



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
FACULTE DE PHARMACIE DE LYON
8, avenue Rockefeller - 69373 LYON Cedex 08

Année 2018

THESE n°12 -2018

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Soutenu devant le jury interrégional le 26 Avril 2018

Par M Bastien RAYMOND

Né le 21 août 1988, à Saint Rémy (Saône et Loire)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Sécurisation de l'administration des cytotoxiques par les
infirmières face au risque d'exposition professionnelle :
étude comparative d'un dispositif médical**

JURY

Président : Monsieur le Professeur Jérôme GUITTON

Membres : Monsieur le Docteur Fabien FORGES

Monsieur le Docteur David BALAYSSAC

Monsieur le Docteur Pascal HILD

Madame le Docteur Emeline BLANC

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- | | |
|---|-----------------------|
| • Président de l'Université | M. Frédéric FLEURY |
| • Présidence du Conseil Académique | M. Hamda BEN HADID |
| • Vice-président du Conseil d'Administration | M. Didier REVEL |
| • Vice-président de la Commission Recherche | M. Fabrice VALLEE |
| • Vice-président de la Formation et de la Vie Universitaire | M. Philippe CHEVALIER |

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- | | |
|---|---------------------------------------|
| • UFR de Médecine Lyon Est | Directeur : M. Gilles RODE |
| • UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux | Directeur : Mme Carole BURILLON |
| • Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques | Directrice: Mme Christine VINCIGUERRA |
| • UFR d'Odontologie | Directeur : M. Denis BOURGEOIS |
| • Institut des Science Techniques de Réadaptation | Directeur : M. Xavier PERROT |
| • Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine | Directrice : Anne-Marie SCHOTT |

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- | | |
|--|----------------------------------|
| • Faculté des Sciences et Technologies | Directeur : M. Fabien DE MARCHI |
| • UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) | Directeur : M. Yannick VANPOULLE |
| • Polytech Lyon | Directeur : M. Pascal FOURNIER |
| • I.U.T. LYON 1 | Directeur : M. Christophe VITON |
| • Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) | Directeur : M. Nicolas LEBOISNE |
| • ESPE | Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE |
| • Observatoire des Sciences de l'Univers | Directrice : Mme Isabelle DANIEL |

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHEMIE ET PHARMACIE
GALENIQUE**

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYE (MCU)

• **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

• **BIOPHYSIQUE**

Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU - PH - HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

• **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)

Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU - PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU - PH)

Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)

Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)

Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)

Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)

Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)

Madame Christelle MARMINON (MCU)

Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIETHERAPEUTIQUE**

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)

Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH-HDR)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Michel TOD (PU-PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU - PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**

Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

• IMMUNOLOGIE

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)
Madame Morgane GOSSEZ (AHU)

• HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE

Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Madame Sarah HUET (AHU)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)

• MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

• PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

• BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE

Madame Pascale COHEN (Pr)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-PAST)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Monsieur Alexandre JANIN

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Camille ROZIER

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

À Monsieur le Professeur Jérôme GUITTON,

Je vous remercie de me faire l'honneur et le plaisir d'être le Président de ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de mon admiration.

À Monsieur le Docteur Fabien FORGES,

Merci de m'avoir proposé ce sujet et de m'avoir ainsi sorti d'une situation particulièrement compliquée. Tu m'as ensuite guidé dans ce travail en étant toujours disponible et patient. Cela a été un immense plaisir de travailler avec toi à l'ICLN. Merci pour ta bonne humeur et tes blagues. En espérant que tu pourras tirer la même fierté que moi de ce travail.

À Monsieur le Docteur David BALAYSSAC,

Merci d'avoir accepté de lire et juger ce travail malgré la sollicitation tardive. Vous avez permis à cette thèse de se tenir le jour prévu. Soyez assuré de ma gratitude la plus sincère.

À Monsieur le Docteur Pascal HILD,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et pour le temps que vous avez accordé à la lecture et à la critique de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

À Madame le Docteur Emeline BLANC,

Merci d'avoir accepté de lire et juger ce travail. Merci d'être membre de mon jury et merci pour le temps que vous avez consacré à cette tâche. Que ce travail soit le témoignage de mon profond respect.

J'aimerais adresser ma sincère gratitude à l'équipe pharmaceutique de l'ICLN, Sandrine, Fabien, Xavier, Marion et Agnès. Je vous remercie du fond du cœur pour votre bienveillance, votre patience et votre compréhension. C'est dommage pour moi que je n'ai pas fait ce stage plus tôt. Merci à toi Sandrine pour tes conseils et ton écoute. Je vous souhaite à tous, et à toute l'équipe de la pharmacie au complet, une bonne continuation. Et toujours avec la bonne ambiance et le professionnalisme que j'y ai trouvé. Merci vous 2, Agathe et Pauline, d'avoir été mes supers cointernes.

A toi maman. Toi qui nous a emmenés à peu près partout et nous a permis de découvrir tellement de fragment de notre monde. New York, Mexique, Cuba, Jamaïque, République Dominicaine, Guadeloupe, Martinique, Maroc, Espagne, Tunisie, Italie, Autriche, Grèce, Sri Lanka, Cambodge et Thaïlande... C'est déjà un panel tellement incroyable. Tu as fait de nous des privilégiés. Merci de m'avoir poussé à faire toutes ces activités : équitation, ski, tennis, musique, dessin... C'était peut être même trop à y réfléchir. Merci pour toutes ces parties de Trivial Pursuit. Merci pour ton amour.

A toi papa. Merci de m'avoir communiqué toutes ces passions qui maintenant me définissent. Ça commence par ma première maquette, ce P51 Mustang au 1/72 de chez Heller, je m'en souviens comme si c'était hier. J'avais 6 ans. C'est ensuite grâce à tes Hors Séries L'automobile Magazine qu'a commencé ma passion déraisonnable pour l'automobile et notamment Citroën. J'avais 11 ans. Enfin, ton goût pour la chose politique, ton intéressement à la « vie de la cité », ton envie de connaître le monde de façon active, bref ta façon de vivre ta citoyenneté ont fait de toi ma personne de référence en matière politique. J'avais 20 ans. Je suis habité d'une soif de connaissance quasi dévorante. Tu désespérais que je lise si peu quand j'étais petit. Je lis maintenant. Je lis tellement. Tu avais raison, c'est la clef de la compréhension du monde et de l'indépendance intellectuelle. J'ai 30 ans maintenant, et je ne suis adulte que depuis peu... A tous nos futurs débats à refaire le monde. Et je ne désespère pas de te ramener du bon côté de la force, vers tes origines militantes. C'est même mon but !

A toi Mamie avec tes compotes, tes sacs plastiques et tes dictées infernales. Si tu n'existais pas il faudrait t'inventer. Et que dire de ton dentier !! Du rêve

A toi Roger. A tes cigares, ton billard et tes chansons paillardes. Les faluchés dijonnais chanteront encore longtemps *En revenant du Piedmont*, grâce à toi qui me l'a appris.

A toi Mico. A tes patates sautées inégalées et inimitable. Je cuisine toujours dans ton faitout mais rien n'y fait, je n'ai pas le secret, il est perdu à jamais.

A toi Papy. Si tu savais que j'allais faire une étape du tour de France... En tout cas, ton vélo doré roulera encore longtemps. Il est entre de bonnes mains.

A toi Constance, dite Sista' du Ghetto ou Coconsgirl71 je ne sais plus trop. Merci d'être, par ton implication, la clef de voute des Raymond. Merci pour tous tes efforts pour faire vivre la fratrie, tu es notre ciment il ne faut pas se mentir. Pour tous ces moments de joie. Au plus grand fou rire de ma vie à l'Alpe d'Huez avec cette sombre histoire de WC « inopérational », peut être l'instant le plus honteux de ma vie. A ta prestation live au nouvel an au Sri Lanka. Faut vraiment qu'on chante ensemble. Vivement le prochain « piratage » de soirée.

A toi Etienne, mon Bro. Et quel bro ! A tous ces moments geek que j'affectionne tout particulièrement. Que ce soit les parties de Warhammer où tu m'as défoncé dès la première (#hautselfesencarton) avec ta fameuse « Black Army », ou les parties d'échecs (où tu m'as battu dès la troisième en Jamaïque). Et que dire des innombrables parties de 1338 Desert Strike, le plaisir ultime du massacre tranquille, peut être mes moments geek préférés de tous (petite pensée à califa lol). Et cette partie d'Halo Wars 2 en stream ou je t'ai vu écraser le N°1 mondial en live pendant que j'étais de garde à la Croix Rousse. Mais quel kiff ! Yoda ne peut rien faire à l'Empereur Majoretienne.

Bref, a vous les fréros. A nos parties endiablées de Mario Kart, de Goldeneye et de Super Smash Bros sur N64 et surtout sur Game Cube. Du rêve en barres ! A ce malheureux 7 Wonders qu'on aura poncés « hardcore » sous les cocotiers d'Asie (32 parties c'est juste abusé !). A tous ces voyages dans les bagages de Maman.

A vous mes oncles, tantes et couz'. Margaux, ton mariage c'était tellement le chill intergalactique. On était tous là. Tu as mis la barre beaucoup trop haut c'est ouf (#SessionPeugeot #Disclosure). A toi vieux pirate d'expat' de Simon. Vivement la prochaine fois. Léa, Mathilde, Love les couz' ! Et bien sur, à vous, Emmanuelle, Vincent, Charlotte, Henry et Louise, que je ne vois pas assez.

A vous les Frachons. A toi Catherine et à vous mes « nouveaux frères ». Vous qui avez été en quelque sorte mes grand frères.. A toi, Antoine et ta générosité sans limite. Tu es tellement un personnage ! A toi Max et ta 2CV à plancher ouvrant... ou devrais-je dire juste, ouvert ! Trop mythique! A toi Jérémy, l'un des plus grand geek que je connaisse. Merci notamment pour cette soirée à Paris devant *The Raid*. Tellement le kiff ce film.

A vous, mes potes Grenoblois ! Si Grenoble est ma ville préférée, c'est bien grâce aux rencontres que j'y ai fais. Et comment ne pas commencer cette dédicace grenobloise par notre crew des 4F, mon noyau dur Grenoblois !

A toi Vincent. Toi « monsieur+ », toujours avec tes plans. Tu es définitivement un moteur de notre groupe. Tu nous as emportés dans les soirées jeux, qui seront définitivement associées à ton appartement de Grenoble et les interminables parties de Bang. Merci d'être toujours là quand il faut, je sais que tu es un soutien indéfectible ! On va la faire cette étape du tour ! Ce sera l'épreuve sportive la plus dure qu'on n'aura jamais faite, mais on va la faire, ensemble. Love mon gars.

A toi Matthieu. 4 ans et demi qu'on se connait maintenant. Si bien sur, ces 4 ans m'évoquent beaucoup de moments, ce sont aussi des lieux qui me viennent à l'esprit. Ton appart grenoblois notamment, avec tes Cabasse, tes vinyls et cette put*** de cafetière italienne ! Tu imagines bien que tu n'es pas étranger au fait que j'ai maintenant ma Cambridge et ma propre cafetière. Tellement de repas chez toi. Tellement de présoirées. Et que dire du 63RDV ! On partage un amour de la musique et le goût des choses belles et authentiques. Je te kiffe tellement mon gars. Love

A toi Camille, avec qui je partage l'expérience de la vie à l'internat. Malgré ta délocalisation stéphanoise précoce, tu n'as jamais vraiment quitté Grenoble à cause de nous. C'est tellement bien que tu viennes sur Lyon dans quelques jours, en collocation avec ta copine Justine de surcroit ! On sera trois « 3F » sur 4 dans la même ville, ce qui promet de belles soirées.

Merci à vous tous mes amis. Merci à toi mon Nico, pour tous ces 7W, pour tous ces barbecues grenoblois puis lyonnais et pour ce semestre de ouf à la Croix Rousse. Ton EVG était tellement beaucoup trop stylé ! Love à vous 2, Emilie et toi, mes sudistes d'amour. On se revoit bientôt à Fréjus. Merci à vous, Aude, Duchesse de Chamalière, pour votre infinie bonté. Merci à toi, mon Pradou d'amour, vivement qu'on se fasse un Scythe en écoutant le dernier Judas Priest. Merci à toi, Michou pour ces escapades Ardéchoise puis Réunionnaise. Ces vacances de ouf n'ont été possible que grâce à toi et à ton Zu. Merci à toi Plüche de réussir à gérer Die Plüche et Das Plüch dans une seule et même personne. Ton ShakyPlüch

de Fréjus est juste inoubliable. Et merci à toi Julian, pour ta gentillesse et ta grande classe. Vivement qu'on réalise « World War Snail ». Merci à toi mon Nemoz, toi qui est si généreux, pour toutes ces pré-soirées internats et tout ces bords de lacs avec lesquels tu nous régales tant. « Nemoz » est un label qualité ! Merci à toi The Duwette, pour ce semestre de pneumologie. Merci à toi, Thibaut, mon premier cointerne, merci pour ce vol en parapente et pour tous ces moments. Merci à toi, mon Gaillard pour tes incroyables soirées dans ta maison beaucoup trop stylé. Tellement de Mastritude ! Merci à toi GVG, pour tes atroces expressions de mastre qui ont littéralement contaminé notre langage. Merci à toi Antoine Le Chaff', à quand le prochain salon de l'auto ? Merci à toi Sofia, pour ta joie de vivre. Merci à toi Manou pour tous ces moments. Et pour finir, même si je n'ai pas sûrement cité tout le monde, merci à toi Prudence pour ton amitié, ton soutiens et pour toutes nos parties de badminton avec Lotito et Morgane.

Un grand big-up à la team de la nut'. Merci à toi Laura pour ta joie et ta bonne humeur. J'aurai appris beaucoup plus de géographie que de pharmacie. On a, je crois, formé une super équipe de VP festivité. Tellement cool nos babyfoot du midi. Et bien sur un énorme love à Elsa et Agathe, vous avez été des 5AHU tellement trop cool. #shakeitoff #Nut' nut' nu-nut' nut' nu-nut' nut' !

A vous, mes potes médecins ! A cet internat qui fut notre maison pendant un an. Un an à partager les douches avec les « papimouches ». Un an de Callaghan et d'alcoolisations nombreuses et massives. Un an où nous avons été un peu comme une grande famille : Nico et nos petite « Gate » du soir, Eve et ta bonne humeur, Cédric et ton style coloré, Toto et Aude les gastrologues de l'extrême, Margaux, Charles peut être le seul mec plus tête en l'air que moi, Tati et ta Fiesta, Anaïs plus connue sous le pseudo de « Dr Cante », Raphaël et ton challet de ouf, Antoine le voisin beaucoup trop cool, Julie et Sollange pour nos parties de bad' improvisées en Mimosa et bien sur Virag pour nos soirées thé et Arslan le tombeur de ces dames !

