

QUESTIONS – REPONSES

Le texte suivant reprend les principales questions pratiques posées par l'assemblée au cours du congrès (groupe d'études 1 et assemblée plénière). Les thèmes abordés concernent l'équipement en isolateur, l'organisation d'une unité de reconstitution centralisée, l'assurance de la qualité des préparations d'anticancéreux et la réglementation.

1. Equipement

Isolateur en dépression ou en surpression ?

Actuellement, la majorité des utilisateurs d'isolateur sont équipés en isolateur souple en surpression (environ 80%), les utilisateurs restants sont équipés en isolateur rigide fonctionnant essentiellement en surpression. Les deux types d'isolateurs peuvent être retrouvés chez certains utilisateurs pour le même usage ou pour un usage différent (exemple de l'utilisation d'un isolateur rigide en dépression pour la préparation de gélules d'anticancéreux).

La tendance récente des nouveaux installés est de s'orienter plutôt vers des isolateurs rigides qui peuvent commuter entre surpression et dépression. *Le lecteur pourra se reporter à l'enquête réalisée en 1997 par le club des utilisateurs en fin de chapitre.* Ce choix serait motivé par une éventuelle évolution de la législation vers l'usage exclusif des isolateurs en dépression excluant ainsi la surpression. Il s'agit d'un point de vue anglo-saxon, qui privilégierait la protection du personnel par rapport à la protection du produit.

Deux éléments essentiels sont à prendre en compte, le risque propre lié à la manipulation des solutions injectables d'anticancéreux, et le risque microbiologique de contamination de la préparation injectable.

Le risque en terme de manipulation est faible dans la mesure où la fabrication est exclusivement réalisée en système clos (ce risque devient majeur en cas d'ouverture des flacons ou de manipulations de poudres). L'isolateur constitue une barrière physique absolue entre le manipulateur et le produit. Dans la mesure où aucun contact entre l'intérieur de l'isolateur et l'environnement n'intervient, l'isolateur en surpression est apte à protéger le manipulateur. De plus l'utilisation de la surpression est une conception permettant de protéger le produit de contaminations microbiologiques (comme une salle à atmosphère contrôlée qui doit toujours être en surpression par rapport à l'environnement). Le passage obligatoire à la dépression devrait imposer la même contrainte aux utilisateurs travaillant en salle à atmosphère contrôlée.

L'utilisation de la dépression peut compromettre fortement la qualité microbiologique, ce qui impose des environnements supplémentaires autour de cette zone en dépression et notamment des zones d'atmosphère contrôlée en surpression.

Stérilisation de contact : acide peracétique ou peroxyde d'hydrogène ?

L'acide peracétique est de loin le plus utilisé et a fait la preuve de son efficacité. Il a pour inconvénient d'être irritant, sa manipulation (dilutions éventuelles) doit être réalisée sous hotte aspirante de protection, de plus il faut préférer un stérilisateur équipé d'un système de prélèvement de l'acide en système clos. Et prévoir un système de capture du gaz (extracteur) en sortie de stérilisateur afin d'éviter le rejet dans l'atmosphère.

Cet acide peut traverser en faible proportion certains matériaux plastiques tels le P.V.C des poches de perfusion¹. Le maintien du suremballage des poches pour l'entrée en isolateur permet de prévenir ce passage.

Le peroxyde d'hydrogène est une solution proposée récemment qui présenterait l'avantage d'être plus écologique. Les stérilisateurs proposés sont encore très coûteux, cependant il existe un fournisseur pour un système à 100 kF.

L'inconvénient du peroxyde d'hydrogène pour la stérilisation de contact est l'obligation d'une maîtrise parfaite des conditions de stérilisation hygrométrie, température et répartition de la charge.

Intérêt de l'hémiscaphandre ?

