

L'isotechnie assure une plus grande sécurité, à la fois pour la préparation et le préparateur et possède une certaine évolutivité nécessaire à une éventuelle augmentation de la production. [25]

L'utilisation discontinue d'un système rotatif muni d'un microphone et d'une plateforme électrique permet de s'affranchir largement de la transpiration, de l'isolation phonique et de la claustrophobie, points critiques évoqués dans le maniement de l'hémiscaphandre. [35]

Certains points d'ergonomie plaident en faveur de l'isolateur : pas d'habillage particulier, repose-bras naturel et sas inutile. Par ailleurs, une faute d'asepsie semble plus difficile à réaliser sous isolateur que sur hotte. [35]

### **Isolateur : Inconvénients :**

Les contraintes de manipulation en isotechnie sont le premier argument en défaveur de ce mode de protection. En effet, la stérilisation préalable et les transferts de matériel sont des étapes qui n'existent pas avec une hotte à flux laminaire. Le temps de préparation est accru en isolateur par rapport à la hotte. Les éventuels transferts et la stérilisation préalable sont des étapes n'existant pas dans le cadre du travail avec la hotte. Pour pallier cette latence, sont apparus les petits sas à introduction rapide en cas d'urgence, ainsi que les stérilisateurs de seconde génération qui sont plus rapides. [27,35]

### **Hotte à flux laminaire : Avantages :**

Le prix d'achat d'une hotte à flux laminaire constitue un avantage par rapport à l'isotechnie. Le prix et le faible volume d'encombrement permettent une évolution aisée en fonction de l'activité à moyen terme du nombre de chimiothérapies réalisées par jour. Il s'agit d'un système qui est également très bien adapté à la gestion des « urgences » et des prescriptions non prévues (services de jour, études cliniques).

De par la facilité d'accès à toutes les zones de la hotte, il n'existe pas d'accumulation de contamination d'anticancéreux à l'intérieur de la hotte, ce qui permet notamment de limiter les contaminations de surface des préparations et donc le contact des médicaments avec les infirmières. [35]

### Hotte à flux laminaire : Inconvénients :

L'utilisation de la hotte à flux laminaire nécessite un environnement adapté avec une zone d'atmosphère contrôlée de classe B et un sas, ce qui représente un investissement et des coûts d'entretien importants.

L'habillement (calot, sarraux, surchaussures, gants...) entraîne un coût de fonctionnement non négligeable, mais, surtout, représente une contrainte quotidienne pour les manipulateurs.

Enfin, la barrière entre le manipulateur et sa préparation n'est pas absolue, contrairement au cas de l'isolateur ce qui nécessite des procédures de manipulation particulièrement rigoureuses. [35]

*Tableau XI: Synthèse des critères de choix entre un isolateur et une hotte à flux laminaire.*

<b>Installation</b>	<b>ISOLATEUR</b>	<b>HOTTE A FLUX LAMINAIRE</b>
<b>Enceinte</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Enceinte entièrement close.</li><li>- Interfaces de transfert nécessaires.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Barrière virtuelle.</li></ul>
<b>Contamination</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Accumulation des contaminants dans les zones « mortes ».</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Zone de travail entièrement accessible.</li></ul>
<b>Coût</b> <b>-Consommables</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Nécessité de changement régulier de manchons.</li><li>- Gaspillage de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.</li><li>- Besoin de stériliser régulièrement l'enceinte.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Pas de consommables.</li><li>- Système de décontamination à prévoir (matériel et ZAC).</li></ul>
<b>Encombrement</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- 25m<sup>2</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- 15m<sup>2</sup></li></ul>
<b>Locaux</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Classe D</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Classe C (BPP)</li><li>- Classe B (BPF)</li></ul>
<b>Habillage</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tenue adaptée propre.</li><li>- Charlotte.</li><li>- Surchaussures.</li><li>- Gants non stériles.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Charlotte.</li><li>- Chaussures ou bottes stériles.</li><li>- Casaques stériles resserrées aux poignets.</li><li>- Gants stériles.</li><li>- Masque de type chirurgical.</li><li>- Lunettes de protection (entretien).</li></ul>
<b>Ergonomie</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Possibilité d'un isolateur « sur mesure » mais fatigue et douleurs prématurées (agencement intérieur).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Plus grande liberté de mouvement.</li><li>- Position entraînant moins de douleurs.</li></ul>

<b>Personnel</b>	- Sensation de protection totale. - Gestuelle moins contraignante.	- Gestuelle adaptée : formation pratique régulière.
<b>Flexibilité</b>	- Nombre limité de plateaux stérilisés en même temps.	- Pas de phase de stérilisation. - Matériel disponible immédiatement.
<b>Entretien, maintenance et contrôles</b>	- Entretien quotidien. - Surveillance de paramètres de fonctionnement au quotidien. - Maintenance annuelle. - Contrôles microbiologiques.	

La littérature anglophone rapporte diverses recommandations pour la préparation d'agents cytotoxiques dont la plus importante est celle établie par la Société Américaine des Pharmaciens du Système de Santé, basée sur la liste des agents anticancéreux et les recommandations du NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health).

Ces recommandations fournissent également une description des hottes et des isolateurs.

Concernant la hotte, l'AHSP met l'accent sur le risque de contamination des opérateurs et de leur environnement de travail si des techniques appropriées ne sont pas appliquées.

Et toujours selon cette société (AHSP) et malgré certaines limitations, les isolateurs sont préférables car ils permettent la réduction de la contamination externe grâce à leur enceinte complètement étanche.

Malgré tout, elle conclut sur le fait qu'aucun équipement ne peut complètement protéger contre les contaminations, c'est en effet la technique utilisée qui permet d'atteindre de tels résultats.

Enfin, les coûts de fonctionnement et d'équipements ne sont pas très différents qu'il s'agit soit des hottes ou de l'isolateur, à partir du moment où il a été choisi de travailler dans le respect des BPF.

Ainsi, une formation approfondie et une remise en cause permanente des techniques semblent être la meilleure défense contre la contamination quel que soit le matériel utilisé.

[25,27]

## E-5- Fabrication proprement dite :

La « prise en charge médicamenteuse est un processus combinant des étapes pluridisciplinaires et interdépendantes visant l'utilisation sécurisée, appropriée et efficiente du médicament chez le patient » et chaque étape, de la prescription à l'administration en passant par l'approvisionnement, la préparation, le circuit du médicament doit être sécurisé et une attention particulière est portée sur les médicaments à risque et les patients à risque. Le pharmacien, garant du circuit du médicament, doit tout mettre en œuvre pour limiter les risques de contamination chimique, l'établissement doit mettre en place les techniques nécessaires pour pouvoir appliquer des procédures sûres de manipulation des médicaments dangereux. [42]

### ➤ **Recommandations spécifiques à la production de cytotoxiques** [27]

Les équipements de protection individuelle (EPI) et le matériel utilisé doivent être adaptés à la manipulation des molécules cytotoxiques tant pour la production que pour l'entretien qui nécessite l'ouverture et le démontage des équipements.

Une surveillance médicale régulière doit être effectuée pour le personnel. Toute exposition à une substance dangereuse doit être signalée à la médecine du travail.

Afin de garantir la protection du personnel et de l'environnement, la mise en place d'un système qualité est indispensable.

Toutes les surfaces du local doivent avoir une parfaite inertie chimique pour éviter les risques d'adsorption et rendre facile leur nettoyage.

Le risque d'exposition peut être classifié :

***Tableau XII: Risque d'exposition lors de la manipulation des cytotoxiques. [27]***

Risque faible (formes liquides)	Risque modéré (formes liquides)	Risque élevé (formes pulvérulentes)
Injection dans un contenant clos Dissolution dans un contenant clos Transfert clos de solutions entre plusieurs contenants Filtration en ligne dans un récipient clos	Ouverture des ampoules Injection dans un contenant ouvert Dissolution dans un contenant ouvert Filtration dans un contenant ouvert	Opération utilisant des poudres en système ouvert par exemple : pesée, pulvérisation, répartition

Cette classification permet d'ajuster le niveau de protection du matériel selon le risque encouru. Il fait privilégier également la séparation entre le manipulateur et les produits toxiques pour limiter les risques de l'exposition.