A Victor, ou Totor pour les intimes. Je voulais t'adresser beaucoup de love pour toutes nos parties de tennis, ces 4 magnifiques week-ends ski qui transpiraient l'intelligence, cette année d'internat commune et ce semestre de pneumo ensemble ! J'espère que la force est avec toi ! A bientôt j'espère.

A Quentin, pour toutes ces rigolades. En particulier cet après-midi « constructif » avant le concert d'Alpha Blondie. Et surtout, cette expérience sociale que fut notre « communauté de l'ascenseur », intelligemment coincée pendant 1h15 à 20 dans un ascenseur pour 12 ! Ton 'stoun.

Merci à toute l'équipe de rhumatologie. Ce premier semestre de clinique restera une de mes meilleures expériences. On commence par meilleur chef de clinique de la planète, en la personne d'Athan, le rockeur d'Australie, tu as permis cette ambiance détendue mais toujours professionnelle. Merci à toi Olivier pour tous nos golfs de midi (c'est quand même mythique), merci de m'avoir appris la bise dijonnaise. On représente grave le Twenty-One Gold Coast ! Merci pour ce semestre Juliette et toutes ces soirées, tu as failli le faire craquer notre Olivier ! A toi mon Jason ou Jazzman et cette soirée inoubliable à la Belle Electricité on a tellement « chiller » chez Johanna. Et à toi Xavier, le rhumatologue beaucoup trop stylé. Et bien sur, à vous les externes. Jamais dans un stage, je n'ai formé une équipe aussi soudée avec les étudiants : Charlotte, Léna, Juline, Sophie et j'en passe... Trop de rêve !

Merci pour ce magnifique semestre de pneumologie : Victor, Julian, Margaux, Loïc le magnifique, Hubert de la Bath, Mathieu l'animal (#71), la Duw'. Du gros rêve

A mes amis lyonnais

A toi Corentin. Merci de me permettre de partager à nouveau ces moments musicaux. Tellement rares sont les personnes avec qui ont peut parler de métal, de prog, de Mike Portnoy et de Dream Theater pendant des heures. Après cette expérience magistrale que fut le Hellfest 2017, le meilleur de mes 4 Hellfests, voilà que nous sommes à nouveau embarqués dans l'enfer de Clisson. Merci pour toute cette musique que tu me fais découvrir. Notre système de prescription musicale hebdomadaire est juste tellement bien. Tu es en train de faire de moi un « progueux » ! Salaud va !

A toi mon Boidur. Tu me manques déjà. Comment je fais moi sans mes 7 Wonders Duel pluri-hebdomadaires ? Je ne vais pas mater des Zap de Spion tout seul non plus. Tu es beaucoup trop loin. Vivement qu'on se revoit mon pote !

A toi Héxa, et tout nos débats. Le FSB n°1 t'attend chez moi.

A vous les Gizz Disciples. Je pense que c'est le début d'une grande aventure les gars ! Dodo, Thibaut, Coco merci de m'avoir recruté. Let's Rock !

A vous mes loulous que je kiffe, Alban, Jean et Emile, j'espère que je ne vous saoule pas trop avec l'automobile, lol. A toi Olivier qui me fait tellement triper. A toi Julie, pour tout le fun que tu apportes. A toi Caro, avec ta montre arrêtée et ta C5, vivement nos prochains débats. A toi Florian Vincent, le mec qui ne se laisse aucune chance et pour qui le coton est un haptène... devenant allergisant avec l'éthanol. A vous Florian et Benjamin, très heureuse rencontre Stéphanoise. A toi Sophie, pour ta joie et ta bonne humeur, j'ai hâte de travailler avec toi à Bourgoin.

Un grand merci à l'équipe de la Croix Rousse. Merci à vous Benjamin, Lucile, Annie et tous les préparateurs aux médicaments avec qui j'ai passé un semestre particulièrement agréable. Merci à vous, Nadia et Stéphanie pour l'aide dans cet ex-travail de thèse. Et pour finir, merci pour ces bières que j'ai pu déguster avec mon successeur de Clément. C'était tellement gentil de votre part (PS : J'ai fini par la faire cette vidéo dans le cardex). Et comme je ne peux pas parler de ce semestre sans penser à cette incroyable équipe d'interne que

nous formions, j'adresse de ce pas un immense merci ! Nico, Laurie, Pauline, Béa, Camille, Colombe et Nesmah, nous avons clairement été une équipe de choc. Entre la soirée chez toi Pauline, la soirée au Ninkasi (merci au passage Nico pour l'hébergement et le rapatriement), les péniches et les 2 coups pendables que vous m'avez fait... que dire ? Que de souvenirs. Place à part pour quelqu'un à part, merci à toi Mumu pour ta vitalité, ton enthousiasme et ton énergie en générale. Tu es un peu le dénominateur commun de ce groupe d'interne déjanté.

Un big love à notre équipée d'interne d'HEH : Elise (#71), Claire (#Pinterest), Anne-Laure (#DGSI), Constance et déjà Colombe. « Il paraît que l'interne des DM est enceinte », qu'elle annonce, on a tellement « bugé » ! Merci pour ce semestre.

Parlons maintenant d'une autre équipe qui m'a marqué et qui m'a gâté avec une magnifique chemise. Merci à toute l'équipe de la matériovigilance pour ce premier semestre sur Lyon qui fut, grâce à vous, très agréable. Sylvie, Christine, Sophie, Laure et bien sur Camille, merci pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble. Et bien sur, un grand merci à toute la PC en générale où règne une atmosphère de travail saine et très agréable. Merci à vous Pauline, Aurélie et Hexa pour cette team d'interne qui a grave géré son slip.

A tous mes copains biologistes que dont j'ai fait la connaissance, pour la plus part, grâce à Astrid : Aubin, Camille, Stefan, Pauline, Edouard, Mick, Dédé, Marine, Lucien... Du gros love les loulous.

A tous mes potes de Dijon. Si ce ne fut peut être pas la meilleure filière et sûrement pas la meilleure fac, sans pharma, on ne se serait jamais rencontrés. Ces années sont pour moi les plus folles et de loin les plus alcoolisées ! Dijon restera à jamais ce sanctuaire, ce temple dédié à la mémoire de toutes nos péripéties. Tellement de neurones morts en cours de route. A tous ces Quick et ces Ekin Kebab de lendemain de taules/cagoules/cuites. Tellement de point de vie perdus en cours de route. A tous ces WEI, WES, CRIT qui transpiraient l'intelligence. Tellement de dignité abandonnée sur le coin de la route. A toutes les soirées pharma, leurs présoirées chez Soline puis chez nous et les Colors qui s'en suivaient.

A toi Yohann, ou Gohan, le Super Sayan. A nos duels de badminton et nos tournois en doubles. A cette tentative de rapatriement chez toi, sur mon dos, « en mode Vietnam » (elle était tellement longue cette Rue d'Auxonne (#angoisse) ! A ces 4 comprimés de Tramadol LP 100mg que tu as ingérés en prévention d'un mal de tête (#mauvaise idée). A cette fois où tu t'es endormi par terre chez moi en étoile alors qu'il ne te restait plus qu'une seule chaussure à mettre. A cette nuit blanche à Fréjus où on n'a jamais pu trouver de McDo ouvert le matin en scooter. En descendant la rue Cuvier... Hips !!

A toi Cédric. A toutes ces soirées improbables à tenter de faire la roue dans ton appart (#mauvaise idée). A manger de l'omelette sans les mains en buvant du Rhum et rameutant la police pour tapage nocturne à seulement... 2 !! A chanter du Balavoine à tue tête dans les rues. A glisser sur la place du 30 en essayant de martyriser un buisson innocent. Et surtout, à ce rapatriement de chez Soline en poubelle avec ce contrôle de police juste mythique et ces témoins horrifiés quand je t'ai débarqué chez toi. Mais tu ne peux pas t'en souvenir. Top 3 de mes meilleures histoires ever ! Au « Plaisir des Dieux » que tu m'as apprise, toi mon parrain de faluche officieux.

A toi Bertrand, mon Rouloc. A cette chute, nu, debout sur la chaise, où tu as tout cassé, ma table, mes verres et ton dos avec, et où la seule chose que tu as sauvé c'est ta Kronenbourg ! Pirates !!! A ta thèse juste tellement mythique. J'espère que Bacchus nous pardonnera d'avoir bu du Chateauneuf-du-Pape au goulot au Quick le lendemain. PAPA VÉTO !!

A toi Quentin. Je ne t'écris pas ici une « banlieue sale musique » de derrière les barreaux, juste une pluie de love pour te remercier de toutes ces années. J'ai hâte de tâter à nouveau

du volant contre toi, même si ton niveau de bad doit être maintenant assez... badant ! Mais fait pas trop le malin dans le neuf-quatre, car si je vends mes 4 jantes, j'ai assez pour te faire fumer !

A toi Willy, le First Avenger, le plus « grand » des Roumains. Si tu es peut-être l'homme le plus fou que j'ai jamais rencontré, tu es sûrement celui qui a le plus incroyablement évolué. Evolué et non changé car tu es toujours Willy avec ce rire si communicatif et cette façon unique de voir les choses. Je ne puis écrire ici tous ces faits d'armes inimaginables qui me viennent à l'esprit à l'évocation de ton prénom. Personne ne me croirait de toute façon ! Tu es un mythe. Une légende vivante. Tu es tout bonnement incroyable. J'ai été extrêmement heureux et honoré d'avoir été ton témoin de mariage. Et quel mariage !!

A toi Charles Henri, l'unique. A tout nos WEI. Et à ce dernier RPE ensemble pour l'EVG de Willy. On aura fait le dernier ensemble. A bientôt mon poteau !

A tous ceux qui ne liront peut être jamais ses lignes !

A toi Gaspard, avec qui j'ai forgé mes goûts musicaux. Tout a commencé par Queen, qui restera à jamais l'un de mes groupes préférés. Et puis cette ascension irrésistible vers le Heavy Metal en passant par le Hard Rock : Van Halen, Ozzy Osbourne, Judas Priest, Pantera, Dream Theater, Joe Satriani, Steve Vai, Black Label Society pour ne citer qu'eux, la liste étant trop longue ! A nos 4 groupes qui ont suivi cette évolution musicale : Sohcahtoa, Black Sand, Stoned Zombie (sans aucun doute le meilleur) et Bad Times. A cette fameuse Scène Découverte à La péniche avec Black Sand et cette fosse pleine à craquer de tous nos copains. L'un des moments les plus inoubliables de ma vie. Tellement rock ! A nos 3 Hellfest et leurs lots de concerts de ouf. Heureusement qu'on s'est améliorés niveau camping ! Quelles aventures ! A toutes nos parties de SIMS, Cossacks, Tropico (#muerte), Sim City, Rome Total War et j'en passe. Tu es le meilleur musicien que je n'ai jamais connu. A ta technicité sans pareil à la guitare et surtout, à ta créativité sans limite. A ton fils Auguste, peut être le futur empereur des shredders.

A toi Thomas, mon premier copain, mon plus vieux pote ! On aura traversé tous les âges ensembles. Tes pétards Tigres et Bisons au parcours Vita, tes Action Man, tes pistolets à billes, ta Subaru thermique, ta NeoGeo Pocket, nos parties de tennis, ta Playstation avec Medal of Honor et Metal Gear Solid... tellement de moments inoubliables ! Merci de m'avoir initié aux Warhammer. Je me rappellerai toujours des débuts en Ardèche quand on lissait les règles d'Archaon qui était si puissant avec le « Troisième Œil de Sheerian » et « La Tueuse des Rois ». On y comprenait quasiment rien à ce moment mais quel pied, quelle magie ! Cette magie indescriptible qui émanait de tous ces livres avec leurs illustrations magnifiques. Rien ne m'aura fait autant rêver et voyager que les Warhammer, même Star Wars ou Le Seigneur des Anneaux (et pourtant !!). Dans aucun domaine, je n'aurais atteint un tel niveau de « geekerie » mis à part l'automobile. A toutes ces vacances d'été à Jaujac, à tirer, faire de l'air soft, camper dans cette fameuse tente toujours au même endroit (faut pas déconner), faire des Warhammer (encore), du canoë et mater les étoiles filantes dans le champ. Aux Lan Game de l'époque où toutes nos économies partaient avant que les Warhammer ne s'en charge encore mieux. A la Team [JAPAN] sur Day of Defeat et cette fameuse « colonie allemande » sur Avalanche. A Counter Strike et Diablo II (le plus grand jeu

vidéo auquel j'ai joué). A tes talents de peintre sur figurine avec notamment ce Seigneur du chaos sur Juggernaut, ma pièce préférée je crois. A bientôt mon pote, pour de nouvelles parties de 9ème âge, la magie Warhammer (encore, encore) ne cessera jamais. Notre amitié non plus. Jamais !

A toi Hélène. Je te souhaite du fond du cœur la vie la plus heureuse qui soit, à toi, Anna, Mathilde et tes parents. J'espère qu'on continuera de se donner des nouvelles les 21 aout et 3 novembre.

A toi Antonin dont j'ai perdu la trace. J'espère que Simon va bien, il doit être tellement grand maintenant. Je ne saurai expliquer pourquoi je ne n'arrive pas à reprendre contact avec toi. Tu dois tellement m'en vouloir. A tous ces moments qu'on a traversés ensemble, de la sixième au lycée pour commencer avec ces parties d'échecs où tu préférais foutre en l'air l'échiquier plutôt que de perdre, pirate !!! A cette fois où on avait réussi à passer par la fenêtre du toit pour aller jouer à Age of Empire sans que tes parents nous voient. Niveau inconscience on c'était encore plus surpasser quand on était redescendu de cette fameuse « colline » derrière chez toi, mais sans prendre le sentier !

A toi Arnaud et toute nos discussions endiablées sur les voitures. A toi Fred, le pote du lycée qu'on ne peut pas oublier. A cet improbable voyage scolaire à Chamonix où on avait caché de la vodka dans des bouteilles d'eau, et qu'on était bourré devant les profs et la proviseure.

A toi ma 106 ! La couleur de cette thèse t'est dédiée. Je suis tellement triste de m'être séparé de toi. Mais tu ne peux pas comprendre, tu n'es qu'une voiture ! Tu es partie avec un bagage de souvenir tellement plus lourd que tes 800kg. Tu me conduisais déjà à l'école que je n'avais pas 8 ans. Tu es la première voiture que j'ai conduite seul. Tu es la première voiture que j'ai possédée. Tu as été témoin de beaucoup de choses de ma vie et énormément de souvenir te sont associés. Je te connais tellement par cœur que je peux encore fermer les yeux et te conduire. Tout me revient, le moelleux particulier de ton siège, le plastique de ton volant, le flou de ta direction, le bruit de ton brave moteur, l'odeur de ton intérieur et le touché de tes sièges en Jean. Tu avais des rhumatismes dans ta marche arrière et dans ta portière. J'espère que ton nouveau propriétaire s'occupe bien de toi. Si on pouvait revenir en arrière, tu serais toujours à moi !

