

Fabrication centralisée des cytostatiques, aspects légaux, projet neuchâtelois

La préparation et la manipulation des médicaments cytostatiques sont des préoccupations d'actualité dans les pharmacies hospitalières et les services de soins. De nombreuses observations tendent à prouver que les risques encourus par les manipulateurs sont réels et impliquent un ensemble de mesures de protection. Ces mesures peuvent être appliquées dans les services médicaux mais l'organisation idéale est représentée par l'unité centralisée de préparation.

La réalisation des préparations doit s'intégrer dans un système d'assurance qualité conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Les buts recherchés sont la qualité du médicament (stérilité, conformité du dosage), la protection du manipulateur, de l'environnement et la sécurité du patient.

Notions générales

Très utilisés maintenant dans le traitement des cancers seuls ou parfois en association avec d'autres thérapeutiques – irradiation ou chirurgie par exemple – les cytostatiques sont des médicaments perturbant le cycle de reproduction des cellules, en agissant, en particulier, sur l'ADN

dont ils modifient la structure, ou sur la synthèse protéique.

Appelés encore chimiothérapies anticancéreuses ou médicaments cytotoxiques, ces produits chimiques permettent donc d'inhiber la prolifération des cellules tumorales par plusieurs mécanismes d'action toxique. On compte au total 80 à 90 substances différentes, commercialisées ou en expérimentation, de toxicité variable. En pratique, la moitié environ de ces principes actifs est d'utilisation courante dans les protocoles de traitement anticancéreux.

Risques liés à la manipulation de cytostatiques

Les médicaments anticancéreux ont pour cible la cellule tumorale mais leur action n'est ni spécifique ni sélective. Ils agissent aussi même aux doses thérapeutiques sur les cellules saines de l'organisme ce qui se traduit par une toxicité observée aussi bien chez le malade auquel ils sont administrés que chez le manipulateur qui les prépare et les administre.

Chez le personnel soignant amené à manipuler ces produits, le risque est

double : un risque de toxicité immédiate et un risque de toxicité retardée.

Le risque d'absorption de ces médicaments au moment de leur préparation ou de leur administration se produit :

- soit lors d'absorption directe par voie percutanée (absence de gants, piquûre) ou par voie oculaire (aérosols ou projection) ;
- soit lors d'inhalation sous forme d'aérosol (taille de 0,2 à 2 µm) lors de l'ouverture de l'ampoule, ou en cas de surpression dans le flacon.

Les effets sont :

- Une toxicité aiguë avec des réactions locales (simple rougeur, irritation, nécrose...) et générales (rougeur du visage, prurit avec rash érythémateux, altérations hépatiques...)
- Une toxicité retardée avec des effets mutagènes, carcinogènes et tératogènes.

Les études actuellement disponibles montrent que l'absorption d'une partie des produits, par l'intermédiaire d'une production d'aérosols et/ou par passage percutané, est possible. Par contre la mise en évidence de l'imprégnation de l'organisme du personnel exposé semble être le plus souvent lié à de mauvaises conditions de manipulation et/ou à de fortes expositions (nombreuses préparations).

Evaluation des risques

L'importance du risque lié à la manipulation des médicaments anticancéreux ne doit pas être mésestimée, ni surévaluée. La difficulté principale réside dans l'appréciation de ce risque. A ce jour, le seul outil dont nous disposons pour évaluer ce risque est le calcul de l'indice de contact cytotoxique (ICC).