Le choix de l'hémiscaphandre doit être corrélé à la taille et la forme de l'isolateur. Il semble indispensable sur des isolateurs cubiques avec une zone de stockage. Dans ce cas, l'utilisation de l'hémiscaphandre permet d'accéder à toutes les surfaces internes ce qui permet d'assurer toutes les opérations de maintenance et de nettoyage. De plus la présence d'un hémiscaphandre permet le stockage dans l'unité de fabrication, puisqu'il permet l'accès permanent à ce stock. L'utilisation de l'hémiscaphandre exclusivement pour ces fonctions ne pose pas de problème au personnel participant à l'activité, par contre l'utilisation de ce dernier pour la fabrication peut entraîner un inconfort important pour le personnel, notamment si la durée de présence dans

¹ L. Escalup, S. Crauste-Manciet, D. Brossard. Travaux en cours de publication

L'hémiscaphandre est longue. Cette dernière utilisation n'est donc pas conseillée.

L'hémiscaphandre n'est pas non plus adapté aux isolateurs rigides pour lesquels, l'isolation phonique présente un inconvénient majeur pour le personnel.

L'absence d'hémiscaphandre nécessite une conception de forme de l'isolateur différente type «tunnel » où l'accès permanent à toutes les zones est assuré par des postes à gants. Ceci suppose des dimensions limitées, l'absence de possibilité de stockage dans l'unité principale et l'obligation d'utilisation d'isolateurs satellites pour le stockage.

Le choix entre l'isolateur à hémiscaphandre ou sans est donc à corréliser à l'organisation future, il n'y a pas de bonne ou de mauvaise solution, il y a la solution la plus adaptée à sa future utilisation.

Nécessité d'un environnement contrôlé autour d'un isolateur ?

Dans la nouvelle annexe des BPF 95, paru en 1997 (arrêté du 18 décembre 1997), une classe D semble recommandée autour de l'isolateur sans justification, et en l'absence de bonnes pratiques spécifiques à l'hôpital, les BPF devraient s'appliquer à l'hôpital.

D'après les données dont nous disposons, et notre antériorité notamment par le suivi de la contamination microbiologique au sein des isolateurs en surpression, cette mesure semble abusive, elle est par contre justifiée voire sous-estimée lors de l'utilisation d'isolateurs en dépression. Le rôle du GERPAC sera d'attirer l'attention des autorités sur ce point, pour éviter d'imposer cet environnement aux pharmacies hospitalières lorsqu'il est inutile.

L'accès réglementé du personnel (sas, port d'une charlotte, de surchaussures....).dans le local de l'isolateur peut se discuter, dans la mesure où la préparation aux opérations de stérilisation du matériel a lieu dans cet environnement. Ainsi selon le principe de la stérilisation, il faut limiter les sources de contamination pour optimiser le résultat de la stérilisation.

Gants de l'isolateur

Les gants sont un point de vulnérabilité de la barrière étanche que constitue l'isolateur. Il est nécessaire de procéder à leur changement régulier (environ tous les 8 jours) et de tester à cette occasion leur étanchéité (absence de microperforation).

Lors de leur remise en circulation, ces derniers doivent être stérilisés par l'acide peracétique en veillant à la pénétration de l'acide à l'intérieur du gant.

Il faut noter que la stérilisation par l'acide peracétique et notamment de l'unité principale entraîne

un vieillissement accéléré des gants en augmentant leur porosité.

Entrée des produits et matériels dans l'isolateur : perspectives

Jusqu'à présent la seule voie d'entrée est celle du sas de stérilisation ou de l'isolateur de transfert. Des travaux sont en cours avec la porte Biosafe® sur la possibilité de disposer d'une voie d'entrée directe par des containers stériles. Cette voie d'entrée permettrait un gain de temps important et éviterait un cycle de stérilisation par l'acide peracétique. Le concept est au point, la difficulté est d'obtenir des industriels le conditionnement de leur matériel dans ces containers.

2. Réglementation

Pour les unités qui ne sont pas dans les pharmacies, quelle est la responsabilité du pharmacien au niveau réglementaire ?

C'est la notion de PUI (Pharmacie à usage intérieur) qui doit être mise en avant. Il faut que le local soit déclaré à l'hôpital et à la DRASS.

L'infirmier peut-il rentrer dans le pool de fabrication de chimiothérapie ?

En pratique oui, mais il doit être absolument sous l'autorité du Pharmacien et pas du cadre supérieur infirmier. De plus il doit être formé spécifiquement pour cette tâche. Mais il reste préférable d'employer du personnel pharmaceutique.