Selon les BPP, le transport des préparations contenant des substances dangereuses ne doit présenter aucun risque que ça soit pour le personnel ou pour l'environnement et doit être effectué dans des conditions garantissant le maintien des qualités de la préparation. [27]

La préparation proprement dite, puisque aseptique, devra être effectuée dans une zone à atmosphère contrôlée : isolateur ou salle protégée munie d'une ou plusieurs hottes à flux laminaire vertical. [3]

➤ **Locaux :**

- L'installation des équipements est réalisée dans des zones classées selon la norme ISO 14 644-1.
- Les dispositions fonctionnelles et géographiques sont détaillées dans les BPP. Cependant, la qualité de l'organisation de la préparation dépend des surfaces qui doivent être adaptées aux équipements (ces derniers adaptés au niveau d'activité de l'unité). Dans certains cas, il peut être intéressant de mutualiser des surfaces de stockage, zone administrative, laboratoire de contrôle, sas ...si l'unité possède plusieurs ZAC.
- Des ajustements seront nécessaires selon :
  - les configurations des équipements
  - le calcul de l'empiètement.
  - le stockage des matières premières et/ou des doses standardisées dans la ZAC. [36]

En fonction du niveau d'activité, des locaux supplémentaires dédiés à la libération/délivrance ainsi que d'éventuels locaux pour le stockage devront être envisagés.

[36]

➤ **Système d'information :**

Il est admis que de nombreuses erreurs de prescription, validation, préparation sont imputables à l'absence d'un système d'information voire à des outils informatiques insuffisamment maîtrisés. Cependant, le système d'information ne permet pas de résoudre tous les problèmes. Des erreurs liées à l'informatisation ont été déjà mises en évidence. Le

pharmacien joue un rôle important dans la maîtrise de ce risque. Il est indispensable d'utiliser de versions à jour maintenues et interfacés avec des logiciels de données biologiques, de gestion financière, économique. [36]

- **Selon la SFPO, RECOMMANDATION N°23 :**

*Toute activité de pharmacie oncologique doit être informatisée. Le même outil doit intégrer les fonctionnalités médicales (prescription), pharmaceutiques (validation et préparation) et paramédicales (administration). Au moins, des interfaces avec d'autres logiciels doivent permettre l'accès à l'ensemble des données biologiques, thérapeutiques, et cliniques du patient. [36]*

### **E-5-1-Protocoles du manipulateur :**

Les cytotoxiques sont des médicaments et le pharmacien est la seule personne qualifiée avec le préparateur pour juger de la bonne fabrication du médicament et de sa stabilité physicochimique. [25]

Le pharmacien est responsable de la préparation des médicaments anticancéreux injectables, il doit développer un système qui permet de garantir leur qualité, d'assurer la traçabilité depuis la prescription jusqu'à l'administration au patient. Le processus d'assurance qualité comprend la validation de la prescription (respect du protocole, posologie, stabilité, volume et nature des solvants de dilution et de reconstitution), de la fiche de fabrication et le contrôle de la préparation finale (conditionnement, étiquetage, la conservation). Néanmoins, le contrôle d'uniformité de teneur complétera ce processus en améliorant la qualité des préparations injectables. [43]

Les prescriptions que ça soit manuelles ou informatisées, sont analysées par le pharmacien et doivent comporter les mentions réglementaires : nom, qualification, numéro de téléphone et signature de prescripteur adresse, date de la prescription, nom, prénom, âge, sexe, taille, poids, surface corporelle du patient, protocole détaillé comportant les noms des médicaments, posologie, mode d'administration, temps et heure d'administration. L'enregistrement de la prescription et l'édition de fiches de fabrication constituent la deuxième étape du processus qui se termine, par la préparation et la dispensation des cytotoxiques. [1,44]

➤ **Fiches de préparation par produit : /3/**

- Elles sont complétées nominativement patient par patient.

- Elles comportent les points suivants :

- le mode opératoire,
- les spécificités du produit (solvant (s) de perfusion compatible (s), nécessité de perfuseur opaque, stabilité vis-à-vis du PVC, existence d'une dose cumulée, de seringue et flacon verre, délai de conservation après dilution),
- la toxicité particulière envers le manipulateur,
- le calcul de la dose à administrer en volume (conversion des milligrammes en millilitres),
- elle précise également la composition du plateau - type de préparation (matériel, médicaments). Les quantités sont complétées par ou sous le contrôle du pharmacien.

Après édition, les fiches font l'objet d'un double contrôle par le pharmacien et le préparateur avant fabrication. [3]

N.B. : un produit pouvant posséder plusieurs méthodes de préparation et présentations finales, il faut prévoir plusieurs fiches.

➤ **Ordonnancier spécifique :**

- C'est un moyen d'identification pour chaque préparation, il comporte :

- un numéro (reporté sur l'étiquette et la fiche de préparation),
- la date,
- l'identité du prescripteur et son service,
- l'identité du patient et son affectation dans le service,
- les numéros de lots, les quantités et dates de péremption de chaque produit et matériel stérile utilisé,
- le conditionnement final et sa quantité,
- l'identité du manipulateur et de l'aide. [3]

➤ **Risques et mode de préparation :**

La toxicité des médicaments anticancéreux est prouvée ; leurs conditions de préparation et de manipulation constituent une préoccupation de la profession.

Les moyens de prévention reposent sur une évaluation du niveau de risque, particulièrement par le calcul de l'indice de contact cytotoxique (ICC), indicateur de la fréquence de l'exposition. On distingue trois niveaux de contact : I, II et III par ordre de fréquence croissante.

Pour un ICC de niveau I, le port d'un équipement de protection individuelle, le respect des procédures, dans un local réservé, avec du matériel de sécurité sont suffisant pour assurer une bonne protection. En plus des précautions précédentes, des installations de protection (isolateur ou hotte à flux laminaire) sont indispensables pour les niveaux de contact II et III.

[41]

Pour garantir la sécurité du manipulateur, les mesures suivantes doivent être prises lors de la manipulation : [2]

- Chaque établissement de santé doit établir la liste des risques et de leur gravité. Cette liste doit être effectuée par des spécialistes ayant des connaissances requises.

- Les mesures personnelles, organisationnelles et techniques doivent être définies par l'établissement lors la manipulation, en fonction des résultats de l'analyse de risque. Ces mesures doivent figurer dans des directives internes écrites.

- Les manipulateurs doivent être informés des risques encourus et recevoir une formation sur les manipulations correctes à réaliser.

- Certains médicaments nécessitent des directives particulières. C'est le cas pour les médicaments de la liste CMR, les traitements par aérosols et les gaz anesthésiques. Des recommandations particulières doivent être suivies lors de la manipulation de ces médicaments.