L'ICC prend en compte la fréquence des préparations et des administrations pendant une période définie et

Tableau I

Avantages	Contraintes
Pour le patient : <ul style="list-style-type: none">– Asepsie– Exactitude du dosage– Optimisation de la formulation (soluté) Pour le personnel soignant : <ul style="list-style-type: none">– Plus de temps pour le patient– Moins de risques d'exposition aux accidents Pour la pharmacie : <ul style="list-style-type: none">– Meilleur usage des différents dosages des spécialités– Meilleure gestion des stocks	Contraintes horaires : <ul style="list-style-type: none">– Heures d'ouverture de l'unité– Délais d'acheminement Problèmes de coordination : <ul style="list-style-type: none">– Pertes occasionnelles en cas d'interruption de traitement, ou de modification de posologie– Moins d'autonomie en oncologie

pour une même personne et sur la durée de présence de cette personne pendant la même période. Mais cet indice ne prend pas en compte :

- Le risque lié à la substance chimique
- La toxicité cumulative
- Le type de présentation des spécialités pharmaceutiques (lyophilisats, solutions)
- Le mode d'administration du médicament

Cet indice n'a donc qu'une valeur indicative mais permet une approche plus objective des différents niveaux d'exposition :

Niveau I : préparation et administration occasionnelle dans une unité non spécialisée

Niveau II : préparation et administration en quantité modérée

Niveau III : préparation et administration intensive dans une unité spécialisée.

Les précautions de manipulation doivent être adaptées à chaque niveau.

Aspects légaux

Dans bien des établissements hospitaliers, la reconstitution des cytotoxiques est effectuée par le personnel infirmier, avec des précautions particulières comme le travail sous flux laminaire vertical, le port de gants, de blouses à manches longues et poignets serrés, de masques, de lunettes, etc. Ces précautions de base répondent aux mesures préconisées par la CNA depuis de nombreuses années déjà, pour la manipulation des cytotoxiques.

Dans le but d'améliorer encore la sécurité du personnel préparateur, la sécurité des préparations et finalement celle du patient, bien des hôpitaux ont déjà opté pour une préparation des cytotoxiques centralisée en pharmacie.

Elle a entre autres pour avantages :

- La diminution de risques d'erreurs avec l'établissement de protocoles de fabrication standardisés

- L'identification claire des préparations
- La traçabilité des produits
- Le suivi et le contrôle des étapes de fabrication
- La standardisation de la prescription
- L'utilisation plus rationnelle des produits de base.

La centralisation en pharmacie est aujourd'hui aussi rendue nécessaire par l'évolution et les exigences plus grandes des normes de fabrication de médicaments (BPF = Bonnes Pratiques de Fabrication) en milieu hospitalier et par les nouvelles recommandations de 2004 pour la préparation des cytotoxiques de la CNA et de la GSASA (Société suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux), en particulier dans les hôpitaux qui disposent d'un service d'oncologie qualifié. La préparation en pharmacie s'effectuera alors selon un procédé de fabrication validé et contrôlé par les autorités (pharmacien cantonal). Contrairement à la reconstitution effectuée par le personnel soignant, ce procédé permet non seulement d'élargir le champ d'application (préparation de pompes, de mélanges, fabrication pour le stock, etc.) mais aussi de garantir une meilleure sécurité du médicament (assurance qualité conforme au BPF, validation de la prescription).

Tableau II

Flux laminaire	Isolateur
<p>Avantages :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Souplesse d'utilisation - Prix de l'appareil seul <p>Inconvénients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Installation obligatoire dans un environnement contrôlé classe B, via de zones classées C et D (Sas) - Habillage contraignant et coûteux - Coût élevé d'un environnement contrôlé classe B et de sa maintenance 	<p>Avantages :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Protection maximale - Barrière physique entre le médicament et le manipulateur - Installation dans un environnement contrôlé classe C ou D - Habillage léger <p>Inconvénients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Problème de l'urgence (stérilisation) - Rendement limité par le stock stérilisé - Prix de l'appareil seul

Avec la validation de l'autorité, la pharmacie reçoit une autorisation cantonale de fabriquer qui lui permet aussi de facturer les activités préparatoires au tarif de fabrication reconnu (LMT) et d'amortir ainsi les investissements nécessaires à la centralisation. Les avantages et contraintes d'une centralisation sont présentées dans le tableau I.