A toi Boogy, même si je ne sais même pas comment ton nom s'écrit ! Grosse boule de poil.

A toi Roma, le plus gentil des chiens que l'on puisse avoir.

A toi Ocelot du Lagon Bleu, ou plutôt Papou le décati. Je reconnais que t'étais vraiment un chat cool et gentil.

Quant à toi, Léopold de la Cité des Ducs, tu auras le droit à une dédicace quand tu arrêteras d'uriner sur les canapés. Trou duc' !

A

Toi

Astrid

Engelmann,

Qui partage ma vie

Depuis trois années et demie

Toi, pour qui je suis venu dans cette ville de Lyon,

Toi qui subi le poids de ma procrastination,

Toi grâce à qui j'ai réussi.

Toi sans qui,

Je serai

Vide,

Seul,

Nul.

Toi,

Moi,

Nous deux,

Mon amour,

Qui sait, pour toujours

Débarrassés de ces amarres

Nous pouvons prendre à présent, un tout nouveau départ.

A Alexandra Elbakyan qui a créé Sci-Hub et rendu publique ce qui l'était à la base, la recherche scientifique !

Peu de personnes peuvent se targuer d'avoir autant fait avancer la science et son partage.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	7
TABLEAUX.....	28
TABLE DES FIGURES.....	29
LISTE DES ABREVIATIONS	30
1 CHAPITRE I : INTRODUCTION	31
1.1 Le cancer.....	31
1.1.1 Epidémiologie du cancer	31
1.1.2 Physiopathologie du cancer	32
1.2 Mécanisme d'action et effets indésirables des chimiothérapies.....	35
1.2.1 Le cancer et la chimiothérapie.....	35
1.2.2 Mécanisme d'action et familles de chimiothérapie.....	36
1.2.3 Toxicité aiguë des chimiothérapies.....	41
1.2.4 Risques liés à l'exposition professionnelle chronique à de faible dose de cytotoxique	45
1.3 L'exposition professionnelle aux cytotoxiques	48
1.3.1 Evolution de la prise en charge hospitalière du cancer	48
1.3.2 Naissance des Unités de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques (URCC)	49
1.3.3 Cadre juridique concernant l'exposition professionnelle	50
1.3.4 Indice de Contact aux Cytotoxiques (ICC)	51
1.3.5 Les moyens de surveillance de l'exposition professionnelle aux chimiothérapies	52
1.4 Efficience et limites des équipements de protection du personnel soignant.....	56
1.4.1 Les différentes voies d'exposition aux chimiothérapies	56

1.4.2	Solutions pour la diminution de la contamination et la protection du personnel	57
1.4.3	Contamination environnementale et biologique avec les systèmes actuels	64
1.5	L'évaluation des Dispositifs Médicaux	65
1.5.1	Qu'est-ce qu'un dispositif médical ?.....	65
1.5.2	Classification des DM	66
1.5.3	Contexte juridique actuel.....	68
1.5.4	Evaluation clinique des DM.....	69
1.5.5	Limite du système d'évaluation clinique actuel.....	70
2	CHAPITRE II : RATIONNEL DE L'ETUDE ET OBJECTIFS	71
3	CHAPITRE III : MATERIEL ET METHODE.....	74
3.1	Type d'étude.....	74
3.2	Objectifs de l'étude	75
3.2.1	Objectif principal de l'étude.....	75
3.2.2	Objectifs secondaires de l'étude.....	75
3.3	Critères d'évaluation	75
3.3.1	Critère de jugement principal	75
3.3.2	Critères de jugement secondaires :	77
3.4	Échantillons.....	78
3.4.1	Critères d'inclusion.....	78
3.4.2	Critères d'exclusion	79
3.5	Analyse statistique.....	79
3.5.1	Calcul du nombre de prélèvements	79
3.5.2	Description des méthodes statistiques.....	80
3.6	Déroulement de l'étude	81

3.6.1	Phase avant : pratique courante	81
3.6.2	Phase après : mise en place du nouveau dispositif.....	81
3.6.3	Déroulement	82
3.6.4	Extraction	83
3.6.5	Analyse des échantillons	84
3.6.6	CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION.....	86
3.7	Résultats	86
3.7.1	Description des échantillons	86
3.7.2	Résultats des analyses toxicologiques	87
3.7.3	Objectifs secondaires	90
3.8	Discussion	92
3.8.1	Données qualitatives.....	92
3.8.2	Données quantitatives	94
3.8.3	Objectifs secondaires	95
3.8.4	Non-conformité lié aux dispositifs	95
3.8.5	Force de l'étude.....	96
3.8.6	Limites de l'étude	97
4	CHAPITRE V : CONCLUSIONS.....	99
5	CHAPITRE VI : REFERENCES.....	101
6	ANNEXES	111
6.1	Annexe 1 – Méthodologie standardisée de prélèvement de la surface des gants. .	111
6.2	Annexe 2 - Résultats de l'étude.....	113

TABLEAUX

Tableau 1 - Classification des chimiothérapies en fonction de leur pouvoir cancérigène (23,24)	44
Tableau 2 - Occurrence des effets indésirables liés à la reproduction dans une population exposée professionnellement aux chimiothérapies par rapport à une population non exposée	47
Tableau 3 - Mesure de protection à adopter en fonction du niveau d'exposition (56,57)	52
Tableau 4 - Limite de détection des cytotoxiques dans les échantillons (ng/ml) et quantité de cytotoxique détectable par lots de gants (ng)	85
Tableau 5 – Type de cures et de cytotoxique inclus dans la phase 1 de l'étude	86
Tableau 6 - Nombre de paires de gants par échantillons en fonction du type de protocole ..	87
Tableau 7 - Nombre d'échantillon contaminés et pourcentage par rapport au total des échantillons, en fonction des cytotoxiques retrouvés	88
Tableau 8 - Correspondance entre les concentrations de cytotoxique dans les poches à administrer, les quantités de cytotoxique retrouvées à la surface des gants et le volume de contaminant par lot de gant analysé	89
Tableau 9 - Quantité et volume de topotécan (étalon interne) déposée à la surface des gants	90
Tableau 10 - Temps en minutes entre le passage de la fiche de fabrication en salle et la fin de fabrication de la première poche de chimiothérapie (dernière poche pour le protocole FEC)	91
Tableau 11 - Comparaison des résultats de contamination des gants au cyclophosphamide entre notre étude et celle de Rioufol <i>et al.</i>	94
Tableau 12 - Données de l'étude (échantillons A1 à A20)	113
Tableau 13 - Données de l'étude (échantillons A21 à A40)	114
Tableau 14 - Données de l'étude (échantillons A41 à A60)	115

TABLE DES FIGURES

Figure 1 Classification des principales chimiothérapies par famille chimique (les molécules dosées au cours de l'étude sont en rouge)	40
Figure 2 - Type de surveillance de l'exposition professionnelle des travailleurs (57)	53
Figure 3 - Schéma d'un arbre à perfusion	63
Figure 4 - Photo du système Cairdrops®	64

LISTE DES ABREVIATIONS

5FU : 5 Fluoro-uracile

AC : Anticancéreux

CBUM : Contrat de bon usage des médicaments

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer

DHOS : Direction de l'hospitalisation et de l'offre de soin (devenue DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins en 2010)

DM : Dispositif médical

HDJ : Hôpitaux de jour

IDE : Infirmiers diplômés d'état

MTX : Méthotrexate

PPH : Préparateur en pharmacie hospitalière

URCC : Unité de reconstitution centralisée des cytotoxiques

1 CHAPITRE I : INTRODUCTION

1.1 Le cancer

Les cancers résultent de la prolifération anarchique de cellules formant une ou plusieurs tumeurs au sein d'un tissu de l'organisme, et finissant par tuer ce dernier.

1.1.1 Epidémiologie du cancer

1.1.1.1 Incidence

En France, le nombre estimé de nouveaux cas de cancer en 2017 est de 399 500. 54% de ces nouveaux cas sont des hommes avec un total de 214 000 nouveaux patients. Les femmes sont 185 500 à être nouvellement concernées par le cancer en 2017 (1).

Chez l'homme, les nouveaux cas de cancer en 2017 sont majoritairement représentés par :

- le cancer de la prostate avec 71 000 nouveaux cas estimés en 2015(2) (pas de projection en 2017)
- le cancer du poumon avec 32 300 nouveaux cas
- le cancer du côlon-rectum avec 24 000 nouveaux cas

Chez la femme, l'incidence des différents cancers n'est pas la même. On retrouve dans l'ordre de fréquence décroissant :

- le cancer du sein, reste de loin le plus fréquent (59 000 nouveaux cas)
- le cancer du côlon-rectum (20 800 nouveaux cas)
- le cancer du poumon (16 800 nouveaux cas)

Donc tous sexes confondus, les 3 cancers ayant l'incidence la plus élevée sont :

- le cancer de la prostate
- le cancer du sein
- le cancer du côlon-rectum

1.1.1.2 Mortalité

Le nombre de décès par cancer en France en 2017 est de 150 000. Ceci en fait la première cause de mortalité prématurée en 2017 (1). Le cancer a causé la mort de 84 000 hommes et 66 000 femmes(3).

Les cancers les plus mortels ne sont forcément les plus fréquents.

En 2017, les cancers les plus mortels chez l'homme sont le cancer du poumon avec 20 800 décès, suivi du cancer du côlon-rectum (9 300 décès) puis, en troisième position, le cancer de la prostate (8 200 décès).

Chez la femme, deux cancers sont à l'origine du tiers des décès par cancer : le cancer du sein (11 900 décès) et le cancer du poumon (10 200 décès), le troisième cancer le plus mortel étant celui du côlon-rectum (8 400 décès).(1)

1.1.2 Physiopathologie du cancer

1.1.2.1 Les caractéristiques de la cellule cancéreuse

Les caractéristiques cellulaires tumorales sont les suivantes (4,5) :

- Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération
- Insensibilité aux signaux antiprolifératifs
- Résistance à l'apoptose
- Prolifération illimitée
- Capacité à induire l'angiogenèse
- Capacité d'invasion tissulaire et de diffusion métastatique

Ainsi, les cellules transformées perdent leur capacité d'interaction et présentent une croissance non contrôlée. Elles forment leur propre système vasculaire et envahissent les tissus environnants. Enfin, elles peuvent se disséminer par voie sanguine ou lymphatique pour gagner des organes distants.

1.1.2.2 Les étapes de formation du cancer

Le cancer est en premier lieu une maladie de l'ADN provoquant une perturbation de l'homéostasie tissulaire et entraînant ainsi une prolifération anarchique et incontrôlée des cellules (4). Le phénomène de carcinogénèse n'est pas une transition abrupte d'une croissance cellulaire normale à une croissance tumorale mais plutôt une accumulation d'altérations génétiques qui se déroule progressivement sur 20 ans ou plus (6).

On peut distinguer, schématiquement, quatre étapes dans la genèse d'un cancer, dont les deux premières sont connues uniquement par les modèles expérimentaux et l'étude de l'épidémiologie des tumeurs humaines (7). Des modèles animaux du développement cancéreux ont confirmé que ces étapes spécifiques de la transformation maligne pouvaient avoir lieu séparément (8). Ces quatre étapes sont :

- l'initiation
- la promotion
- la progression
- la dissémination métastatique

1.1.2.2.1 L'initiation

Elle correspond à une lésion rapide et irréversible de l'ADN qui peut avoir lieu de 2 façons différentes.

Soit de façon endogène, avec une erreur spontanée se produisant pendant la réplication de l'ADN. En effet, le corps humain est constitué de 10^{18} cellules, et chaque jour 2 milliards d'entre elles meurent et sont renouvelées. C'est autant de fois le code génétique qui doit être recopié chaque jour. Exceptionnellement, une erreur survient de manière irrémédiable et permet l'initiation du processus cancéreux (9).

Soit, dans la majorité des cas, de manière exogène après exposition à un agent initiateur. Ce dernier peut être :

- de nature physique : rayonnement ultra-violet et les radiations ionisantes (rayonnement X, rayonnement γ)
- de nature chimique : on parle d'agents génotoxiques pour les produits ayant une activité mutagène agissant comme substance initiateur. Certaines molécules agissent aussi sur les 2 autres phases de développement du cancer, provoquant le cancer sans autre traitement. On parle alors de cancérigènes complets.
- de nature biologique : principalement virale. De nombreux virus sont oncogènes et sont appelés oncovirus. Les plus carcinogènes en termes d'incidence sont :
 - les virus de l'hépatite B et C (VHB et VHC)
 - les papillomavirus. Plus de 99 % des cancers du col de l'utérus sont provoqués par une infection chronique par papillomavirus(10)

1.1.2.2.2 La promotion

Elle est le fait d'une exposition prolongée, répétée ou continue, à une ou plusieurs substances, appelées agents promoteurs, qui entretiennent et stabilisent la ou les cellules cancéreuse(s) initiée(s). Ces substances stimulent la prolifération cellulaire et peuvent induire des lésions toxiques pour le tissu. De la même façon que les agents initiateurs sont oncogènes en générant des lésions au niveau de l'ADN, les promoteurs stimulent la prolifération cellulaire et peuvent provoquer le cancer sans avoir de propriété génotoxique (6,11).

Il en existe de nombreux mais les plus connus sont certainement les hormones sexuelles (œstrogènes et testostérone notamment) et les facteurs de croissance.(6)

1.1.2.2.3 La progression

Cette étape correspond à l'acquisition des propriétés de multiplication non contrôlée, l'acquisition de l'indépendance, la perte de la différenciation, l'invasion locale et métastatique. Il s'agit d'une phase qui se prolonge avec le temps, par l'acquisition progressive de caractéristiques de plus en plus malignes, notamment des mécanismes biochimiques de l'invasion tumorale, de la capacité métastatique, de la résistance aux antimétabolites (7).

1.1.2.2.4 La dissémination métastatique

En plus du développement local du carcinome, quelques cellules cancéreuses peuvent passer dans le sang ou la lymphe et disséminer dans d'autres organes, permettant ainsi l'extension tumorale à distance appelée métastase. Les métastases sont responsables de 90% des décès par cancer (12).