- Lors de la manipulation des autres médicaments, c'est surtout leur forme galénique qui est importante : [2]

a) Formulation galénique sans risque d'exposition pour le personnel :

- Comprimés/granulés résistant aux sucs gastriques
- Comprimés/granulés filmés
- Capsules
- Capsules molles

b) Formulation galénique avec un risque possible d'exposition pour le personnel : [2]



- Liquides topiques, crèmes et pommades
- Comprimés ou capsules endommagés
- Comprimés/granulés non filmés
- Poudres servant à la préparation d'une suspension ou d'une solution pour administration orale
- Poudres pour application cutanée
- Poudres pour la préparation d'une solution injectable
- Solutions injectables
- Poudres pour administration orale [2]

### **E-5-2-Protocoles et calculs des doses / Validation Pharmaceutique :**

Les médicaments anticancéreux représentent la classe médicamenteuse ayant l'index thérapeutique le plus étroit, leur action cytotoxique n'est pas sélective des cellules tumorales. Ils présentent une grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle, en plus, les patients porteurs d'affection tumorale ont très souvent des fonctions rénales ou hépatiques altérées. L'intensité des effets toxiques des anticancéreux (particulièrement le degré de neutropénie) dépend plus de l'exposition aux concentrations plasmatiques (l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques ou AUC) que de la dose administrée. Dans la pratique courante, la posologie est adaptée en fonction de la surface corporelle des patients, calculé à partir du poids et de la taille de chaque patient. Les anticancéreux sont généralement administrés en une succession de doses uniques qui sont séparées par des périodes de trois à quatre semaines. Cette période, appelée intercycle, correspond à la durée nécessaire pour la normalisation de la formule sanguine. L'ensemble de la dose d'un cycle est administré en un temps très court (perfusion de quelques minutes à quelques heures) afin de permettre une modulation de cette dose au vu des concentrations plasmatiques. [45]

#### ➤ **Contrôle des doses :**

Le contrôle pondéral se fait à l'aide d'une balance de précision, il permet de s'assurer que le volume V de la solution du principe actif ajoutée au véhicule est conforme à la dose prescrite. Il compare la masse de la préparation finie à la masse théorique calculée (ou *valeur vraie*).

Si la valeur de la pesée est comprise dans l'intervalle de tolérance qui englobe cette valeur cible, la libération de la préparation est acceptée. Dans le cas contraire, la libération n'est pas acceptée.

La valeur cible est calculée par l'addition de la masse M de la poche contenant le véhicule seul sans cytotoxique et la masse M' de la solution de cytotoxique qui lui a été ajoutée. M' est égale au produit du volume V par la masse volumique  $\rho$  du cytotoxique :

$$M' = V * \rho \quad [46]$$

➤ **La validation :**

La validation pharmaceutique passe par trois phases : [46]

- **La première phase :** savoir la masse volumique du cytotoxique.
- **La deuxième phase :** elle consiste à déterminer la masse M des poches de véhicule (solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou solution de glucose à 5 %). Cette détermination doit être validée.
- **La troisième phase :** correspond à la détermination de l'intervalle de tolérance. Cette phase est primordiale car la conformité des préparations finies dépendra du niveau de tolérance. L'intervalle de tolérance intègre les variabilités introduites par la pesée et les éléments environnementaux (température, pression). Sa détermination doit prendre en compte les types d'erreur survenant au cours du processus de mesure.

La validation est obligatoire pour toutes les prescriptions de cytotoxiques. Elle conditionne leur préparation. Elle comporte : une vérification du respect de la durée de l'intercure et du nombre de cures dans le protocole thérapeutique, une vérification de la concordance avec les ordonnances précédentes (dose, molécule, voie d'administration), une vérification de la concordance avec l'état biologique et physiopathologique du patient. [28]

**E-5-3-Etiquetage :**

Chaque préparation est inscrite sur l'ordonnancier avec les mentions usuelles : date, numéro d'ordre, nom et prénom du patient, nom du prescripteur, produit et dose. [1]

Les retranscriptions manuelles représentent une source d'erreur. L'outil informatique est privilégié. Ainsi, une étiquette appropriée, amovible et autocollante est éditée en même temps que la fiche de préparation.

- Elles mentionnent :

- l'identité du patient,
- le service destinataire,
- les informations relatives au médicament et au solvant (libellés, dosages, volumes),
- le numéro de la préparation,
- la date et le jour (J1, J2, ...) de la cure.

- L'édition de trois étiquettes est proposée pour chaque préparation, une pour le conditionnement final, une pour le sachet d'emballage et une pour la fiche de préparation. [3]

#### **E-5-4-Conditionnement :**

Les préparations de chimiothérapie sont suremballées dans des sachets plastiques colorés (protection contre la lumière) et transparents (permet la lecture de l'étiquette) à l'intérieur de la zone à atmosphère contrôlée. Les emballages sont scellés pour limiter tout flux de la préparation lors du stockage et du transport.

Les produits de la chimiothérapie sont transportés dans leurs propres caisses spécialement conçus pour ces produits avec des marquages indiquant qu'il s'agit de produits toxiques. Les conditions de transport doivent assurer la protection chimique et physique de la préparation ainsi que la protection du personnel et de l'environnement contre les contaminations. [28,40]

#### **E-5-5-Libération de la préparation :**

Selon les bonnes pratiques de préparation : la libération est une étape obligatoire du processus de préparation, le pharmacien étant le seul habilité à libérer les préparations, il permet d'accepter ou de refuser les préparations terminées, après vérification des données enregistrées dans le dossier de lot et de l'aspect général de la préparation. Une mise en adéquation des pharmaciens et moyens présents dans l'unité est réglementaire. [36,47]

## E-6- Contrôles :

### E-6-1- Contrôles des locaux et des équipements :

#### E-6-1-1-Contrôles physiques : [32]

- Taux de renouvellement d'air :

La mesure du renouvellement d'air est réalisée une fois par an. Son taux est déterminé en mesurant le débit d'air en activité selon les recommandations de la norme NF EN ISO 14644-3. Ce renouvellement est assuré par la ventilation des locaux.

- Mesure de l'empoussièrement :

Le contrôle particulaire doit être effectué au moins sur deux tailles particulières, la plus grande devrait avoir au moins 1,5 fois la taille de la particule la plus petite.

**Méthode :** comptage particulaire à l'aide d'un compteur optique permettant la détermination de la taille et du nombre des particules en suspension dans un volume d'air. [32]

#### E-6-1-2-Contrôles microbiologiques :

- Aérobiocontamination : [32]

Les mesures d'aérobiocontamination sont quantitatives (numération) et qualitatives (identification des espèces). Une surveillance microbiologique supplémentaire est nécessaire en dehors des étapes de production, par exemple après des opérations de validation, de nettoyage ou de désinfection.

**Méthode :** Impaction du prélèvement sur gélose à l'aide d'un collecteur de germes. Le biocollecteur permet de prélever un volume d'air prédéterminé en un temps déterminé : 680 L en huit minutes (débit = 85 L.min<sup>-1</sup>).

L'ensemencement se fait sur milieu de culture spécifique : gélose trypticase-soja pour le dénombrement de la flore totale.

Après la vérification de la non-contamination des prélèvements, ces derniers sont envoyés au laboratoire de bactériologie pour l'isolement et l'identification des colonies évoquant la présence d'espèces bactériennes pathogènes, après une lecture à 48 heures et à 5 jours avec incubation à 30°C. [32]

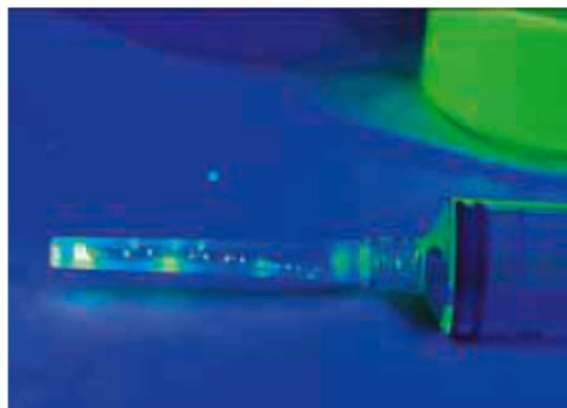
- Contrôles des surfaces :

La contamination des surfaces lors de la reconstitution, la fabrication ou de l'administration des cytotoxiques est déterminée par échantillonnage de surface. Des déterminations ont été réalisées pour le 5-fluorouracil, le méthotrexate, le cyclophosphamide et l'ifosfamide. [2]