3. Organisation

Définition de la charge de travail

Estimation du temps nécessaire à la fabrication

Le temps est dépendant de l'organisation adoptée par chacun et du système d'assurance qualité qu'il compte mettre en place. Une méthode d'estimation peut consister dans la décomposition de chaque étape du travail (étapes de fabrication mais également maintenance et contrôles) et

chronométrer chaque étape du travail ². (Laurence Merian -Brosse).

Estimation des besoins en personnel

Il y a une grande disparité du nombre de personnes en fonction des centres, comme en témoigne l'enquête d'H. Bertucat. A titre d'exemple le CH Cherbourg dispose d'un préparateur pour 10 à 12 préparations par jour, alors que le Centre Anticancéreux de Rouen compte 3 préparateurs pour 100 préparations par jour. Le nombre de préparateurs est très lié à l'estimation de départ qui est souvent sous-évaluée par rapport à l'évolution de l'activité. Bien que l'activité évolue, la mise à niveau des ressources en personnel devient très difficile après la mise en place de la centralisation.

Dans son estimation des besoins, il ne faut pas oublier de prendre en compte l'ensemble des activités nécessaires au fonctionnement d'un isolateur (sas, stock, nettoyage, rédaction des fiches de fabrications, relations avec les services, contrôle). L'estimation des besoins sera aussi fonction des ressources humaines autre que les préparateurs disponibles (internes, attachés, externes), et enfin des horaires de fonctionnement.

Estimation du coût des préparations

Le lecteur pourra se reporter à l'étude d' I. Lopez (hôpital Cochin, Paris) paru dans les 5 ans du Club³ ou à l'étude de P. Tilleul (Hôpital Saint-Antoine, Paris)⁴.

Informatisation de l'unité ?

Le choix du logiciel doit être réalisé en fonction de son organisation propre. Avant d'adopter une solution informatique, il est nécessaire de réaliser une validation pharmaceutique en fonction de son propre fonctionnement. Il est indispensable de s'assurer que le système est sécurisé (présence d'alarmes, de blocages en cas de saisies de données erronées). La mise en route d'un système informatique est à l'origine une lourde charge de travail car il est nécessaire de renseigner sa propre base de données, mais permet à terme un gain de temps. Les logiciels

² Médicaments anticancéreux. De la préparation à l'administration-Optimisation. Coll. APHIF. Ed EM Inter. Novembre 1995.

³ Les 5 ans du Club des utilisateurs d'isolateur. 1995

⁴ Médicaments anticancéreux. De la préparation à l'administration-Optimisation. Coll. APHIF. Ed EM Inter. Novembre 1995

existants actuellement disponibles sont Asclépios, Carcigest, Cytopratic, Computer engineering pharmat.

Formation du personnel ?

Celle-ci est indispensable. Elle doit comporter un volet théorique et un volet pratique. En dehors de la formation initiale il est indispensable d'intégrer une formation continue.

Par exemple, la formation théorique peut comporter une présentation de l'activité avec visite des lieux de production, présentation des procédures. Utilisation de supports audiovisuels. (L. Mérian-Brosse⁵). La formation pratique pourra comporter des démonstrations et de simulations en dehors de l'isolateur, avec des produits non toxiques colorés afin de visualiser les erreurs de manipulations.

Lieu d'implantation de l'isolateur: pharmacie ou service clinique ?

Le lieu d'implantation est dépendant de la structure de l'hôpital, du nombre de services concernés par la préparation des anticancéreux, de la présence ou non de locaux suffisant à la pharmacie. La proximité du service clinique apporte des avantages en terme de communication avec les cliniciens et optimise les délais de transfert des préparations réalisées. Dans le cas de la délocalisation de l'unité vers le service clinique, il est nécessaire de maîtriser le personnel travaillant dans l'unité, qui doit être exclusivement sous la responsabilité pharmaceutique.

Suivi médical du personnel ?

Certains hôpitaux organisent le suivi médical du personnel, c'est le cas du CH de Toulouse. Ce dernier réalise des dosages urinaires et des recherches génétiques tous les 6 mois. Interprétation des résultats ?