1.1.2.3 Prévention des cancers

On estime que 40 % des cancers pourraient être évités par des modifications de nos modes de vie et de notre environnement (13). La prévention primaire est l'ensemble des mesures destinées à éviter la survenue des cancers. Ainsi elle consiste principalement à éviter l'exposition aux agents carcinogènes, qu'ils soient initiateurs, promoteurs ou cancérigènes totaux. Parmi ceux-ci nous pouvons citer le tabac, l'alcool et les rayonnements solaires. Elle s'articule principalement autour de campagnes d'information et de réglementation concernant les produits cancérigènes au travail (14).

La prévention secondaire des cancers s'adresse à des individus qui ne sont pas malades mais qui présentent des facteurs de risque. Il s'agit du dépistage, qui consiste à rechercher de façon systématique dans une population à risque des symptômes latents ou des facteurs génétiques. Près de 5 % des cancers diagnostiqués sont liés à la présence d'altérations génétiques constitutionnelles. Ces altérations, transmissibles à la descendance, peuvent être recherchées chez des personnes dont les antécédents médicaux, personnels et/ou familiaux, sont évocateurs d'une forme héréditaire de cancer dans le cadre de consultation d'oncogénétique (15).

1.2 Mécanisme d'action et effets indésirables des chimiothérapies

1.2.1 Le cancer et la chimiothérapie

Si le traitement chirurgical des tumeurs est pratiqué depuis plusieurs siècles, la chimiothérapie anticancéreuse ne date elle que de l'essor de la chimie dans la deuxième moitié du XXème siècle.

Elle constitue, avec la radiothérapie, une avancée majeure dans le domaine médical en améliorant la prise en charge du cancer. Longtemps restreinte aux chimiothérapies dites cytotoxiques (ou antimitotiques), le panel de traitement s'est élargi à d'autres types de chimiothérapies anticancéreuses : les thérapies ciblées (anticorps ou inhibiteurs de la signalisation cellulaires) et l'immunothérapie. Compte tenu de leurs modes d'action, les molécules cytotoxiques présentent une toxicité non spécifique notoire. Comme la radiothérapie, elles comportent un risque pour les professionnels qui y sont exposés chroniquement.

1.2.2 Mécanisme d'action et familles de chimiothérapie

Sachant que la majorité des cellules tumorales se multiplient plus rapidement que les cellules saines, les molécules impliquées directement ou indirectement dans les mécanismes de prolifération cellulaire, et plus particulièrement l'ADN nucléaire et les protéines nucléaires associées, représentent de multiples cibles privilégiées des traitements antitumoraux classiques. Les anticancéreux présentent des mécanismes d'action variés et peuvent être répartis en plusieurs familles (16).

On distingue principalement 2 groupes d'anticancéreux. Les cytotoxiques ou cytostatiques dits « classiques » ont un mode d'action non spécifique d'un type de cellule. Ils sont largement prescrits et principalement administrés par voie intraveineuse. Ils ont une toxicité directe notoire et représentant donc le plus de risque d'exposition professionnelle.

Le groupe des nouvelles chimiothérapies anti tumorales est constitué par les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs enzymatiques qui forment les « thérapies ciblées » et l'immunothérapie. Les thérapies ciblées s'attaquent aux cellules cancéreuses en repérant chez elles une cible précise (récepteur, gène ou protéine) et en épargnant au maximum les cellules saines. Ces médicaments agissent sur la signalisation cellulaire et bloquent l'angiogenèse, la prolifération, réactivent l'apoptose... (17). L'immunothérapie quant à elle ne vise pas directement les cellules cancéreuses mais agit principalement sur le système immunitaire du patient pour améliorer ses propres défenses contre les cellules cancéreuses (18).

Afin d'augmenter l'efficacité du traitement, les agents cytotoxiques peuvent être associés dans le cadre d'un protocole de polychimiothérapie. L'utilisation simultanée de plusieurs médicaments repose sur la recherche d'un meilleur indice thérapeutique basé sur l'utilisation de molécules ayant des mécanismes d'actions différents.

Les familles et mode d'action des cytotoxiques classiques sont les suivants :

1.2.2.1 Les anti-métabolites

Ces composés vont bloquer la synthèse des acides nucléiques en phase S du cycle cellulaire par différents mécanismes d'action :

- en inhibant les enzymes nécessaires au métabolisme des bases puriques et pyrimidiques :
 - Pemetrexed : thymidylate synthétase, la dihydrofolate réductase et la glycinamide ribonucléotide formyltransférase.
 - Méthotrexate : dihydrofolate réductase
 - Hydroxyurée : ribonucléotide-diphosphate réductase
- en se substituant aux bases azotées (substrat suicide)
 - Fluoro-uracile et cytarabine qui sont des antipyrimidiques
 - 6-mercaptopurine (6-MP) et la 6-thioguanine qui sont des antipuriques
- en hydrolysant la L-asparagine, qui est un précurseur de la synthèse protéique : L-asparaginase

1.2.2.2 Les antitubulines

Au cours de la prophase, chaque centrosome se place à un pôle de la cellule pour initier la polymérisation des tubulines alpha et beta en microtubules pour former le fuseau mitotique. C'est ce fuseau qui capture les chromosomes et les positionne sur la plaque équatoriale métaphasique pour les séparer ensuite en deux jeux égaux (16). Les antitubulines interagissent avec les tubulines et bloqueront soit :

- La polymérisation des microtubules, on parle alors de poison du fuseau. Ce sont les vinca-alcaloïdes (vinblastine, vincristine...)

- La dépolymérisation des microtubules, on parle alors de stabilisant du fuseau. Ce sont les Taxanes (paclitaxel, docetaxel...)

1.2.2.3 Les inhibiteurs de Topoisomérases

Les topoisomérases sont des enzymes assurant la condensation / décondensation de l'ADN après avoir créé des coupures transitoires de l'un (topoisomérase I) ou des deux (topoisomérase II) brins. Elles sont indispensables à la réplication de l'ADN et leur inhibition empêche donc la mitose cellulaire.

Se retrouvent dans cette famille l'Irinotécan et le Topotécan qui sont des inhibiteurs de la Topoisomérase I. L'Etoposide est un agent intercalant qui a aussi comme propriété la capacité de bloquer la Topoisomérase II.

1.2.2.4 Les agents intercalants :

Ce sont des molécules caractérisées par plusieurs noyaux aromatiques condensés, de dimension et structure telles qu'elles provoquent une détorsion de la molécule d'ADN et donc un empêchement de la progression des ARN et ADN polymérases ainsi qu'une inhibition de la réplication et de la transcription. La présence de substance intercalée entre les deux brins de l'ADN peut perturber aussi l'action de l'ADN topoisomérases I et II et provoquer des cassures mono- et bicaténaïres.

Il existe différents groupes comme les Anthracyclines (doxorubicine, daunorubicine...) et les Anthracènes (mitoxantrone).

1.2.2.5 Les agents alkylants :

Les agents alkylants sont des composés fortement électrophiles qui vont former des liaisons covalentes avec des molécules possédant des radicaux nucléophiles tels que les groupements -SH, -OH, -COOH ou -NH₂ que l'on retrouve dans les acides nucléiques et les protéines. Lors de la division cellulaire, le dédoublement des 2 brins d'ADN devient difficile, et surtout, la transcription est arrêtée au niveau de l'agent alkylant, aboutissant à "l'avortement" de la division cellulaire.

On distingue des agents alkylants mono-fonctionnels et bi-fonctionnels :

- Les agents alkylants mono-fonctionnels ne forment qu'un seul lien chimique avec l'ADN. On retrouve ici les moutardes à l'azote (cyclophosphamide, melphalan...), les amides imidazolées (procarbazine, dacarbazine...) et le busulfan ;
- Les agents bi-fonctionnels qui créent de véritables ponts entre les deux chaînes de l'ADN. De ce fait, ils provoquent des liaisons plus difficiles à réparer. Font partie de cette catégorie les sels de platine (cisplatine, oxaliplatine...), les nitrozo-urées (carmustine, lomustine...) mais aussi la mitomycine C et la trabectédine

Du fait de l'existence d'enzymes de réparation de l'ADN, (ligase, endonucléase), les agents alkylants mono-fonctionnels peuvent ne pas entraîner un véritable avortement cellulaire, et au contraire, favoriser l'apparition de DNA porteur de malformations, susceptibles de dégénérer secondairement en cancers chimio-induits (explication des leucémies chimio-induites au cours des maladies de Hodgkin, ou des cancers de l'ovaire).

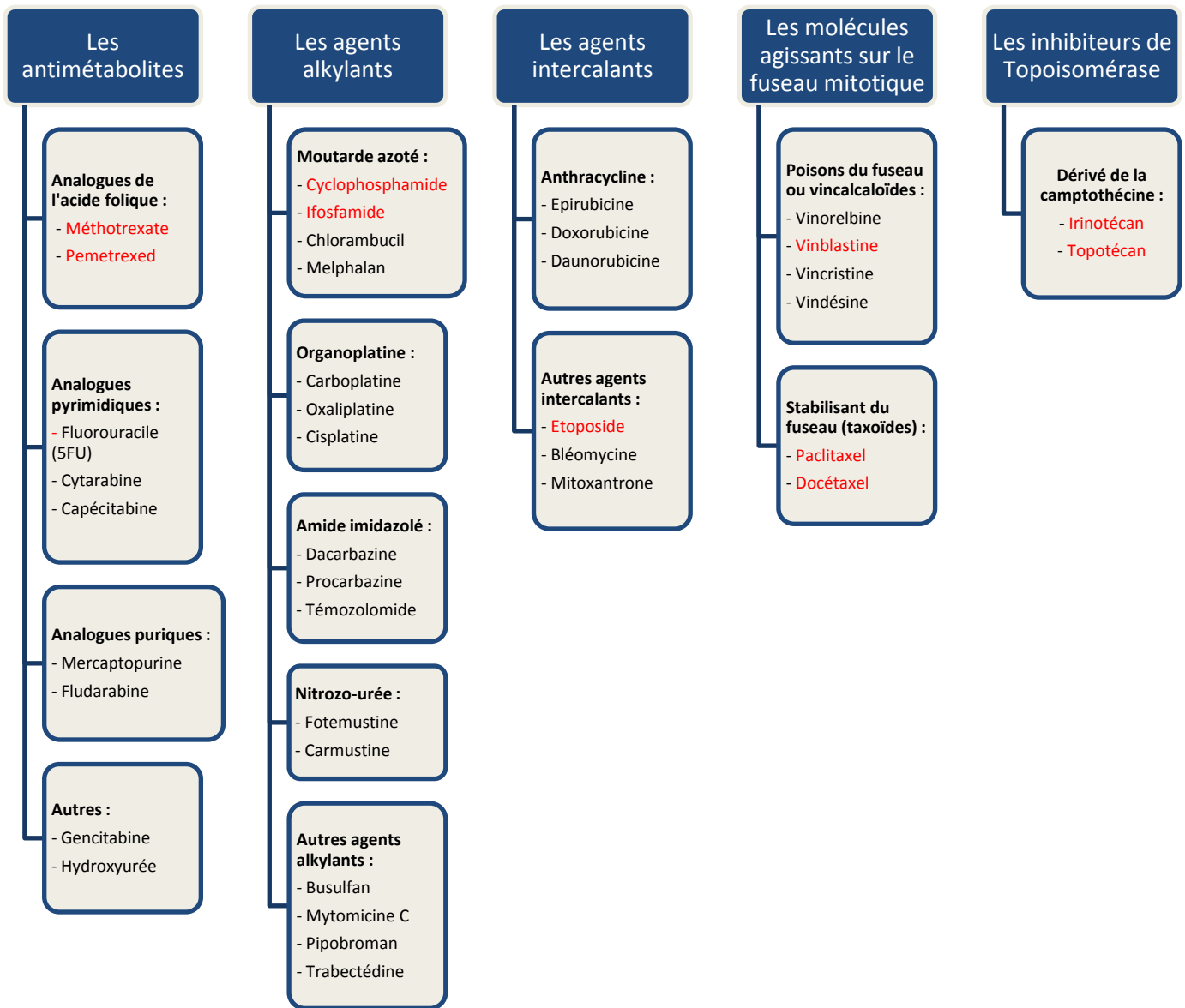


Figure 1 Classification des principales chimiothérapies par famille chimique (les molécules dosées au cours de l'étude sont en rouge)

1.2.3 Toxicité aigüe des chimiothérapies

Compte tenu des modes d'action des cytotoxiques classiques, visant de façon non spécifique n'importe quel type de cellule, contrairement aux « thérapies ciblées », des effets indésirables aigus et chroniques peuvent apparaître. On peut observer des effets toxiques chez les patients, principalement en cas de surdosage mais aussi à doses thérapeutiques. Les effets indésirables apparaissent même à doses infra-thérapeutiques voire microdoses, ce qui pose un problème pour les professionnels de santé travaillant avec des cytostatiques.

1.2.3.1 Effets secondaires non spécifiques

Les chimiothérapies sont des médicaments possédant une marge thérapeutique étroite et de nombreux effets secondaires. Les nombreux effets indésirables possibles des anticancéreux peuvent être classés en fonction de leur temporalité d'apparition (19).

- Effets indésirables d'apparition immédiate :
 - Effets indésirables digestifs : ils sont liés à la toxicité cellulaire des anticancéreux qui touche en premier lieu les cellules à renouvellement rapide, notamment les cellules pariétales digestives. Les patients peuvent présenter les effets indésirables suivants :
 - Mucites
 - Ulcérations digestives
 - Diarrhées (notamment avec le 5FU)
 - Constipation (principalement avec la Vincristine)
 - Anorexie
 - Nausées et vomissements (très marquées avec le Cisplatine)
 - Syndrome de Mallory-Weis
 - Déshydratation
 - Alcalose
 - Syndrome de lyse tumorale : ceci est un effet indésirable indirect lié à l'efficacité de la chimiothérapie et à l'importance de la masse tumorale avant chimiothérapie. Il est la conséquence d'un relargage massif des ions du milieu

intracellulaire dans le milieu extracellulaire dont le sang, suite à la mort des cellules tumorales. Ceci peut donc entraîner :

- Hyperuricémie
 - Hyperkaliémie
 - Hyperphosphorémie
 - Hypocalcémie
 - Insuffisance Rénale Aigüe (IRA) organique pouvant être associée à une anurie
 - Acidose lactique
- Effets indésirables d'apparition rapide :
 - Effets indésirables hématologiques et aplasie induite : les cellules hématopoiétiques sont très sensibles aux chimiothérapies. La régénération cellulaire étant atteinte les effets se manifestent en 8 jours. Ils sont constants et dose-dépendants et peuvent toucher toutes les lignées cellulaires. On retrouve donc :
 - Neutropénie pouvant aller jusqu'à l'agranulocytose
 - Anémie
 - Thrombopénie
 - Complications infectieuses et hémorragiques liées aux troubles hématologiques
- Effets indésirables d'apparition retardée :
 - Alopécie
 - Atteinte de la fonction reproductrice :
 - Stérilité chez l'homme (la fonction germinale étant plus sensible aux chimiothérapies chez l'homme que chez la femme)
 - Ménopause précoce chez la femme (la fonction hormonale étant plus sensible aux chimiothérapies chez la femme que chez l'homme)
 - Risque leucémogène et hémopathie secondaire. Le risque de développement de leucémie aigüe secondaire au traitement est de très mauvais pronostic.