Des contaminations ont été observées dans des armoires à médicaments, ce qui a conduit à soupçonner que les pharmacies des hôpitaux ont livré des emballages qui ont été contaminé. Dans contaminations des surfaces de travail, des parois externes des enceintes, des murs et des sols ont été mis en évidence dans les locaux conçus à la reconstitution des cytotoxiques. Quant aux locaux réservés à l'administration des cytotoxiques, des contaminations des tables, des sols, des supports et appareils de perfusion, des parois et des toilettes ont été également mis en évidence. [2]

L'échantillonnage de surface permet de mettre en évidence de très faibles quantités de cytotoxiques, mais il ne permet pas déduire le risque encouru par les travailleurs. Il s'agit donc d'un instrument de contrôle de l'efficacité des mesures organisationnelles techniques

Une autre méthode pour documenter la source de la contamination est le marquage à la fluorescéine. Cette méthode permet de comparer en particulier le niveau de contamination associé aux différents procédés de préparation des cytotoxiques. [2]



***Figure 7: Mise en évidence d'une fuite dans le bouchon de protection de l'aiguille par marquage à la fluorescéine. [2]***

La surveillance microbiologique et particulière de l'air et des surfaces des équipements et locaux est nécessaire pour maintenir la qualité de préparation des médicaments. Par conséquent, les contrôles doivent être effectués au sein de l'unité pour fournir des renseignements sur l'évolution de la qualité environnementale des équipements et des locaux. Ces contrôles (physiques et microbiologiques) ont été mis en place après analyse des textes réglementaires. En effet, les réglementations française et européenne ont mentionné un certain nombre de contrôles à réaliser, mais elles n'ont pas précisé leur fréquence de réalisation. [32]

**Tableau XIII: Méthodologie et fréquence de réalisation des contrôles. . [32]**

Contrôles	Locaux					Équipement	
	Contrôles physiques			Contrôles microbiologiques		Contrôle physique	Contrôle microbiologique
	Pression	Taux de renouvellement d'air	Empoussièrément	Aérobiocontamination	Contamination microbiologique des surfaces	Pression	Contamination microbiologique des surfaces
Locaux ou équipement	Local PSC sas d'accès au PSC	Local PSC	Local PSC	Local PSC	Local PSC	Enceinte blindée	Enceinte blindée
Méthode	Relevé des pressions	Mesure débit d'air	Comptage particulière	Impaction d'air sur gélose	Géloses contact	Relevé du manomètre	Géloses contact
Conditions	En activité	En activité	Au repos	En activité	En activité	En activité	En activité
Fréquence	Quotidien (CI) Annuel (CE)	Annuel (CE)	Annuel (CE)	Mensuel (CI) Annuel (CE)	Annuel (CE)	Quotidien (CI)	Mensuel (CI)
CE : contrôles externes ; CI : contrôles internes.							

### ***E-6-1-3-Surveillance des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée : (selon les BPF) [30]***

- *Les dispositifs et les zones d'atmosphère contrôlée doivent être surveillés de façon systématique et « en activité ».*
- *Pour les zones de classe A, la surveillance particulière doit être réalisé pendant toute la durée des différentes étapes critiques y compris le montage des équipements sauf dans les cas justifiés où des contaminants générés par le procédé sont susceptibles de détruire le compteur de particules ou de présenter un risque, dû à des organismes vivants . Les zones de classe A doivent être surveillées selon une fréquence et avec des volumes de prélèvements tels que toutes les interventions, évènements transitoires et toute défaillance du système puissent être détectés et les alarmes activées si les seuils d'alerte sont dépassés.*

- *Il est recommandé d'appliquer des principes de surveillance similaires pour les zones de classe B, toutefois la fréquence de l'échantillonnage peut être diminuée. Le niveau de surveillance particulière doit être fixé en fonction de la conception de la zone. Les zones de classe B doivent être surveillées avec une fréquence et un volume de prélèvement adéquats de telle manière que toute défaillance du système et toute modification du niveau de contamination seraient détecté et que les alarmes soient activées si les seuils d'alerte sont dépassés.*
- *Dans les zones de classe A et B, un taux particules  $\geq 5.0 \mu\text{m}$  est un indicateur précoce des défaillances. La détection ponctuelle de particules  $\geq 5.0 \mu\text{m}$  peut être attribuée aux interférences lumineuses et autres artéfacts ou à des faux comptages liés au bruit de fond électronique. Ainsi, la détection répétée ou régulière de faibles quantités de particules est le signe d'une éventuelle contamination et nécessitent une enquête. De tels évènements peuvent indiquer précocement une défaillance de l'équipement de répartition, du système de traitement d'air, ou peuvent révéler des pratiques non satisfaisantes lors des opérations de routine ou lors des montages de l'équipement.*
- *La surveillance des classes C et D en activité doit être réalisée conformément aux principes de gestion des risques qualité. Les exigences et les seuils d'alerte et d'action dépendent de la nature des opérations réalisées, les temps d'épuration recommandés doivent être respectés.*
- *Des seuils d'alerte et d'action doivent être définis pour les résultats de la surveillance microbiologique et particulière. Si ces limites sont dépassées, des procédures opérationnelles doivent imposer des mesures correctives.*

#### ***E-6-1-4- Les recommandations de la SFPO pour le contrôle des locaux et des équipements :***

- **RECOMMANDATION N°3** : Des systèmes adaptés sur les équipements doivent permettre d'assurer une maîtrise des contaminations chimiques et/ou microbiologiques, soit :
  - Pour les isolateurs : un test d'étanchéité (selon la norme ISO 14 644-7) réalisé au moins une fois par an ou après des opérations de maintenance.

- Pour les PSC : des alarmes sonores et visuelles en cas de perturbation du flux et un affichage des vitesses ou des taux de performance en continu. [36]

L'air des enceintes doit être évacué à l'extérieur de la ZAC après filtration (PSC et isolateurs).

- **RECOMMANDATION N°19** : Il est indispensable que les systèmes de contrôle (méthode et traçabilité) garantissent la conformité des préparations sur le plan qualitatif et quantitatif. Ces contrôles devront être sous responsabilité pharmaceutique.
- **RECOMMANDATION N°25(V.2019)** : 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 dans les locaux et les équipements (y compris ceux de contrôle). [36]

## **E-6-2- Contrôles de contamination chez le personnel :**

### ***E-6-2-1-Evaluation de l'exposition par monitoring biologique :***

Les cytotoxiques ou leurs métabolites sont mis en évidence dans le sang ou dans l'urine. Des résultats des études sont disponibles principalement pour le 5-fluorouracil, le cisplatine, le cyclophosphamide, le méthotrexate et l'ifosfamide. Ces résultats ont montré qu'une charge interne par les cytotoxiques peut être le résultat de leur pénétration lors de leur fabrication, de leur reconstitution et de leur administration. Le monitoring biologique mesure la charge interne d'un produit utilisé ou manipulé professionnellement. Cette méthode prend en considération toutes les voies d'entrée dans l'organisme : cutanée, respiratoire et digestive.

Des études récentes menées au sein de divisions d'oncologie et de pharmacies hospitalières ont démontré à l'aide du monitoring biologique qu'une charge interne n'est pas rare et cela malgré le respect de mesures de protection. Cette charge interne est observée non seulement chez les personnes manipulant les anticancéreux, mais également chez celles qui y assistent. La présence de ces produits dans l'organisme est en corrélation avec leur fréquence d'utilisation.

Cette méthode permet également de s'assurer de l'efficacité de différentes méthodes de protection lors de la préparation des cytostatiques. [2]



### *E-6-2-2-Evaluation du risque génotoxique par monitoring biologique : [2]*

L'évaluation de l'effet de substances génotoxiques peut être réalisée par le monitoring biologique. On recourt avant tout aux méthodes suivantes :

- Aberrations chromosomiques (CA)
- Echange de chromatides-soeurs (SCE)
- Mise en évidence de micronucléi (MN)
- Mise en évidence d'adduits (adduits d'ADN, adduits de protéines)
- Mise en évidence de mutations ponctuelles
- Mise en évidence de ruptures de l'ADN

Les méthodes utilisées dans ce type de monitoring biologique ne sont pas spécifiques, à l'exception de la mise en évidence des adduits.