Situation en Suisse

Une récente enquête* réalisée dans 36 hôpitaux suisses disposant d'un service pharmaceutique a montré que 31 de ces hôpitaux disposent également d'un service d'oncologie. Parmi ces 31 établissements :

- 18 pharmacies d'hôpital préparent les cytotoxiques d'une manière centralisée pour les patients ambulatoires et hospitalisés (dans 3 de ces pharmacies la préparation centralisée est prévue pour 2005).
- 8 pharmacies d'hôpital préparent les cytotoxiques pour les patients hospitalisés et une partie des patients ambulatoires. Le reste des préparations pour patients ambulatoires est effectué dans le service d'oncologie.
- 7 pharmacies d'hôpital ne préparent aucun cytotoxique. Ceux-ci

* Enquête réalisée en octobre 2004 par la pharmacie de l'hôpital cantonal de Lucerne

sont préparés dans le service d'oncologie.

Situation neuchâteloise

L'hôpital communal de La Chaux-de-Fonds et les hôpitaux Cadolles – Pourtalès ont chacun un service d'oncologie. Avec la planification hospitalière, ces deux services auparavant distincts, constituent aujourd'hui un service cantonal d'oncologie sur deux sites, dirigé par un médecin-chef. La préparation de cytotoxiques est actuellement réalisée par le personnel infirmier dans les deux services d'oncologie pour les patients ambulatoires et aussi pour les patients hospitalisés à l'hôpital de La Chaux-de-Fonds ; dans un service de médecine pour les patients hospitalisés aux Cadolles.

Descriptif du projet neuchâtelois

Le nombre de préparations réalisées dans chacun des hôpitaux est de l'ordre de 2500 à 3000 par année. Cela représente une quantité suffisante pour envisager et justifier une préparation centralisée en pharmacie. Dans chaque hôpital une réflexion est en cours depuis plusieurs années et des projets spécifiques ont déjà été élaborés. Mais avec la perspective d'un service cantonal d'oncologie, les pharmaciens des deux hôpitaux principaux ont jugé plus rationnel de poursuivre la réflexion ensemble et définir un projet sur des bases communes. Cette intention a été confortée par la décision des directions des deux hôpitaux principaux de créer une unité centralisée de reconstitution des cytotoxiques dans chacun des deux établissements, décision également approuvée par le Service de la santé publique.

Un architecte conseil, spécialiste dans le concept de salle blanche a été mandaté par les deux établissements, avec mission de définir et chiffrer un projet commun sur les deux sites. Les manipulations et les

reconstitutions de médicaments cytostatiques peuvent être effectués :

- soit sous hotte à flux laminaire vertical
- soit sous isolateur.

Les avantages et les contraintes de chaque système sont présentées dans le tableau II.

Nous avons, après une réflexion approfondie, opté pour la deuxième solution, soit un isolateur avec deux postes de travail sur chaque site. Ces derniers sont installés dans des locaux dédiés à cette activité. L'entrée dans ces zones à atmosphère contrôlée est réglementée, et se fait par un sas.

La prescription et le rôle du pharmacien

Validation de l'ordonnance

La validation de la prescription médicale par le pharmacien est indispensable pour vérifier la conformité aux protocoles chimiothérapeutiques. Ces protocoles ont été préalablement rédigés et vérifiés par l'oncologue, le pharmacien et l'infirmière d'oncologie. C'est une étape obligatoire avant la réalisation des préparations. La validation comporte plusieurs vérifications :

- vérification de l'adéquation du protocole à la pathologie
- vérification de la surface corporelle du malade
- vérification des doses prescrites, des jours d'administration et des voies d'administration.

Assurance de qualité des préparations

Les préparations de médicaments cytotoxiques doivent être réalisées selon des protocoles rigoureux afin d'assurer la qualité et la reproductibilité. Dans ce but, des fiches de préparation sont mises au point pour chaque préparation. Lors de chaque préparation, la fiche de préparation est complétée et signée par le pharmacien. L'observance stricte de ces

procédures permet d'assurer la qualité de la préparation selon les Bonnes Pratiques de Fabrication.