Le risque leucémogène et le risque sur la fonction reproductrice peuvent aussi être liés à une exposition chronique aux chimiothérapies (20).

1.2.3.2 Effets secondaires spécifiques de chaque molécule

Les effets secondaires potentiels sont très nombreux. Voici les principaux effets indésirables des différentes molécules citées ci-dessous :

- Méthotrexate : toxicité hépatique, digestive (diarrhées), rénale et pulmonaire ;
- Fluoro-uracile : toxicité cardiaque, spasme coronaire, syndrome pied-main (desquamation), mucite, diarrhées ;
- Cyclophosphamide : toxicité vésicale (cystite hémorragique, cancer de la vessie) ;
- Cisplatine : toxicité rénale (IRC), auditive, neuropathies périphériques, nausées et vomissements
- Anthracyclines : toxicité cardiaque dose dépendante et cumulative (insuffisance cardiaque, troubles du rythme)
- Bléomycine : toxicité pulmonaire (fibrose pulmonaire, pneumopathie interstitielle)
- Vincristine : toxicité digestive (constipation par paralysie intestinale), neuropathies périphériques, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ;
- Taxanes: choc anaphylactique, neuropathies périphériques.

1.2.3.3 Pouvoir cancérigène des cytotoxiques selon le CIRC

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) est une agence de l'OMS, basée à Lyon. Elle examine notamment la cancérogénicité éventuelle des produits chimiques, de mélanges complexes de substances, d'expositions professionnelles, d'agents physiques et biologiques et de facteurs comportementaux. Elle établit une classification de ces agents en 4 groupes en fonction de leur potentiel cancérigène (ou cancérogène, les 2 dénominations existent et sont équivalentes).

Le groupe 1 correspond aux substances ayant des indications de cancérogénicité suffisantes pour être considérées comme cancérogènes avérées. Une relation positive a été établie entre l'exposition et la survenue de cancers, dans le cadre d'études où les effets du hasard, de biais et de facteurs de confusion ont pu être exclus avec suffisamment de certitude (21).

Le groupe 2A contient les agents dit « cancérogène probable ». Cela signifie que les preuves sont limitées chez l'homme, mais suffisantes chez l'animal de laboratoire ainsi il y a une forte présomption que la cancérogenèse soit induite par un mécanisme qui fonctionne également chez l'homme.

Le groupe 2B regroupe les agents cancérogènes possibles. Ici, les informations sont limitées chez l'homme et insuffisantes chez l'animal. Le classement de substance dans cette catégorie peut s'apparenter au principe de précaution (22).

Certaines chimiothérapies sont connues, de par leur mécanisme d'action ainsi que cliniquement, pour être cancérogènes. Nous retrouvons donc dans la liste du CIRC les cytotoxiques suivants :

Tableau 1 - Classification des chimiothérapies en fonction de leur pouvoir cancérogène (23,24)

Groupe 1 : Cancérogène avéré	Groupe 2a : Probablement cancérogène	Groupe 2b : Possiblement cancérogène
Trioxide d'arsenic	Azacitidine	Amsacrine
Azathioprine	Carmustine	Bléomycine
Busulfan	Cisplatine	Dacarbazine
Chlorambucil	Doxorubicine	Daunorubicine
Cyclophosphamide	Lomustine	Mitomycine
Etoposide		Mitoxantrone
Melphalan		Streptozocine
Tamoxifène		
Thiotépa		
Association MOPP ¹		
Association ECB ²		

¹MOPP = Moutarde à l'azote, Vincristine, Procarbazine et Prednisolone

²ECB = Etoposide, Cisplatine et Bléomycine

Les soignants sont amenés à manipuler couramment des cancérogènes avérés avec notamment l'étoposide et le cyclophosphamide qui sont des molécules très fréquemment utilisées dans de nombreuses chimiothérapies cytotoxiques. De plus le cyclophosphamide

est manipulé par les professionnels de santé à des concentrations élevées, de l'ordre de 10 à 20mg/ml, augmentant le risque d'expositions éventuelles.

1.2.4 Risques liés à l'exposition professionnelle chronique à de faible dose de cytotoxique

1.2.4.1 Toxicité biologique liée à l'exposition professionnelle aux chimiothérapies

Compte tenu de la capacité de la plupart des chimiothérapies à se lier activement à l'ADN, induisant ainsi des effets génotoxiques, il est d'une importance cruciale d'évaluer le degré de dommages génotoxiques engendrés, d'autant plus que l'exposition chronique à de faibles doses ne s'accompagne pas forcément de signes cliniques immédiats (25).

De nombreuses études ont montré que l'exposition professionnelle à de faibles doses de cytotoxique (dose non létale) avait des conséquences sur les chromosomes du personnel de santé, notamment sur du personnel non protégé (26). Ainsi Dengh *et al.* montrent une augmentation significative du taux de micronucleus et du taux de cellules micronucléées chez les travailleurs ayant une exposition professionnelle au méthotrexate, objectivant une atteinte chromosomique liée à l'exposition professionnelle (27). Pareillement, Mahmoodi *et al.* montrent une augmentation significative de la fréquence des aberrations chromosomiques (rupture de chromosome, rupture de chromatide) chez le personnel soignant manipulant des cytotoxiques en Iran (28). En 2007, Testa *et al.* décrivent une augmentation très significative du nombre d'aberration chromosomique dans le groupe d'infirmières exposées aux chimiothérapies. De plus, des dégâts chromosomiques tels que des délétions chromosomiques ou des chromosomes dicentriques sont retrouvés alors que ces atteintes sont normalement associées à une exposition aux radiations.(29)

Les chromosomes atteints par ces aberrations sont typiquement les chromosomes 5, 7 et 11. En effet, McDiarmid expose des anomalies touchant ces chromosomes comme étant des « signatures » de l'exposition aux anticancéreux (30,31). En 2010, les résultats d'une étude menée sur 63 travailleurs (pharmacies hospitalières et infirmières) exposés aux chimiothérapies contre 46 travailleurs non exposés a décrit un excès d'anomalies structurelles (0,18 vs 0,02; $p = 0,04$) et totales (0,29 vs 0,04; $p = 0,01$) du chromosome 5 dans le groupe à exposition élevée par rapport aux non exposés. Ceci prouve, selon l'auteur, une

exposition professionnelle à des médicaments génotoxiques en oncologie malgré l'utilisation de pratiques de sécurité actuelles (31).

En 2017, Gajski montre que le mélange de 5FU, paclitaxel et cyclophosphamide a une activité génotoxique et cytotoxique in-vitro à des concentrations relevant de d'exposition professionnelle et même à de plus faibles concentrations (32).

1.2.4.2 Toxicité clinique liée à l'exposition professionnelle aux chimiothérapies

La problématique de la toxicité de l'exposition professionnelle aux chimiothérapies est connue depuis les années 70 après les travaux de Falck *et al.* en 1979 (33).

La toxicité clinique est mise en évidence en 1983 par Sotaniemi *et al.* qui observent des dommages hépatiques sur 3 infirmières manipulant des chimiothérapies. Ces dernières présentaient des symptômes neurologiques associés à une fibrose hépatique avec stéatose non causée par une hépatite virale. Les symptômes ont régressé suite à l'arrêt de l'exposition (34). En 1988, McDiarmid *et Egan* rapportent 2 cas d'intoxications aiguës suite à la manipulation de cytotoxique. Le premier est le cas d'un interne préparant de la vincristine sous une hotte à flux laminaire horizontale et qui a présenté une dyspnée et des œdèmes péri-orbitaux. Le second est un cas de douleur abdominale, de vomissements et de diarrhée explosive suite à une exposition massive cutanée à la carmustine (35).

Concernant les effets indésirables aigus, Valanis *et al.* ont identifié une association entre le degré de contact cutané avec un médicament cytotoxique ou l'exposition et la présence de symptômes aigus signalés par le personnel infirmier grâce à des questionnaires (36,37). Les toxicités aiguës les plus fréquemment rapportées étaient : nausées, vomissements, maux de tête, vertiges, perte de cheveux et atteintes hépatiques. Ces symptômes aigus étaient positivement corrélés avec le nombre de doses manipulées et l'utilisation d'équipement de protection. Des lésions hépatocellulaires ont été notées chez des infirmières employées dans une unité d'oncologie.

En 2010, une étude de cohorte prospective sur 56 213 infirmières de Colombie-Britannique a été menée pour déterminer les liens entre l'exposition professionnelle potentielle aux antinéoplasiques et l'incidence du cancer et les issues défavorables de la grossesse. L'étude

conclue que l'exposition aux chimiothérapies n'est pas corrélée à un risque excessif de leucémie, ni de mortalité périnatale ou d'anomalies congénitales dans leur progéniture (à l'exception des anomalies congénitales de l'œil, sur la base de seulement trois cas). Cependant, un sur-risque élevé de cancer du sein et du rectum a été observé (20).

Cependant, Skov *et al.* retrouvent un risque relatif accru significatif de leucémie chez les infirmières en oncologie qui ont manipulé des agents de chimiothérapie 10,65 (IC 95% = 1,29-38,5) par rapport aux infirmières non exposées, mais ceci peut être dû à un effet statistique lié à la petite taille de l'échantillon (38).

1.2.4.3 Reprotoxicité de l'exposition aux chimiothérapies

La reprotoxicité des agents anticancéreux sur le personnel soignant est largement documentée que ce soit en termes d'avortement spontané, d'infertilité ou de malformation (39). Ainsi Lawson montre que le taux d'avortement spontané rapporté par des infirmières exposées aux chimiothérapies est 2 fois supérieur à la population normale. Ce facteur s'accroît à 3,5 chez les femmes primipares (40).

Une étude cas-témoins menée par Valanis *et al.* en 1997 sur 4659 sujets montre une augmentation de l'infertilité déclarée chez les infirmières travaillant en contact avec les agents antinéoplasiques avec un OR de 1,5 (CI = 1,1 à 2,0). Cette augmentation de l'infertilité n'est en revanche pas significative chez les hommes (41).

Tableau 2 - Occurrence des effets indésirables liés à la reproduction dans une population exposée professionnellement aux chimiothérapies par rapport à une population non exposée

Effet indésirable	Occurrence dans la population exposée par rapport à la population non exposée
Infertilité (40)	OR = 1,5 (1,1 – 2,0)
Avortements spontanés (42)	OR = 2,3 (1,20 – 4,39)
Naissance prématurée	OR = 5,56
Troubles de l'apprentissage dans la descendance	OR = 2,56

1.3 L'exposition professionnelle aux cytotoxiques

1.3.1 Evolution de la prise en charge hospitalière du cancer

Depuis l'introduction des premières moutardes à l'azote et du méthotrexate utilisés comme chimiothérapies antiprolifératives dans les années 1940, le nombre de molécules anticancéreuses n'a cessé d'augmenter en 70 ans de recherche et de traitements. Aujourd'hui environ 200 molécules sont utilisées dans le traitement des cancers dont la pluparts sont considérées comme mutagènes et/ou cancérigènes par le CIRC pour l'homme.

En parallèle du développement de l'usage des chimiothérapies, le nombre de nouveaux cas de cancers en France a augmenté de 109 % entre 1980 (170 000 cas estimés) et 2012 (355 000 cas estimés)(43). Ceci a conduit à un regroupement des patients dans des services spécialisés, exclusivement dédiés à la chimiothérapie, afin d'améliorer la qualité des soins administrés aux patients. En effet, ceci a permis une concentration des professionnels de santé de différentes spécialités autour du patient et de la problématique du cancer facilitant ainsi :

- la mise en place de parcours de soins personnalisés centrés autour du patient grâce à une accessibilité accrue aux différents spécialistes médicaux et paramédicaux
- la tenue de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) réunissant les spécialistes de différents domaines autour du dossier du patient.
- l'amélioration des compétences en cancérologie des différents professionnels de santé par la spécialisation (pharmacien, chirurgien, psychologues, infirmière) voir l'ultra spécialisation en ce qui concerne les oncologues.
- l'amélioration de la qualité des préparations des chimiothérapies et leur sécurisation par la création des Unités de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques (URCC) dans les pharmacies des établissements de santé.

Si la balance bénéfice risque des chimiothérapies est favorable pour les patients, il n'en va pas de même pour le personnel soignant qui est exposé à ces produits en les manipulant (33). Cette problématique est d'autant plus importante que la spécialisation des services en cancérologie fait que le personnel y travaillant comme les infirmières et les préparateurs

sont constamment en contact avec des chimiothérapies, alors qu'ils ne l'étaient qu'occasionnellement auparavant.

1.3.2 Naissance des Unités de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques (URCC)

Historiquement, les chimiothérapies étaient préparées directement dans les services de soins par les infirmières avec une protection personnelle minimale à titre de gants, surblouses et masques, quand les recommandations étaient suivies, ce qui n'est pas toujours le cas.(44)

Afin d'assurer une meilleure qualité des préparations, que ce soit au niveau de la gestion de l'asepsie, de la stabilité des médicaments et des erreurs médicamenteuses, ainsi qu'une meilleure protection du personnel manipulant les chimiothérapies, il s'est effectué une centralisation de la fabrication des chimiothérapies dans des structures appelées Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques (URCC). La reconstitution est réalisée sous la responsabilité du pharmacien selon des référentiels de bonnes pratiques. Cette centralisation a facilité l'investissement dans des systèmes de protection du personnel plus lourd (et donc plus coûteux) comme les hottes à flux laminaire jusqu'aux isolateurs, que les faibles volumes de cytotoxiques auparavant préparés ne justifiaient pas forcément. C'est le plan cancer 1 (2003-2007), le Contrat de Bon Usage de Médicaments(45,46) et la circulaire du 22 février 2005(47) concernant l'organisation des soins en cancérologie qui ont imposé cette centralisation. Cette dernière précise qu'« *en sus de la conformité aux référentiels de Bonnes Pratiques Cliniques, la préparation et la reconstitution des cytotoxiques doivent être réalisées dans une unité spécifique avec isolateur ou hotte à flux laminaire sous la responsabilité d'un pharmacien* ».

Aujourd'hui c'est essentiellement les hôpitaux de jour (HDJ) qui administrent les chimiothérapies injectables en France. En 2016, 2 538 329 séances et 258 432 séjours de chimiothérapie ont été réalisés dans les établissements de courts séjours (48).