Cependant, elles permettent de juger de l'exposition globale à des substances génotoxiques. Elles ne conviennent donc en général qu'à des surveillances de collectifs de personnels suffisamment nombreux. [2]

Le monitoring biologique peut être envisagé dans les situations suivantes :

- Démontrer ou exclure une exposition génotoxique accrue en raison de défaillance des dispositifs de protection technique ou de mauvaise application des règles de travail.
- Démontrer ou exclure d'une exposition génotoxique après un accident avec contamination aiguë, particulièrement en cas de résorption cutanée d'un cytotoxique.
- Evaluer l'efficacité de nouvelles mesures de protection pour réduire l'exposition aux cytotoxiques. [2]

### *E-7-Transport :*

- Après la fabrication et la reconstitution des cytotoxiques, les surfaces externes des récipients doivent être nettoyées.
- Le transport des cytotoxiques se fait dans des récipients résistants à la rupture, étanches et scellés. Il est recommandé de les dispenser dans des poches scellées.
- Après la reconstitution, les seringues avec le piston sorti doivent être fermées en utilisant de bouchons vissés.

■ Les récipients contenant des cytotoxiques et ceux servant au transport doivent être bien identifiés.

■ Le personnel chargé du transport de cytotoxiques doit savoir la procédure à adopter en cas d'accident. Le récipient de transport est muni d'un document indiquant les mesures à prendre ou un numéro de téléphone à appeler en cas de problème.

■ Il n'est pas nécessaire de porter des équipements de protection individuelle lors du transport si les mesures de sécurité citées ci-dessus sont respectées. [2]

### E-8- Gestion des déchets :

Les déchets provenant de la chimiothérapie sont également dangereux pour le personnel et l'environnement. Ils doivent être éliminés dans des conteneurs scellés et séparés des autres types de déchets pour une éventuelle incinération. [18]

#### ➤ **Déchets chimiques :** [3]

- Selon les recommandations de l'OMS, les déchets cytotoxiques nécessitent une destruction par incinération à 1200°C
- Ces déchets comprennent des seringues, des conteneurs à aiguilles usagées, des flacons et ampoules de cytotoxiques utilisés ou entamés, des gants, des médicaments périmés, des compresses et champs de préparation souillés, le matériel à usage unique ou linge souillé.
- Ils sont placés à la fin de chaque manipulation dans des conteneurs spéciaux, à fermeture inviolable, identifiés comme déchets chimiques et destinés à être détruits par incinération.
- La capacité des récipients est ajustée au contenu attendu et calculée de manière à ce qu'ils ne restent plus de 24 heures en salle de reconstitution (toxicité potentielle).
- Fournir aux services utilisateurs de chimiothérapies, le même type de conteneurs qui recueillent les lignes de perfusion, les poches et autres présentations après utilisation. Leur capacité est plus importante.
- Les procédures de stockage et d'élimination des déchets sont établies et diffusées à au personnel concerné. Le transport et le traitement sont effectués par une entreprise

spécialisée, et ce le plus rapidement possible. Le stockage des conteneurs en attente se fait dans un local fermé et ventilé.

- Concernant les excréta des patients, leur dilution a été suggéré avant élimination par le réseau d'assainissement. Une information du malade est effectuée dans les services (rincer la peau en cas de souillure : vomissements, retirer les vêtements souillés, ...).

➤ **Matériel et inactivation des cytotoxiques : [3]**

- Le matériel en inox réutilisable souillé doit :

- être placé dans un sac jetable. Le personnel d'entretien le récupère à la fin de la séance et le transporte dans le local « entretien » (le sac est jeté avec les cytotoxiques),
- être rincé dans un conteneur réservé à cet usage pour diluer toute trace de médicament,
- subir les opérations d'entretien classique préconisées (nettoyage puis stérilisation).

N.B : Le matériel à usage unique doit être privilégié pour éviter tout risque de contamination environnementale.

➤ **Déchets : [3]**

- Les déchets ménagers sont jetés dans des poubelles à pédale avec un sac de couleur spécifique. Il existe au moins deux de tailles adaptées (une près de la hotte, une dans le sas près du lave-mains).

Le bureau est équipé d'une corbeille à papier.

- Les supports du local protégé ou poubelles sont désinfectés quotidiennement. Les sacs sont éliminés chaque jour par la filière des déchets ménagers. [3]

➤ **Élimination des cytostatiques : [2]**

L'élimination des cytostatiques et du matériel contaminé doit être réglée avec les autorités cantonales ou communales compétentes.

En ce qui concerne la protection des travailleurs, les points suivants sont à observer :

- Les systèmes de perfusion ne doivent pas être démontés mais intégralement éliminés.
- Les seringues et les aiguilles ne doivent pas être séparées après l'injection, mais éliminées en bloc. Le recapuchonnage est interdit.
- Les récipients à déchets doivent être étanches et résistants à la perforation en cas d'élimination d'objets pointus ou tranchants.

■ Les récipients servant à l'élimination des cytostatiques et du matériel contaminé doivent être clairement identifiés.

■ On évitera soigneusement de contaminer la surface externe des récipients de récupération.

■ Lors de toute opération comportant un risque de contact avec la peau, on portera des gants de protection adaptés.

■ Lors de l'élimination de liquides corporels et d'excrétions, il est en principe recommandé par mesure d'hygiène de porter des gants. Ceux-ci seront portés systématiquement lors de l'élimination de vomissements après prise orale ou d'excrétions provenant de patients ayant reçu de hautes doses de cytostatiques.

■ Les PSB devraient en vertu de la norme DIN12980 être équipés de dispositifs de changement de filtres peu contaminants. Les filtres à air ne doivent être changés que par du personnel qualifié. Il faut utiliser des récipients spéciaux résistants pour l'élimination des filtres provenant des PSB. [2]

#### E-9- Nettoyage et entretien :

##### ➤ **Bionettoyage des surfaces** : [3]

- A la fin de la journée de travail, un entretien du secteur protégé (salle de travail, sas) est effectué à l'aide d'un chariot de ménage réservé à ce secteur, correctement entretenu et équipé.

Le nettoyage désinfectant du sol et des surfaces se fait selon les protocoles et avec les produits détergents/désinfectants disponible dans l'établissement (liquide pour les sols, spray pour les surfaces).

Une attention particulière est accordée à toute surface favorisant le manuportage, au poste de lavage des mains et à la paillasse de travail.

- Le ménage à fond (murs, armoires, réfrigérateur, portes) est réalisé à la fin de la semaine par une désinfection « terminale » des surfaces. Néanmoins, cette technique sera abandonnée au profit d'une procédure de nettoyage renforcé, par exemple : double ménage effectué par une seule personne intervenant successivement à trente minutes d'intervalle ou par deux agents différents.