Suivi thérapeutique du malade

Un dossier peut être consulté pour chaque malade et comporte :

- les ordonnances des cures classées par ordre chronologique
- les fiches de préparations de tous les médicaments
- une fiche d'historique médicamenteux permettant de visualiser l'ensemble des traitements.

Rédaction des fiches monographiques.

L'ensemble des données concernant la stabilité physico-chimique et les compatibilités des solutions de cytostatiques sont rassemblées sous la forme de monographies par produits ou sous forme de tableau. Elles sont constamment actualisées et constituent un élément important pour l'assurance de qualité et la planification des préparations dans l'unité centralisée.

Rôle de l'informatique

L'informatique joue un rôle capital dans la sécurisation du circuit des médicaments cytostatiques durant chaque étape depuis la prescription jusqu'aux procédures de préparation.

La solution informatique pressentie est un logiciel intégré déjà en place dans plusieurs hôpitaux et qui répond pleinement aux diverses exigences en vigueur. Il permet une communication sûre entre le médecin-oncologue prescripteur de la chimiothérapie et le pharmacien responsable de la fabrication de la chimiothérapie. Les prescriptions sont informatisées en se basant sur les protocoles intégrés au logiciel ; ceux-ci sont préalablement saisis et validés. Les prescriptions peuvent être effectuées soit en fonction de la surface corporelle, soit en fonction d'autres paramètres, et elles peuvent être adaptées aux données cliniques du patient. Les doses

maximales uniques et cumulées sont automatiquement contrôlées. Outre l'impression des divers documents nécessaires ainsi que des étiquettes, ce logiciel présente la particularité d'assurer le pilotage de chaque fabrication soit en mode gravimétrique (avec l'aide de balances) soit en mode volumétrique. L'ensemble des données (protocoles, prescriptions, fiches de fabrication) est archivé et garantit ainsi une traçabilité maximale.

Conclusion

Les risques liés à la manipulation des cytostatiques imposent une préparation minutieuse conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication. Les meilleures conditions sont réunies dans la reconstitution centralisée en pharmacie, comme le stipulent les recommandations récentes de la CNA et de la GSASA, pour les hôpitaux qui disposent d'un service d'oncologie qualifié et lors

d'une utilisation quotidienne de cytostatiques. Ces recommandations correspondent largement au standard reconnu au niveau international.

Cette centralisation garantit à la fois :

- la sécurité des manipulateurs (équipements adaptés, matériel approprié, habillement protecteur, formation du personnel) et la qualité des préparations (validation de la prescription médicale, élaboration et respect des procédures, mise à jour permanente de la documentation, contrôles réguliers du fonctionnement des installations, contrôle des préparations, évaluation du personnel).
- La centralisation des préparations permet de valoriser les interventions pharmaceutiques dans la chaîne de qualité de l'utilisation des anticancéreux à l'hôpital. Elle permet aussi après validation par

le pharmacien cantonal et obtention d'une autorisation cantonale de fabriquer, de facturer les activités préparatoires au tarif de fabrication reconnu (LMT).

- Elle s'intègre complètement dans la politique de santé pour assurer la sécurité des patients.

*Dr Stéphane Gloor
Pharmacien-chef a.i.
Service de pharmacie
Hôpital communal
2303 La Chaux-de-Fonds
Tél +41 (0) 32 967 2172
Fax +41 (0) 32 967 2178
E-mail: stephane.gloor@ne.ch*

*Claude Guyot
Pharmacien-chef
Service de pharmacie
Hôpital des Cadolles
2000 Neuchâtel
Tél +41 (0) 32 722 91 38
Fax +41 (0) 32 722 99 83
E-mail: claude.guyot@ne.ch*