Cependant, cette spécialisation a aussi eu pour effet d'augmenter significativement le risque d'exposition des professionnels de ces unités spécialisées, l'essentiel de l'activité consistant

à manipuler des chimiothérapies. En effet, une mauvaise maîtrise du circuit du médicament quant à la contamination aux cytotoxiques aurait pour conséquence une exposition très fréquente du personnel.

La majorité des études traitant de l'exposition aux cytotoxiques ne décrivent malheureusement pas les environnements techniques et les volumes manipulés par les personnels hospitaliers ce qui rend les données souvent difficiles à extrapoler pour juger de l'efficacité du matériel de protection. La date de réalisation de l'étude peut-être un indicateur du niveau de protection du personnel.

Sabatini *et al.* ont mené trois campagnes de surveillance biologique auprès d'infirmières en oncologie et de techniciens en pharmacie en 2001, 2005 et 2010. Ils ont montré que la positivité aux cytotoxiques des échantillons d'urine a été réduite de 36% en 2001 à 0% en 2010. Ils attribuent ces résultats à la centralisation de la fabrication des chimiothérapies, ainsi qu'à la formation et à l'éducation des travailleurs(49).

L'exposition des personnels en oncologie a donc considérablement diminué grâce aux URCC. Néanmoins, la contamination de surface est toujours présente et des mesures de sécurité doivent être encore améliorées afin d'atteindre les niveaux de contamination les plus bas raisonnablement possibles.(49)

1.3.3 Cadre juridique concernant l'exposition professionnelle

Selon l'article R4412-3 du Code du Travail(50), modifié par le décret 2015-612 du 3 juin 2015(51), les molécules cytostatiques sont considérées comme des « *agents chimiques dangereux dont le danger est lié aux propriétés intrinsèques du produit chimique potentiellement responsable d'un effet nuisible* ». Au regard de ces considérations, du Décret n°2001-97 relatif aux molécules CMR (Cancérogènes, Mutagènes et toxiques pour la Reproduction (52) et du Décret n°2003-1254 relatif à la prévention du risque chimique(53), l'évaluation des risques sanitaires professionnels liés aux molécules anticancéreuses fait partie des obligations légales de l'employeur et nécessite une évaluation particulière des risques d'exposition.

Le cadre juridique et réglementaire engageant l'employeur en matière de santé et sécurité au travail est défini par le code pénal et le code du travail. Ce dernier fournit les prescriptions en matière d'hygiène, de sécurité et de prévention. La responsabilité engagée de toutes les personnes (physiques ou morales) qui ont joué un rôle, par leur action ou leur absence d'action, dans la survenue d'un accident sera recherchée sur la base du code pénal.

En 2002, le principe d'obligation de mise en œuvre de moyens quant à la protection du personnel est devenu une obligation de résultats en termes de santé et de sécurité des salariés (54). La cour de cassation a réaffirmé fin 2013 que l'obligation qui pèse sur l'employeur en matière de prévention des risques professionnels est une obligation de résultat : « l'employeur tenu d'une obligation de sécurité de résultat, doit en assurer l'effectivité » (55).

C'est le manquement à l'obligation de sécurité de résultat qui caractérise la « faute inexcusable », au sens de l'article L452-1 du code de la sécurité sociale, lorsque l'employeur avait ou aurait dû avoir conscience du danger auquel était exposé le salarié, et qu'il n'a pas pris les mesures nécessaires pour l'en préserver

1.3.4 Indice de Contact aux Cytotoxiques (ICC)

L'ICC définit les mesures de protection spécifique devant être mises en place au travail en fonction de la fréquence de contact avec les cytotoxiques. Avec cet outil, le niveau de protection à adopter est défini indépendamment de la toxicité des cytotoxiques utilisés et de leur toxicité cumulative (54). Il est calculé de la façon suivante :

$$ICC = (nR + nA) / nH$$

nR : nombre de préparations réalisées par une même personne pendant une période déterminée

nA : nombre d'administrations réalisées par une même personne pendant la même période

nH : nombre d'heures de travail de la personne durant la période déterminée

Plus simplement, cela représente le nombre moyen de chimiothérapies fabriquées/manipulées par heure de travail et par personne. L'ICC classe le risque

d'exposition selon trois niveaux, auxquels correspondent des recommandations de protections pour une manipulation plus sûre des médicaments cytotoxiques dans les établissements de soin.

Tableau 3 - Mesure de protection à adopter en fonction du niveau d'exposition (56,57)

Niveau de risque	Valeur de L'ICC	Exposition	Protection à mettre en place
Niveau 1	ICC < 1	Exposition occasionnelle	Mesures de protection individuelle
Niveau 2	$1 \leq \text{ICC} < 3$	Manipulation régulière mais peu fréquente, exposition modérée	Mesures de protection individuelle et collective (poste de sécurité cytostatique)
Niveau 3	ICC > 3	Manipulation intensive de routine, exposition importante	Mesures de protection individuelle et collective (unité de préparation centralisée)

Quel que soit le niveau d'exposition, les femmes enceintes ou allaitantes doivent être exclues des phases de reconstitution, d'administration et d'élimination des médicaments cytotoxiques (58).

1.3.5 Les moyens de surveillance de l'exposition professionnelle aux chimiothérapies

L'exposition professionnelle des travailleurs peut être évaluée par différents types de surveillances présentées dans la figure suivante :

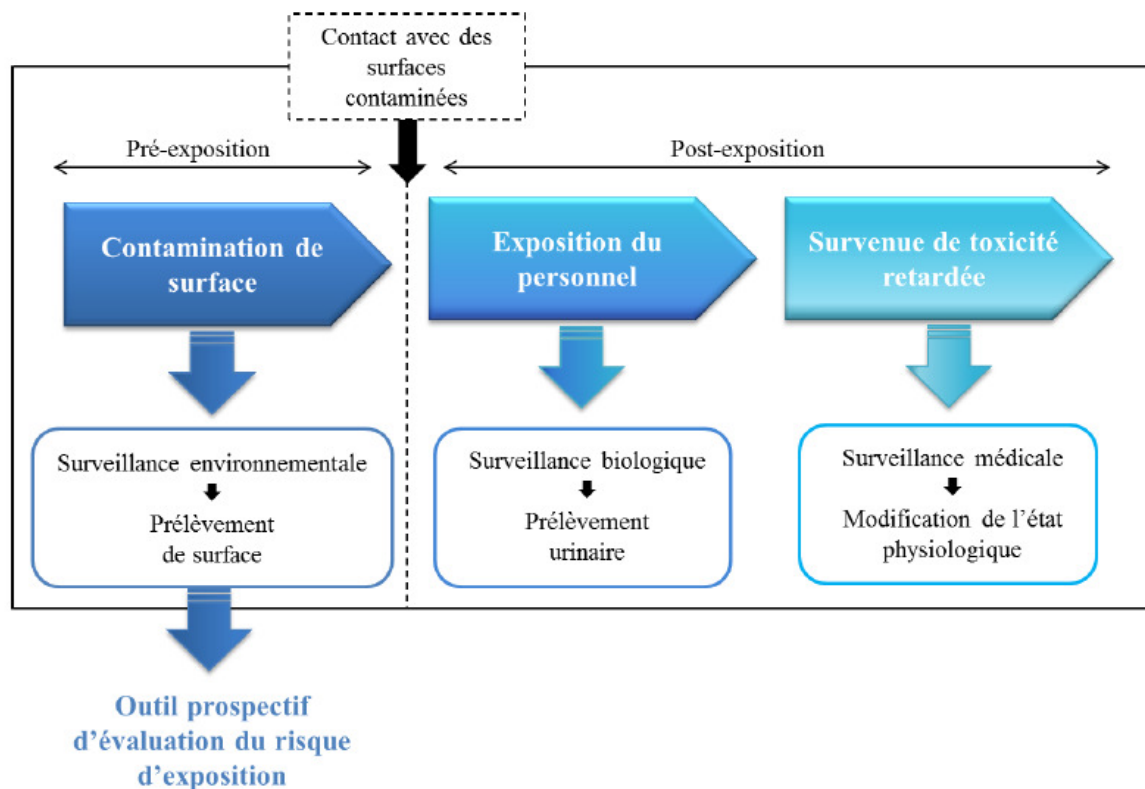


Figure 2 - Type de surveillance de l'exposition professionnelle des travailleurs (57)

Il y a une nécessité d'évaluer les expositions des cytotoxiques pour apprécier (59):

- Quelles sont les sources de contamination ?
- Quelles actions de prévention mettre en place ?
- Si les mesures de prévention sont suffisamment efficaces ?

1.3.5.1 Surveillance environnementale

Depuis quelques années, la surveillance environnementale, appelée aussi métrologie d'ambiance, s'est largement développée (60). Seule la surveillance environnementale permet d'évaluer le risque d'exposition de manière prospective pour permettre d'éviter l'exposition du personnel et la survenue d'événements indésirables (61). Elle permet surtout de valider les améliorations des processus visant à réduire la contamination du personnel dans des structures où le suivi biologique est inexploitable à cause de fréquence de contamination faible et de petits échantillons de personnel.

On distingue la métrologie des atmosphères et les prélèvements surfaciques. La première permet d'évaluer les risques de contamination par aérosol mais est rarement utilisée car l'absence de supports de prélèvement adaptés et les différences dans les méthodes de prélèvement donnent de grandes variations de résultats par conséquent, difficile à interpréter (59). Les prélèvements surfaciques visent à rechercher des traces d'anticancéreux sur les surfaces de travail et identifier les zones les plus contaminées. Les limites sont que les techniques de prélèvement ne sont pas totalement standardisées et surtout qu'il n'y a pas de valeur de référence (59). Malgré cela, le suivi de la contamination environnementale par échantillonnage régulier des surfaces de travail est le meilleur outil de surveillance en routine de l'exposition professionnelle car c'est une technique relativement facile à mettre en œuvre, même si les laboratoires réalisant les analyses sont peu nombreux et les dosages relativement coûteux (62).

Le 5-Fluorouracile (5-FU) constitue un bon marqueur de contamination environnementale du fait qu'il soit indiqué dans de nombreuses pathologies cancéreuses, que ses posologies soient élevées (jusqu'à plusieurs grammes par m²), et que sa concentration thérapeutique puisse atteindre 50 mg/ml. Ceci favorise une bonne probabilité de détection en cas de contamination de l'environnement de travail.

Le cyclophosphamide est aussi un indicateur couramment utilisé pour plusieurs raisons. Il est couramment manipulé et la solution reconstituée a une concentration élevée de 20mg/ml. De plus, c'est un produit sensible car c'est un cancérigène avéré, rendant son exposition particulièrement dangereuse et son suivi d'autant plus intéressant. Pour finir, contrairement au 5-FU, le produit commercial se présente sous forme de lyophilisat et nécessite donc une étape supplémentaire de reconstitution augmentant le risque de contamination des surfaces par aérosolisation de la poudre.

1.3.5.2 Surveillance biologique

La surveillance biologique, encore appelée biométrie, permet la mise en évidence d'une contamination effective du personnel. Deux types de surveillance biologique peuvent être mis en œuvre. Des méthodes indirectes visant à retrouver les effets biologiques d'une

exposition aux chimiothérapies, et des méthodes directes évaluant la quantité de cytotoxiques retrouvée dans les fluides biologiques du personnel.

Parmi les méthodes indirectes, on retrouve le test des échanges entre chromatides sœurs, le test des micronoyaux, l'analyse des mutations géniques sur le locus HGPRT ainsi que l'étude des aberrations chromosomiques (63,64). Les anomalies chromosomiques « de signature » sur les chromosomes 5, 7 et 11 objectivant biologiquement une exposition aux anticancéreux permettent un suivi biologique de l'exposition professionnelle du personnel soignant aux chimiothérapies (31).

Cependant ces tests de génotoxicité sont, à ce jour, peu spécifiques car ils peuvent être influencés par d'autres agents mutagènes comme le tabac et l'alcool. De plus, ils sont difficiles à utiliser en routine et difficiles à interpréter.

C'est pourquoi de nombreuses équipes ont préféré évaluer l'exposition des personnes par une méthode directe visant à rechercher des traces de molécules cytotoxiques ou de leurs métabolites dans les urines ou le sang du personnel (33,65).

Malgré la spécificité de ce test, le suivi biologique spécifique d'un cytotoxique n'apparaît pas totalement satisfaisant dans la mesure où les travailleurs sont exposés à un panel d'anticancéreux dont la relation entre la dose d'exposition et la toxicité est mal connue, surtout dans le cadre d'expositions multiples répétées, à de faibles doses et au long cours.(57)

1.3.5.3 Surveillance médicale

En France la surveillance post exposition n'est pas réalisée en routine en dehors d'analyses ponctuelles réalisées dans le cadre d'études cliniques ou en cas d'exposition aiguë (piqûre ou projections accidentelles). Une surveillance rigoureuse des professionnels de santé exposés à ces produits est recommandée.

Bien qu'ils permettent de mettre en évidence un état pathologique, ces examens tels qu'une formule sanguine, un bilan hépatique et un bilan rénal ne sont pas spécifiques. La

surveillance médicale apparaît toutefois nécessaire bien qu'un lien de causalité sera toujours difficile à établir entre la survenue d'un événement et une exposition professionnelle (57).

1.4 Efficience et limites des équipements de protection du personnel soignant

1.4.1 Les différentes voies d'exposition aux chimiothérapies

Il existe plusieurs voies de contamination pouvant concourir à l'exposition du personnel de santé :

- Contamination par inoculation accidentelle directe (piqûre)
- Contamination par voie aérienne
- Contamination par voie transcutanée
- Contamination par voie digestive

1.4.1.1 Contamination par inoculation accidentelle directe

Lors de la fabrication ou de l'administration des chimiothérapies, l'utilisation d'aiguille entraîne forcément un risque de piqûre accidentelle du personnel. Si cette voie d'exposition reste exceptionnelle, elle sera toujours associée à un incident majeur car elle est responsable de l'inoculation de quantité importante d'anticancéreux concentrés. En effet, en plus des risques liés à l'exposition à long terme, ce type d'incident présente également un risque de toxicité aiguë ou à court terme (57). Ce type d'incident doit être déclaré à la médecine du travail.

1.4.1.2 Contamination par voie aérienne

La manipulation de formes liquides et lyophilisées présente un risque d'aérosolisation des médicaments anticancéreux, potentiellement source de contamination par inhalation. Une étude menée par Sessink en 1994 a montré la présence de cyclophosphamide dans l'air au niveau des préparatoires et en a retrouvé dans les urines de 6 préparateurs dont 3 ne manipulaient pas directement les produits. Ceci montre qu'une contamination aérosol est possible pour les lyophilisats (66)

1.4.1.3 Contamination par voie transcutanée

La voie cutanée est la principale source de contamination biologique du personnel aux chimiothérapies (66–70).