- Les procédures d'entretien sont contrôlées par la mise en place d'un programme de vigilance environnementale des surfaces. Ces prélèvements sont réalisés mensuellement ou trimestriellement.
- Le bureau est également nettoyé quotidiennement et soigneusement. [3]
- **Poste de lavage chirurgical des mains** : [3]
  - Il faut apporter une attention particulière à ce poste. Le nettoyage désinfectant se fait quotidiennement (siphon, bac, robinetterie) avec une procédure de détartrage mensuel.
  - Le filtre est changé et autoclavé quotidiennement, ainsi que le pré-filtre, selon les procédures et le rythme adaptés avec traçabilité.
  - La qualité de l'eau est bactériologiquement maîtrisée et contrôlée trimestriellement avec un dénombrement des germes. La valeur doit être inférieure à 10 UFC\*/ml et absence de *Pseudomonas aeruginosa* dans 100 ml.
- **Equipements divers, stocks** : [3]
  - Les gaines de ventilation doivent être entretenues rigoureusement. Les futurs équipements doivent également en bénéficier.
  - Le congélateur, le réfrigérateur et la soudeuse sont soumis au bionettoyage et bénéficient, également d'une surveillance continue pour les garder en bon état (ex : enregistrement des températures pour le congélateur et le réfrigérateur).
  - Les stocks sont rangés à l'abri de la poussière et des manipulations.
  - Les dates de péremption sont vérifiées régulièrement.
- **Matériel de préparation et matériel annexe** : [3]
  - L'aide-préparateur fait passer le matériel stérile sous la hotte soit en enlevant les emballages à proximité de la vitre, soit en décontaminant tous les conditionnements avec de l'alcool à 70° et des compresses à usage unique avant de les poser sur le plateau de préparation.
  - Sur la paillasse, les ampoules et les flacons en verre sont trempés dans une cupule remplie d'alcool iodé pendant trois minutes puis une compresse alcoolisée est enroulé autour du bouchon des flacons décapsulés et des ampoules.
  - Le passage du plateau sous la hotte doit être fait le plus rapidement possible.

- Après réception, le plateau et son contenu sont balayés par le flux quelques instants avant de débiter la reconstitution.
- Le matériel réutilisable en inox est désinfecté dans l'autoclave.
- Les bacs de transport du service de Stérilisation sont décontaminés quotidiennement.

➤ **Linge et équipement du personnel : [3]**

- Avant de pénétrer dans l'unité, il faut nettoyer les mains soit par lavage simple ou par une friction hydroalcoolique.
- Il faut retirer montre et bijoux dans le sas, se revêtir chaque jour d'une tenue de travail propre (pyjama) et des sabots personnels.
- L'aide préparateur effectue un lavage antiseptique des mains et enfile son équipement de protection individuelle non stérile, son masque, sa charlotte et une paire de gants non stériles avant de pénétrer en zone protégée.
- Le manipulateur n'enfile son équipement de protection individuelle stérile qu'en dernier, et cela après un lavage chirurgical des mains et des avant-bras.

Un set en non tissé stérile constitué d'un essuie-mains et d'une surblouse est mis à sa disposition. Le manipulateur enfile une première paire de gants stériles selon la technique adéquate, il s'installe devant la hotte où il enfile la deuxième paire de gants stériles dont l'emballage a été désinfecté par l'alcool et placé sous le flux par l'aide préparateur. [3]

- Les gants de l'aide sont changés après par exemple prise du stylo, suivis d'une antiseptie des mains par friction hydroalcoolique.

N.B. : L'utilisation de solution hydro-alcoolique est une alternative au lavage des mains, assure la sécurité et un gain de temps. Cette alternative permet de rester en zone contrôlée pendant l'opération.

Si le personnel doit sortir du local durant les séances, il doit se changer et revêtir un nouvel EPI après un nouveau lavage des mains avant d'y pénétrer à nouveau.

- Le linge réutilisable non souillé suit la filière classique de désinfection du linge.
- Les lunettes de protection sont décontaminées, emballées et rangées après usage.
- Les sabots ils sont désinfectés et autoclavés chaque jour.

Toute personne étrangère amenée à pénétrer dans la zone contrôlée pendant les heures de travail doit enfile des surchaussures, un E.P.I. (non obligatoirement stérile) à usage unique

(protection de l'environnement propre) et pratiquer une antiseptie rapide des mains ou un lavage antiseptique. [3]



*Conclusion*



La chimiothérapie anticancéreuse fait partie des traitements les plus fréquemment appliqués pour traiter le cancer. Les agents cytotoxiques sont connus pour leur dangerosité pour ceux qui les manipulent (pharmacien, préparateur, infirmier...) mais aussi pour l'environnement.

Pour faire face à cette problématique, la centralisation de la reconstitution des cytotoxiques demeure indispensable. Elle implique la collaboration de différents partenaires au sein des établissements de santé : médecins, pharmaciens, infirmiers, préparateurs, service d'hygiène...

La préparation des cytotoxiques dans les zones à atmosphère contrôlée assure une meilleure protection non seulement pour le personnel, mais également pour les préparations et l'environnement.

Pour assurer leur bon fonctionnement et pour éviter toute contamination, les salles blanches doivent faire l'objet de contrôles permanents, entre autre sur le plan microbiologique, particulaire et chimique.

Il apparaît que la garantie de protection du médicament cytotoxique répondant aux critères de qualité et de stérilité indispensable au malade, en respectant la sécurité du personnel, nécessite des étapes successives et diversifiés dont le pharmacien est le principal acteur.

En termes de protection, des installations techniques sont mis en place dans les unités de reconstitution en fonction de leurs besoins, il s'agit notamment de la hotte à flux d'air laminaire et de l'isolateur. Ces enceintes doivent être cohérentes avec l'architecture des locaux et doivent répondre à des exigences de conception visant à faciliter les opérations de nettoyage et à limiter les contaminations et les polluants au sein de l'unité.

Quel que soit le choix de l'installation (isolateur ou hotte), il faut rechercher les procédures de travail garantissant le minimum d'exposition aux cytotoxiques pour l'ensemble du personnel tout en veillant à la protection de l'environnement et des produits.



# *Résumés*

## **RESUME**

**Titre :** Unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques.

**Thèse soutenue par :** Maria BAABBA.

**Directeur de thèse :** Pr. Yassir BOUSLIMAN.

**Mots clés :** Unité centralisée ; cytotoxiques ; isolateur ; hotte à flux ; reconstitution.

La reconstitution centralisée des cytotoxiques est la réalisation, dans un seul local, de tout ou d'une partie des préparations d'un établissement de santé. Elle est basée sur la protection du personnel, des patients et de l'environnement. Cette organisation répond aux exigences de qualité de préparation par la mise en place d'un ensemble de procédures et de contrôles.

En termes de protection, les unités de reconstitution ont recours, le plus souvent, à deux types d'enceintes : hotte à flux laminaire et l'isolateur. Le choix de l'équipement est en fonction des besoins de l'unité, il dépend : de l'architecture et la taille des locaux, organisation du circuit et les aspects économiques.

La reconstitution des agents cytotoxiques passe par quatre étapes essentielles : validation pharmaceutique de la prescription médicale, préparation proprement dite après avoir établi une fiche de préparation, contrôle des produits finis et le transport de la préparation vers le service concerné.

La création d'une unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques permet la sécurisation du circuit des chimiothérapies en impliquant le pharmacien dans toutes les étapes de fabrication. Chaque étape est identifiée et les risques sont bien connus et maîtrisés.

## **ABSTRACT**

**Title** : Centralized cytotoxic reconstitution unit.

**Thesis supported by** : Maria BAABBA.

**Supervisor** : Pr. Yassir BOUSLIMAN.

**Keywords** : Centralized unit; cytotoxics; isolator; flow hood; reconstitution.

Centralised cytotoxic reconstitution is the production of all or part of a health care facility's preparations in a single facility. It is based on the protection of staff, patients and the environment. This organisation meets the requirements of preparation quality by implementing a set of procedures and controls.

In terms of protection, reconstitution units usually use two types of enclosures : laminar flow hoods and isolators. The choice of equipment depends on the needs of the unit, the architecture and size of the premises, the organisation of the circuit and economic aspects.

The reconstitution of cytotoxic agents goes through four essential stages : pharmaceutical validation of the medical prescription, the actual preparation after drawing up a preparation sheet, control of the finished products and transport of the preparation to the department concerned.

The creation of a centralised reconstitution unit for cytotoxics makes it possible to ensure the safety of the chemotherapy circuit by involving the pharmacist in all the manufacturing stages. Each stage is identified and the risks are well known and controlled.