4. Assurance de la qualité et préparation

Préparation Définition

⁵ Médicaments anticancéreux. De la préparation à l'administration-Optimisation. Coll. APHIF. Ed EM Inter. Novembre 1995

La préparation correspond à l'ensemble des opérations qui s'intègre dans le système d'assurance qualité mis en place. La notion de préparation peut donc partir de la prescription jusqu'à l'administration.

Le médecin accorde-t-il de l'importance à la nature du solvant de dilution ?

Le choix impératif d'un solvant de dilution par le médecin est principalement dicté par l'état physiopathologique de son patient. Dans certain cas, il peut être nécessaire de trouver un compromis entre ce choix et la stabilité du principe actif.

Le médecin accorde-t-il de l'importance au volume final de la préparation ?

De la même manière le choix du volume final par le médecin est dicté par l'état du patient. L'importance de ce volume final est plus importante encore pour la pédiatrie. Dans certain cas, il peut être nécessaire de trouver un compromis entre ce choix et la stabilité du principe actif. La durée d'administration qui est directement corrélée à ce volume peut être jugée importante dans certains protocoles pour lesquels la durée d'administration a fait la preuve d'une meilleure efficacité ou d'une meilleure tolérance.

Pénétration de l'acide peracétique

Le problème de la perméabilité de certains matériaux à l'acide peracétique se pose encore dans un nouvel exemple qu'est le changement de conditionnement des cassettes pour pompe transportables. Le fournisseur passe d'un emballage stérile à un emballage non stérile, ce qui oblige l'utilisateur à retirer l'emballage pour l'entrée en isolateur. Comme l'a montré l'étude ⁶(L. Escalup), le suremballage permet de protéger certains matériaux du passage de l'acide peracétique au cours de la stérilisation. Concernant les cassettes, aucune donnée n'est actuellement disponible sur le passage de l'acide dans ce cas.

Risques de contaminations croisées.

Compte-tenu de la diversité des principes actifs manipulés quotidiennement, il est légitime de s'interroger sur le risque de contamination croisée. Il faut garder à l'esprit que les manipulations sont principalement réalisées en système clos ce qui limite a priori le risque de contamination. Une étude réalisée par le CH de St Germain-en-Laye dans les conditions réelles de fabrication

⁶ L. Escalup, S. Crauste-Manciet, D. Brossard. Travaux en cours de publication.

avec un traceur (fluorésceine) a montré l'absence de contaminations croisées. Cette étude a été réalisée dans le cadre de la validation du procédé de reconstitution de la pharmacie du C.H de Saint Germain-en-Laye et ne peut être en conséquence, extrapolée à l'ensemble des unités de reconstitution centralisée.

Les nouveaux contenants : exemple de contenants en polyéthylène basse densité

De nouveaux contenants font leur apparition sur le marché, au même titre que les contenants tricouches, les poches en polyéthylène basse densité pourraient représenter une alternative intéressante au P.V.C en cas d'interaction reconnue avec ce matériau (principes actifs comprenant des solvants non aqueux).

M.Talla au C.H de Longjumeau a testé dans son isolateur pendant 15 jours ces nouveaux contenants et relève un gain en terme de capacité de stockage dans son unité principale. Il relève un avantage également concernant la diminution du volume des déchets du fait de l'absence de suremballage de ces poches. Cet avantage peut-être un inconvénient concernant le risque de passage à l'acide peracétique. Il semble cependant que ce matériau ne soit pas perméable à l'acide peracétique. ⁷(L.escalup).

La stabilité physico-chimique des anticancéreux préparés est dépendante de plusieurs critères, la nature du contenant est un de ces critères qu'il faut prendre en compte dans la stabilité du produit fini. Le niveau de connaissance dans ce nouveau contenant reste encore très limité, peu d'études de stabilité sont disponibles alors que le recul est comparativement très important pour les poches en P.V.C., la prudence pour l'utilisation de ces nouveaux contenants doit rester de mise.

⁷ L. Escalup, S. Crauste-Manciet, D. Brossard. Travaux en cours de publication