La contamination cutanée n'est pas exclusivement liée à la manipulation directe des poches de chimiothérapies. Elle peut avoir lieu lors de la réalisation de tâches potentiellement exposées aux chimiothérapies comme le lavage des patients, l'enlèvement des draps des patients, la manipulation des poches d'urine des patients et même le nettoyage des toilettes des patients dans les services d'oncologie (71,72).

Selon l'étude de Hon et al. de 2014 ayant recueilli des échantillons directement sur les mains de personnel, la catégorie d'emploi ayant la plus grande proportion d'échantillons supérieurs à la limite de détection était celle des travailleurs qui n'étaient pas responsables de l'administration des chimiothérapie (oncologues, aides-soignants, diététiciens)(73)

1.4.1.4 Contamination par voie digestive

La présence de contaminations chimiques sur les surfaces de travail peut entraîner une contamination des mains du manipulateur par les résidus de molécules cytotoxiques ou de leurs produits de dégradation. Par contact entre les mains ou les gants contaminés et la bouche, une contamination par voie digestive ne peut pas être exclue (57,68).

1.4.2 Solutions pour la diminution de la contamination et la protection du personnel

De nombreuses solutions ont été mises en place pour protéger le personnel soignant de l'exposition aux chimiothérapies. Il peut s'agir d'améliorations technologiques comme l'introduction ou la généralisation de DM de protection, ou d'améliorations techniques ou méthodologiques dans le circuit des médicaments anticancéreux.

1.4.2.1 Protections individuelles

On entend par protection individuelle le port de gants, de blouse voire de sur-blouse, de masque et de lunettes. Ces protections ont pour principal objectif de diminuer la contamination par contact cutané.

Les gants constituent la première barrière à la contamination par voie cutanée et sont indispensables aux managements des chimiothérapies et doivent être systématiquement utilisés. En effet les mains, servant à manipuler, sont les parties du corps les plus à risque d'exposition. La contamination des gants est un bon critère intermédiaire d'évaluation de l'exposition du personnel.

1.4.2.2 Formation du personnel

Cependant, tout ceci n'est efficace qu'avec une formation adéquate du personnel soignant quant aux risques liés à l'exposition aux anticancéreux et à la manipulation des dispositifs.

De nombreuses enquêtes montrent le manque de formation et d'information dont dispose le personnel. En particulier, le travail de Kieffer *et al.* illustre globalement un défaut d'information et de formation des personnes manipulant des molécules cytotoxiques et ainsi, la vulnérabilité des professionnels paramédicaux vis-à-vis des contaminations (74). Favier *et al.* ont montré en 2001 qu'après une formation à la reconstitution des cytotoxiques, la contamination des gants des professionnels de santé manipulant des chimiothérapies avait diminué quantitativement d'un facteur 6,5. Cependant, la formation n'est pas suffisante pour supprimer toute contamination (75).

1.4.2.3 Isolateurs et hottes

Les risques d'exposition par voie aérienne ont largement diminué ces dernières années avec la mise en place d'enceintes de travail closes ou semi closes (isolateurs ou postes de sécurité microbiologiques de classe III) constituant une barrière physique entre le produit et le manipulateur.

Sugiura *et al.* décrivent une différence de contamination biologique entre une équipe sans isolateur et une autre avec isolateur. Contrairement à la première équipe, aucun prélèvement d'urine n'a été retrouvé positif dans la deuxième équipe avec isolateur (76).

Si les isolateurs empêchent la contamination aérosol directe, il ne réduisent pas la contamination à la surface des poches fabriquées et des gants des manipulateurs (77–79).

Les zones les plus contaminées à l'intérieur des isolateurs sont les bacs à reliquats et les claviers d'ordinateurs (80).

Cependant, comme le montre Taurin en 2017 avec un marqueur fluorescent (sulfate de quinine), il existe des astuces à mettre en place pour permettre une manipulation plus sécurisante(81). En effet, l'étude montre que 100% des gants, compresses, champs et des surfaces des flacons étaient contaminés après 3 préparations. Ceci a pu être réduit par une modification de la méthodologie de fabrication avec :

- Utilisation systématique d'une prise d'air lors de tout prélèvement/réinjection pour limiter les aérosols de cytotoxique. Ceci consiste à planter une seconde aiguille à travers le septum des flacons de chimiothérapie.
- Nettoyage des gants et changement de champs après 3 préparations.

Il existe 2 types d'isolateurs, les isolateurs à dépression et les isolateurs à surpression. Les premiers assurent par la pression négative à l'intérieur de l'enceinte une protection maximale des manipulateurs. Les seconds garantissent en principe une meilleure asepsie des préparations.

1.4.2.4 Système clos et connections sécurisées

Les dispositifs de transfert clos ou semi-clos sans aiguille permettent la sécurisation de la manipulation des chimiothérapies, principalement pendant l'étape de fabrication des poches. Ils ont largement contribué à diminuer le nombre de piqûres accidentelles, responsables d'inoculation majeure directe.

Les dispositifs de transfert clos ou semi-clos ont aussi contribué à diminuer la contamination environnementale liée au transfert des produits de flacons aux poches. En effet, si une contamination est toujours retrouvée par échantillonnage au niveau des gants, des champs, des seringues, des poches et des zones prédéfinies des isolateurs, l'adoption des systèmes clos a diminué la fréquence des échantillons contaminés ainsi que la quantité de chimiothérapie retrouvée dans ceux-ci (61,78,82–85).

De nombreux fabricants proposent leur système. Nous pouvons citer par exemple, les systèmes Tevadaptor[®], Phaseal[®], Onguard[®], Spiros[®], Texium[®] et SEVA[®]. Une étude américaine de 2017 a comparé des systèmes de transfert clos Phaseal[®], Onguard[®], Spiros[®], Texium[®] et SEVA[®] quant à leur efficacité de protection et leur facilité de manipulation. Les DM ont été testés dans le respect scrupuleux de leur mode d'emploi. Un produit fluorescent dans l'ultra violet a été manipulé avec les différents DM et la contamination a été détectée avec une caméra UV HD et mesurée avec le nombre de pixel fluorescent. Sur les 5 testés, seul le SEVA n'a pas montré de contamination des gants. Ceci illustre le fait que même avec des systèmes clos il y a encore une contamination de surface possible.(86)

De même en 2016, Simon et al. ont comparé les taux de contamination environnementale entre un isolateur muni de système de préparation classique et un autre muni du système de transfert clos Phaseal[®]. La contamination globale était plus faible dans l'isolateur «Phaseal» que dans l'isolateur «Standard» (12,24% contre 26,39%, $p < 0,0001$). Cependant, le système était inefficace sur certains médicaments comme la gemcitabine (49,3% contre 43,4%, NS) (87). Cette étude, d'un niveau de preuve supérieur à la majorité des études sur ce sujet, montre l'utilité d'une évaluation en conditions réelles des allégations avancées par les fabricants, rarement validées de manière scientifiquement acceptable.

1.4.2.5 Nettoyage des flacons de chimiothérapie

Les professionnels peuvent être exposés avant même la phase de reconstitution du cytotoxique. Ceci, par la présence de cytotatique sur la surface des flacons fournis par l'industrie pharmaceutique. Une étude suédoise de 2002 retrouve la présence de traces de Cisplatine retrouvées à l'extérieur de flacon de Cisplatine encore emballé. De la même façon une étude plus conséquente menée par le Favier en 2003 sur 793 flacons d'anticancéreux (5FU, ifosfamide, docétaxel, étoposide, cyclophosphamide, doxorubine) de fournisseurs différents montre que tous les flacons sont contaminés en surface (88). Les quantités retrouvées varient de 0,5 ng à 2,4 µg.

Une étude suisse de 2014 (133 flacons testés, 25% contaminés en surface et 38% des septums contaminés) conclu que les industriels doivent améliorer leurs procédures de fabrication pour fournir des flacons non contaminés (89)(90). Certains ont depuis introduit

des processus de nettoyage de la surface des flacons en bout de chaîne de production afin de diminuer cette contamination. Dans les appels d'offre des PUI concernant les cytotoxiques, les laboratoires doivent maintenant fournir un certificat de décontamination.

Il est encore souvent recommandé, au sein des URCC, de nettoyer systématiquement l'extérieur de chaque flacon, soit par une procédure de trempage des flacons, soit par utilisation d'une lingette nettoyante pour réduire cette contamination.

1.4.2.6 Suremballage des poches de chimiothérapie

Malgré l'utilisation de nouveaux systèmes de protection plus performants comme les systèmes de transfert clos censés supprimer toute diffusion externe de chimiothérapie, l'intérieur des isolateurs et l'extérieur des poches est toujours contaminé (91).

C'est pourquoi l'utilisation d'un suremballage permet de limiter le contact du personnel avec une éventuelle surface de poche contaminée, pendant le transport notamment.

1.4.2.7 Purge des perfuseurs

Pour les infirmières travaillant en dehors des isolateurs, certaines étapes de manipulation des poches de chimiothérapie sont plus à risque que d'autres. En effet, lors du branchement de la poche, si la tubulure est amorcée avec la préparation de cytotoxique ou si les poches sont livrées sans perfuseurs, la purge de la ligne avec le médicament étant à la charge des IDE, celles-ci peuvent être exposées. Dans une étude prospective multicentrique portant sur l'analyse de deux méthodes (purge, sans purge), Gilles et al. ont montré que le groupe n'utilisant pas la technique de la purge du perfuseur avait des taux de gants contaminés supérieurs d'un facteur 1,9 (34,9% vs 65,6%). La quantité moyenne de 5-FU retrouvée sur les gants était quant à elle 8 fois supérieure dans le groupe sans purge (92). En 2014, Rioufol et al. ont montré de la même manière une contamination de 30,5% des gants des infirmières juste après le branchement d'une tubulure non purgée (93). La purge des tubulures avec du solvant neutre permet donc de limiter les risques d'exposition lors du branchement de la perfusion mais ne supprime pas la problématique du débranchement des poches, où les tubulures sont de fait remplies de cytotoxique.

Aujourd'hui, la plupart des cures sont administrées par les IDE avec des poches munies de perfuseurs purgés au solvant neutre, les poches étant branchées sur la voie veineuse du patient puis débranchées les unes à la suite des autres.

Une étude montrant l'importance de la formation du personnel aux règles de bonne manipulation pour faire diminuer l'exposition professionnelle a montré que si la contamination des gants des infirmières avait disparu lors des branchements suite à de nouvelles formations, la contamination liée au débranchement n'avait pas pu être supprimée mais juste diminuée (94).

1.4.2.8 Dispositifs d'administration sécurisée

1.4.2.8.1 Principes généraux

Aujourd'hui, des dispositifs sont proposés afin de sécuriser l'administration des cytotoxiques : l'arbre de perfusion et l'adaptateur Cairdrops®. Ils ont en commun cette caractéristique de ne nécessiter qu'une seule ligne de perfusion. Entre chaque administration, pour éviter que différents cytotoxiques soient en contact l'un avec l'autre, il faut effectuer un rinçage de la ligne de perfusion avec du solvant neutre. Ceci a pour conséquence de supprimer la perte de produit par rapport aux dispositifs actuellement utilisés, où le volume mort du perfuseur est perdu. Ainsi la totalité du médicament est administrée. Cependant, nous ne savons pas si ceci représente un réel avantage clinique pour le patient. En effet, cela dépend du type de dispositifs qui étaient utilisés dans les essais cliniques lors de l'estimation de l'efficacité des molécules cytotoxiques. Dans un deuxième temps, la purge du cytotoxique restant dans la tubulure ne peut pas s'effectuer à une vitesse supérieure à la vitesse maximale de perfusion du dit cytotoxique. Ceci peut représenter un temps important et allonger les durées de perfusion des cures de chimiothérapies.

1.4.2.8.2 Arbre de perfusion

Les arbres sécurisent la phase d'administration en supprimant la déconnexion des poches après administration, phase la plus à risque de contamination en théorie.

Les arbres de perfusion sont des systèmes de tubulures courtes avec à l'une des extrémités, un perforateur de poche, et à l'autre un adaptateur universel pour tout type de perfuseur.

Entre les deux sont implantées 1, 2, 3, 4 ou 6 valves femelles anti-retour. Ce dispositif permet le branchement de la poche de rinçage au niveau du percuteur en amont des valves anti-retour permettant le rinçage entre chaque chimiothérapie. Les différentes poches de chimiothérapie avec leur extension simple sont branchées les unes à la suite des autres sur les différentes valves (figure 3). Certains modèles ne permettent pas la déconnexion des poches une fois branchées, gage supplémentaire de sécurité.

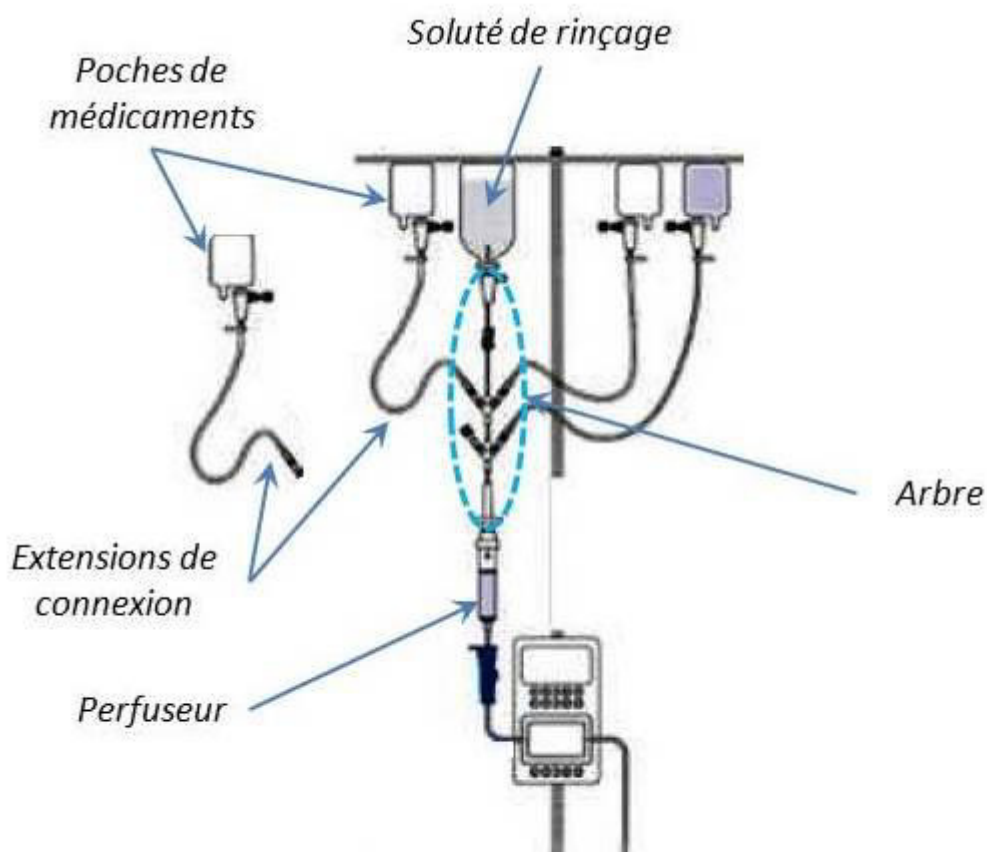


Figure 3 - Schéma d'un arbre à perfusion

1.4.2.8.3 Adaptateur Cairdrops® avec valve bidirectionnelle sécurisée

Ce système est sensé sécuriser l'administration des chimiothérapies grâce à une valve bidirectionnelle empêchant la solution de cytotoxique de s'écouler. Ce système ne supprime pas la phase déconnexion des poches après perfusion.