## ملخص

**العنوان:** وحدة إعادة التشكيل المركزية للأدوية المضادة للسرطان.

**المؤلف:** مرية باعبا

**المشرف:** الدكتور البروفيسور ياسر بوسليمان

**الكلمات الأساسية:** الوحدة المركزية، مضادات السرطان، العازل، حجرة التدفق الصفيحي، إعادة التشكيل.

إعادة التشكيل المركزي للأدوية المضادة للسرطان، هو إنجاز في منشأة واحدة، لجميع أو جزء من التحضيرات الخاصة بمؤسسة معينة. هذه العملية تقوم على حماية الموظفين والمرضى والبيئة. يلبي هذا التنظيم متطلبات الجودة الخاصة بالتحضيرات من خلال وضع مجموعة من الإجراءات والضوابط. فيما يتعلق بالحماية، غالبا ما تستخدم وحدات إعادة التشكيل نوعين من العبوات: حجرة التدفق الصفيحي والعازل. يتم اختيار المعدات وفق احتياجات الوحدة، ويعتمد على: الهندسة المعمارية للمبنى وحجمه، تنظيم مسار الدواء والجوانب الاقتصادية.

تمر عملية إعادة تشكيل مضادات السرطان بأربع مراحل أساسية: التحقق الصيدلاني من الوصفة الطبية، عملية التحضير الفعلية وذلك بعد تجهيز ورقة التحضير، مراقبة المنتجات النهائية، نقل المستحضر إلى المصلحة المعنية.

إن إنشاء وحدة إعادة تشكيل الأدوية المضادة للسرطان يجعل من الممكن تأمين دائرة العلاج الكيميائي من خلال الصيدلاني في جميع مراحل الإنتاج. يتم تحديد كل مرحلة على حدة مع الإحاطة بجميع المخاطر الممكنة للتحكم فيها.



*Références  
bibliographiques*

- [1] . Martine Bouley : La reconstitution des anticancéreux à l'hôpital : démarche qualité et inspection. Mémoire de l'Ecole Nationale de la Santé Publique de Rennes ; 2002.
- [2] . Marcel Jost, Martin Ruegger, Bernard Liechti, Alois Gutzwiller : Sécurité dans l'emploi des cytotoxiques ; SuvaPro, caisse nationale suisse d'assurance en cas d'accidents, Division médecine du travail.
- [3] . M.J.Basteri, J.Dani, S.Fity : Mise en place d'une unité centralisée de préparation des cytotoxiques sous hotte à flux laminaire. Expérience de deux centres hospitaliers du sud-est ; Janvier 2002 ; centre hospitalier de Bastia, centre hospitalier de Brignoles.
- [4] . Nadia Tigha Bouaziz, Djamel Tourab, Abdelmalek Nezzal : Manipulation des cytostatiques dans les services d'oncologie d'un Centre Hospitalo-Universitaire Algérien. Santé publique 2017. Volume 29 ; N°2 ; pages 285-291.
- [5] . Falck K, Grohn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR : Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *The Lancet*, 1979 ; volume 1, N°28, pages 1250-1251.
- [6] . Hadjiat Yasmina : Impact économique et évaluation des risques liés au mode de préparation des chimiothérapies anticancéreuses 2015. Université Abou Bekr Belkaïd, Faculté de médecine Dr.B.Benzerdjeb-Tlemcen. Thèse.
- [7] . J.M.Descoutures : Reconstitution des chimiothérapies anticancéreuses. *Annales pharmaceutiques françaises* 2006 ; Volume 64 ; N°1 ; pages 7-16.
- [8] . Jean François Morère, Jean-Marc Nobholtz, Martin Riccort : Thérapeutique du cancer : pharmacologie des cytotoxiques antitumoraux ; page 51 ; 2001.
- [9] .B. Demoré et G.Aulagner : Principaux effets indésirables des médicaments anticancéreux. *Pharmacologie clinique pratique en oncologie* ; Chapitre 31 ; pages 275-285 ; 2016.
- [10] . G.Camus, V.Jandard, A.G.Caffin, X.Bohand : Effets indésirables des médicaments anticancéreux utilisés en pneumologie. *Revue des maladies respiratoires Actualités* ; Volume 5 ; N°5 ; pages 367-374 ; Septembre 2013.

- [11]. Clere Nicolas, Faure Sébastien : Les cytotoxiques par voie orale. Actualités pharmaceutiques ; Volume 57 ; N°578 supplément ; pages 1-6 ; Septembre 2018.
- [12]. Isnard-Bagnis Corinne, Moulin Bruno, Launay Vacher Vincent, Izzedine Hassan, Tostivint Isabelle : toxicité rénale des anticancéreux, Néphrologie et thérapeutique, Volume 1, N°2, pages 101-114.
- [13]. Spécificités et recommandations concernant la chimiothérapie chez le sujet âgé : toxicité rénale et cardiaque : Vincent.H, Caillet.P, Paillaud.E, NPG-neurologie-psychiatrie-gériatrie, Volume 11, N°66, pages 250-258.
- [14]. C.Lebrun et M.Frenay : Complications neurologiques des chimiothérapies. La revue de la médecine interne 2010, Volume 31, N°4, pages 295-304.
- [15]. Mullot Hélène, Blondeel Sandy, Escalup Laurence, Negellen Sophie, Chenailier Catherine, Pelloquin Anne, Courbard Marinette : Intérêt et faisabilité des systèmes TEVADAPTOR\* et PHASEAL\* dans une unité centralisée de préparation des anticancéreux. Pharmacie hospitalière 2008, 43 (175), pages 189-199.
- [16]. C. Verdun-Esquer, B.Atge, N.Videau, F.Delva, I.Leclerc, Y.Goujon, M. Canal-Raffin : Exposition du personnel des établissements de soin aux médicaments anticancéreux : de l'évaluation à la prévention. Archives des maladies professionnelles et de l'environnement, Décembre 2017. Volume 78, N°6, pages 535-536.
- [17]. P.Le Garlantezec, N.Rizzo-Padoin, V.Lamand, O.Aupée, H.Broto et D.Alméras : Manipulation des médicaments anticancéreux à l'hôpital : le point sur l'exposition et sur les mesures de prévention. Archives des maladies professionnelles et de l'environnement 2011, Volume 72, pages 24-35.
- [18]. B.Beghdadli, A.-B Kandoussi, O.Ghomari, C.Dagorne, S.Fanello : Manipulation des cytostatiques : quels risques pour le personnel infirmier du CHU de Sidi-Bel-Abbès ? Archives des maladies professionnelles et de l'environnement 2007, Volume 68, N°4, pages 414-419.
- [19]. J.-F .Bussièrès, P.J .M.Sessink, S.Prot-Labarthe, D.Larocque : Evaluation de l'exposition professionnelle aux antinéoplasiques dans une unité de pharmacie hospitalière.



Archives des maladies professionnelles et de l'environnement 2006 ; Volume 67 ; N°6 ; pages 880-888.

[20] . S.Nolin, J.P.Decourt, I.Bourlaud, J.Druet : Etats des lieux de la prévention du risque cytotoxique au centre hospitalier de Niort : étude préliminaire dans le service de pneumologie ; Archives des maladies professionnelles et de l'environnement ; pages 1-6 ; 2016.

[21] . J.L.Marando : Surveillance du personnel hospitalier exposé aux anticancéreux et aux antiviraux. Archives des maladies professionnelles et de l'environnement Mars 2004 ; Volume 65 ; N°1 ; pages 45-46.

[22] : Nadège Lepage, Mireille Canal-Raffin, Antoine Villa : Proposition pour la mise en œuvre d'une surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux. Toxicologie analytique et clinique Décembre 2017 ; Volume 29 ; N°4 ; pages 387-417.

[23] : I.Bennani, M.Alami Chentoufi, S.Serragui, R.Razine et B.Meddah : Impact économique de la centralisation de la préparation de la chimiothérapie : expérience de l'institut nationale d'oncologie de Rabat. Annales pharmaceutiques françaises 2018, 76, pages 147-153.

[24] : Chauvin Benoît, Camus Maryse, Phung-Nguyen Quoc Anh Thu, Rieutord André, Brion Françoise : Standardisation du coût des préparations injectables de médicaments cytotoxiques et antiviraux injectables en unité centralisée. La pharmacie hospitalière ; Volume 42 ; N°170 ; pages 127-133 ; 2007.

[25] : P.Touroude, F.Gosso : Centralisation des préparations de cytotoxiques. La technologie des isolateurs. Revue RBM 1999 ; 21 ; 76-83

[26] : G.Parent, S.Perrin, D.Bichard, J.Chelly, C.Fagnoni-Legat, H.Mockly-Postal, S.Limat : Impact d'un double audit des pratiques au sein d'une unité de pharmacie clinique et oncologique ; Le pharmacien hospitalier et clinicien ; Volume 49 ; N°1 ; pages 22-28 ; Mars 2014.

[27] : Desmaris Patricia : Optimisation du fonctionnement d'une unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques : complémentarité PSM-Isolateur ; Université Claude Bernard-

Lyon, faculté de pharmacie, institut des sciences pharmaceutiques et biologiques, 2015. Thèse.

[28] : Delforge Margaux : Evaluation de la centralisation multi-établissements de la production des chimiothérapies à l'Institut Universitaire de cancer de Toulouse ; Université Toulouse III Paul Sabatier, faculté des sciences pharmaceutiques ; 2018. Thèse.

[29] : HH Schicht : Clean room technology : the concept of total environmental control for advanced industries ; Vacuum ; Volume 35 ; N°10-11 ; pages 485-491 ; 1985.

[30] : BPF 2015, Glossaire, (BPF n°2015/12 bis),

[31] : D.Bruehl, C.Duez, S.Ebel-Lao, H.Garrigue, C.Le Maur : Guide de surveillance de l'environnement des unités de préparation des médicaments radiopharmaceutiques de la Société française de radiopharmacie. Le pharmacien hospitalier Mars 2011, Volume 46, N°1, pages 45-52

[32] : C.Duez, N.Pons-Kerjean, F.Paycha, M.Callanquin : Mise en œuvre des procédures d'hygiène et de contrôles physiques et microbiologiques d'environnement au sein d'une unité de radiopharmacie. Annales pharmaceutiques françaises Novembre 2009 ; Volume 67 ; N°6 ; pages 419-426

[33] : Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière, 1<sup>ère</sup> édition, Juin 2001. Ministère de l'emploi et de la solidarité, Ministère délégué de la santé, Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins.

[34] : Morice Emilie, Marie Baudon-Lecame, Vincent Frimas, Mikael Daouphars, Elisabeth Lheritier, Baroukh Marie-Dominique, Valérie Chédu-Legros : Préparation centralisée des chimiothérapies : mise en place d'une formation continue régionale. Le pharmacien hospitalier ; Volume 43 ; N°174 ; pages 141-146 ; Septembre 2008.

[35] : J.L.Cazin, B.Favier, S.Ferrari, J.F.Latour, C.Merlin : Alors hotte ou isolateur ? Compte rendu de l'atelier du congrès de la SFPC du 13 Septembre 2000. Journal de pharmacie clinique, Volume 20, N°2, pages 88-92, Juin 2001

[36] : Recommandations SFPO : Adaptations des ressources liées à la pharmacie oncologique. Edition N°2 incluant les ressources pour les unités de plus de 40000 préparations par an. Juillet 2019

[37] : Rouge Nicolas : Etude, validation et intégration d'un processus de qualification du personnel pharmaceutique au sein de l'unité centralisée de préparation des médicaments anticancéreux du centre hospitalier d'AGEN, 2015, Université de Toulouse. Thèse.

[38] : J.Mayer, S.Menetre, C.Serrurier, A.Delfour, I.May : Comparaison des dispositifs sécurisés de préparation des cytotoxiques. Le pharmacien Hospitalier et Clinicien 2011 ; 46 ; pages 116-122

[39] : C.David : Enceintes ventilées : synthèse à l'usage des services de santé au travail. Juin 2016, Références en santé au travail, N°146.

[40] : Laurent Carrez, Ludivine Falashi, Cingria Laurence, Farshid Sadeghipour, Lucie Bouchond, Pascal Bonnaby : Organisation et sécurisation du circuit des chimiothérapies : exemple de la pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève. Pharmactuel ; Volume 47 ; pages 119-124 ; Juillet 2014

[41] : Denys Durand-Viel : Les postes de sécurité pour la manipulation des médicaments cytotoxiques. RBM-News, Volume 20, N°8, pages 9-12

[42] : Martine Poivre, Anne-Sophie Glouzman : Sécurisation du circuit des médicaments utilisés pour les chimiothérapies. Oncomagazine ; Volume 5 ; N°4 ; page 10. Novembre 2011

[43] : Collin Cédric, Camus Maryse, Alboussière Medhi, Brion Françoise : Contrôle d'uniformité de teneur des préparations de cytarabine ; Le pharmacien hospitalier ; Volume 43 ; N°172 ; pages 29-34 ; Mars 2008.

[44] : P.Rohrbach, J.P.Collinot, A.Arth, M.Debove : Reconstitution centralisée des cytotoxiques en isolateur : incidence économique. Journal de pharmacie clinique, Volume 18, N°4, pages 273-276, Décembre 1999

[45] : Etienne Chatelut : Adaptation de la posologie des anticancéreux ; Revue française des laboratoires ; Volume 1998 ; N°304 ; pages 55-57 ; Juin 1998.

[46] : Patrick Le Garlantézec, Olivier Aupée, Xavier Bohand, Michel Paillet, Marie-Pierre Dassé, Barbara Cannonge, Bruno Edouard : Choix et mise en place d'un contrôle pondéral libérateur au sein d'une unité hospitalière centralisée de préparation des cytotoxiques. Le pharmacien hospitalier ; Volume 43 ; N°172 ; pages 19-27 ; Mars 2008.

[47] : O.Leb Blanc, V.Massot, M.Dermu, E.Guerriero, J.Molina, O.Bourdon, T.Storme : Etude rétrospective sur la nécessité de la libération pharmaceutique au sein d'une unité de reconstitution centralisée des injectables. Le pharmacien hospitalier et clinicien ; Volume 52 ; N°1 ; page 36 ; Mars 2017





## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم  
اقسم بالله العلي العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أجيل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي و اعترف لهم بالجميل و أبق دواما  
وفيا لتعاليمهم.

أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، و أن لا اقصر أبدا في  
مسؤوليتي و واجباتي تجاه المريض و كرامته الإنسانية.

أن التزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها و بأدب السلوك و الشرف، و كذا  
بالاستقامة و الترفع.

أن لا افشي الأسرار التي قد تعتمد إلي أو التي قد اطلع عليها أثناء القيام بمهامي، و أن لا أوافق  
على استعمال معلوماتي لإفساد الخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعمودي، أو اختقر من طرفه زملائي إن أنا لم أفي  
بالتزاماتي.

و الله على ما أقول شهيد.



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 89

سنة: 2021

## وحدة إعادة التشكيل المركزية للأدوية المضادة للسرطان أطروحة

قدمت ونوقشت يوم: .....

من طرف

السيدة: مريّة باعبا

المزدادة في 26 شتنبر 1996 بالرباط

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة

### دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الوحدة المركزية، مضادات السرطان، العازل، حجرة التدفق الصفحي، إعادة التشكيل

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد: مصطفى بوعطية

مشرف

أستاذ في الكيمياء التحليلية

عضو

السيد: ياسر بوسليمان

عضو

أستاذ في علم السموم

السيدة: سناء مكرم

أستاذة في علم العقاقير

السيد: جواد الحارثي

أستاذة في الكيمياء العلاجية