L'adaptateur Cairdrops® est un nouveau dispositif. Il est constitué d'une extrémité permettant de fixer la ligne de perfusion en y enfonçant le percuteur. Sur l'autre extrémité, un embout Luer male avec valve bidirectionnelle permet de connecter et déconnecter les poches à perfuser ou la poche de rinçage de la tubulure. En effet, les poches de solvant neutre dans lesquelles sont fabriquées les chimiothérapies sont munies de valve bidirectionnelle que les infirmières peuvent utiliser pour l'administration.



Figure 4 - Photo du système Cairdrops®

Cependant, il ne s'agit là que de concept technique et aucune étude scientifique n'a démontré la réalité de la performance annoncée.

1.4.3 Contamination environnementale et biologique avec les systèmes actuels

Malgré l'amélioration des équipements toutes les étapes du circuit du médicament restent concernées par la contamination environnementale comme le montre une étude menée en 2013 par Hon *et al.* dans des hôpitaux canadiens disposant pourtant tous d'isolateurs pour la

préparation de leur chimiothérapie. L'étape la plus à risque est la fabrication, avec 61% des échantillons prélevés présentant des taux détectables de cyclophosphamide. Ce pourcentage était de 28% pour les échantillons au niveau des sites d'administration. Il faut noter cependant qu'aucun des hôpitaux n'utilisait de système de transfert clos (95).

De plus, la contamination de l'environnement de travail entraîne un risque de contamination effective du personnel, qui a été mise en évidence par plusieurs études. Ainsi dans une étude allemande de 2003 portant sur 14 hôpitaux et 100 travailleurs, 40% des prélèvements urinaires étaient positifs malgré les mesures de protection et la présence d'URCC dans ces hôpitaux (96). Plus récemment, Poupeau et al. ont fait une revue de la littérature scientifique de 24 articles parus entre 2010 et 2015 concernant la surveillance urinaire de professionnels de la santé exposés aux antinéoplasiques dans le cadre de leur travail. Au total, les études portaient sur 52 établissements de santé provenant de sept pays et regroupaient 826 travailleurs exposés. La proportion de travailleurs ayant présenté au moins 1 prélèvement d'urine positif au cours de l'étude était de 21%. 10 études cependant ne retrouvaient de cytotoxique dans aucun des prélèvements (65).

En absence d'études toxicologiques établissant un lien entre le niveau d'exposition, environnementale ou biologique, et l'impact clinique, il n'y a pas de seuil jugé acceptable pour le niveau d'exposition. Définir des valeurs de référence pour la population professionnellement exposée est dotant plus compliqué que les méthodes analytiques sont en constante évolution. De plus les professionnels sont exposés à des cocktails de cytotoxiques à l'impact sur la santé encore plus difficilement mesurable(59). Le gold standard quant à la protection du personnel, reste donc l'exposition minimale possible (62,97).

1.5 L'évaluation des Dispositifs Médicaux

1.5.1 Qu'est-ce qu'un dispositif médical ?

La définition du dispositif médical est donnée par la directive 93/42/CEE de l'Union Européenne.

« Est considéré comme dispositif médical : tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostique et/ou thérapeutique, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci. Le dispositif médical est destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins de :

- *diagnostic, prévention, contrôle, traitement ou d'atténuation d'une maladie,*
- *diagnostic, contrôle, traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,*
- *d'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,*
- *maîtrise de la conception,*

et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens »(98,99)

Le domaine des dispositifs médicaux est donc extrêmement vaste et hétérogène. Il fait appel à des technologies et des compétences très variées (métallurgie, plasturgie, textiles, informatique, optique, ingénieries...) dans un tissu industriel allant de la start up jusqu'à la multinationale en passant par une multitude de petites et moyennes entreprises.

1.5.2 Classification des DM

Les dispositifs médicaux sont classés en fonction de la finalité de leur utilisation et non en fonction de leur nature. Il existe de nombreuses règles de classification permettant de déterminer la classe des dispositifs :

- la durée d'utilisation ou plus précisément la durée pendant laquelle le dispositif est en contact en continu avec le patient
- l'invasivité : le dispositif est-il invasif ou non, et s'il l'est, quel est le degré d'invasion ? (pénétration par un orifice du corps ou par implantation chirurgicale)
- la possibilité ou non de réutilisation

- la visée thérapeutique ou diagnostique
- la dépendance d'une source d'énergie autre qu'humaine,
- la partie du corps qui entre en contact avec le DM : système circulatoire central, système nerveux central...
- le caractère chirurgical ou non du DM

Les DM définis par l'article R-5211-1 du code de la santé publique (100), en dehors des DM de Diagnostic In Vitro (DMDIV) et des DM Actif Implantable, sont répartis en 4 catégories en fonction du niveau de dangerosité potentielle associé :

1.5.2.1 DM de Classe I

Cette classe est celle des DM présentant un risque potentiel faible. Tous les dispositifs non invasifs font partie de la classe I. Elle comprend de plus les instruments chirurgicaux réutilisables, dispositifs médicaux invasifs à usage temporaire.

On retrouve dans cette famille les lève-personnes, les seringues (en dehors des aiguilles), les scalpels, les électrodes pour ECG et les gants d'examen.

1.5.2.2 DM de Classe IIa

Cette classe est faite pour les DM présentant un risque potentiel modéré. C'est la classe des DM invasifs destinés à un usage temporaire, des DM non invasifs destinés à l'administration de médicament ou des DM de classe I stérile et/ou avec fonction de mesurage.

On y retrouve donc : les cathéters courts pour VVP, les fils chirurgicaux résorbables, les tubes utilisés en anesthésie, les tubes de trachéotomie, les aiguilles pour seringue, les drains, les pansements hémostatiques, mais aussi : les tensiomètres, les thermomètres, les lentilles de contact, les prothèses dentaires,...

Les DM en question dans cette étude sont des tubulures, des poches pour perfusion, des arbres de perfusion et des connecteurs Cairdrops® avec valve anti-retour, ce sont donc tous des DM de classe IIa.

1.5.2.3 Classe IIb

Les DM de la classe IIb présentent un risque potentiel élevé. Il s'agit des DM implantables à long terme (c'est-à-dire plus de 30 jours).

Les endoprothèses œsophagiennes, les ventilateurs pulmonaires, les hémodialyseurs, les implants d'ostéosynthèse, et les ciments osseux par exemple, font donc parti de cette classe.

1.5.2.4 Classe III

Cette classe est réservée aux DM représentant un risque potentiel critique, aux DM implantables à long terme en contact avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central ainsi qu'aux DM fabriqués à partir de tissus d'origine animale ou associés à des médicaments.

Se retrouvent ici les valves cardiaques mécaniques ou biologiques, les stents, les cathéters cardiovasculaires mais aussi les dispositifs médicaux implantables résorbables, les implants mammaires, les prothèses de hanche et les prothèses de genoux, les cathéters veineux centraux.

1.5.3 Contexte juridique actuel.

Aujourd'hui un dispositif médical, pour être mis sur le marché européen, doit démontrer sa conformité aux exigences essentielles de la directive européenne 93/42/CEE du 14 juin 1993(99) pour les dispositifs médicaux et de la directive 90/385/CEE du 20 juin 1990 (101) pour les dispositifs médicaux implantables actifs.

Afin d'aider les fabricants de DM et les autorités compétentes des états membres dans l'application de la réglementation européenne les guides MEDDEV ont été rédigés par l'unité « Technologies de la santé et cosmétiques » de la Commission Européenne. Ces guides sont donc des lignes directrices concernant les questions d'application des directives européennes sur les dispositifs médicaux mais n'ont pas de valeur légale. En effet, seule la Cour européenne de justice peut donner une interprétation officielle des directives. Cependant ils restent une source d'information importante.(102)

La réglementation concernant les DM est actuellement en évolution. En effet, un nouveau règlement européen, le 2017/745, est entré en vigueur le 26 mai 2017 mais ne sera d'application obligatoire que le 26 mai 2020. Jusqu'à cette date, où les directives 93/42/CEE et 90/385/CEE seront abrogées, les directives actuelles continuent de s'appliquer (103).

Le système de catégorisation des DM évolue avec la nouvelle réglementation et certains DM peuvent changer de catégorie. En effet, il y a 80 critères de catégorisation dans la réglementation 2017/745 pour 56 actuellement (annexe IX de la norme 93/42/CEE). Cependant, les DM dont il est question dans cette étude ne changeront pas de catégorie.

1.5.4 Evaluation clinique des DM

Les directives actuelles (93/42/CEE et 90/385/CE) précisent que la démonstration de conformité d'un DM doit s'appuyer sur une évaluation clinique, notion qui a été renforcée par la directive 2007/47/CE (104) du 5 septembre 2007 en application depuis le 21 mars 2010. Cette évaluation clinique est principalement développée dans l'annexe X de la directive 93/42/CEE.

Quelle que soit la catégorie du DM, le fabricant doit gérer une documentation technique (dossier de conformité) contenant une description du dispositif, les moyens mis en œuvre pour répondre aux exigences de la directive, des détails sur la conception, l'analyse des risques, les rapports d'essais, l'évaluation clinique... Il doit de plus mettre en place des processus obligatoires pour garantir que les dispositifs mis sur le marché seront suivis et qu'en cas de problème des actions adaptées seront mises en œuvre (105). Les exigences en termes de qualité sont définies dans l'annexe VII de la directive 93/42/CEE (99). Dans l'industrie du dispositif médical c'est la norme harmonisée EN ISO 13485 "Dispositifs médicaux — Systèmes de management de la qualité — Exigences à des fins réglementaires" qui est reconnue comme moyen de satisfaire aux exigences de la directive (106).

Pour réaliser cela, le fabricant certifie son système par un organisme notifié de son choix, sauf s'il s'agit d'un DM de classe I, où le fabricant peut avoir recours à une déclaration de conformité pour « auto-certifier » son produit CE sans passer par un organisme tiers.

Les organismes notifiés, désignés par les autorités compétentes, ont le pouvoir de valider l'assurance qualité du fabricant, de réaliser des audits et peuvent également réaliser le contrôle final d'un DM ou délivrer un certificat de conformité pour un type de produit (107).

1.5.5 Limite du système d'évaluation clinique actuel

Le rapport d'évaluation clinique du fabricant comporte des données cliniques propres au DM ou à un DM « équivalent » dont l'équivalence clinique, biologique et technique doit être démontrée. Aujourd'hui il y a un manque de culture médicale dans le milieu de conception du DM, un manque de culture de l'évaluation et de culture de la preuve scientifique. En effet le dossier CE demande une démonstration des performances attendues qui n'est parfois pas d'une rigueur scientifique suffisante.

Indépendamment des exigences réglementaires, les utilisateurs, les patients, les payeurs et les professionnels de santé attendent des résultats scientifiques et des preuves permettant de juger objectivement l'intérêt clinique des DM et leur balance bénéfice/risque. Ceci demande de mener des études cliniques robustes que le tissu industriel dans le milieu du DM, principalement composé de PME, ne peut pas toujours supporter financièrement.

2 CHAPITRE II : RATIONNEL DE L'ETUDE ET OBJECTIFS

L'Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth ou ICLN, est un établissement public hospitalo-universitaire spécialisé dans la lutte contre le cancer. Il est l'établissement de référence pour la prise en charge du cancer dans le bassin stéphanois. L'activité principale de la pharmacie de l'ICLN est de réaliser la reconstitution des médicaments anticancéreux injectables pour l'ensemble des patients de l'ICLN mais aussi pour tous les établissements de santé de la région stéphanoise réalisant de la chimiothérapie. La pharmacie à usage intérieur a ainsi fabriqué 49338 préparations de chimiothérapies en 2017. C'est autant de préparations qui ont été manipulées par les préparateurs en pharmacie et les infirmières des services de soins. Le problème de l'exposition professionnelle aux cytotoxiques est donc une des préoccupations majeures de l'équipe pharmaceutique.

Pour éviter tout risque de contamination microbologique pendant la préparation des médicaments anticancéreux injectables, la pharmacie est équipée de 4 isolateurs stériles à pression positive installés dans une salle à atmosphère contrôlée (ZAC). De nombreuses mesures ont été adoptées à la pharmacie pour protéger au maximum les préparateurs pendant la fabrication, ainsi que toutes les étapes du circuit du médicament :

- fabrication dans des isolateurs en pression positive dans une ZAC ISO 7
- port d'une tenue spécifique, charlottes et gants, voire de masques lors de la suppression des flip-off des flacons
- nettoyage systématique des flacons de cytotoxique industriel avant d'entrer dans la ZAC
- suppression des aiguilles dans le processus de fabrication pour limiter le risque de piqûres accidentelles
- purge des tubulures avec du solvant neutre pour diminuer l'exposition des infirmières
- utilisation d'un suremballage pour limiter le contact direct avec l'extérieur des poches de chimiothérapie potentiellement contaminées

- rapatriement des poches non utilisées à la pharmacie pour maîtriser le processus de destruction selon la réglementation
- procédures des conduites à tenir en cas d'exposition (bris de flacons, contacts direct...)

Cependant, dans le circuit du médicament, il reste des points identifiés comme étant potentiellement à risque concernant la sécurité du personnel. C'est le cas notamment pendant l'administration des chimiothérapies par les infirmières dans les services d'oncologie. En effet, les infirmières doivent actuellement débrancher les chimiothérapies après administration. Les tubulures sont alors remplies de chimiothérapie cytotoxique et sont dépourvues de valve bidirectionnelle. Il y a donc un risque d'exposition professionnelle alors que des gouttes de chimiothérapie peuvent perler.

Pendant la préparation, le choix de la tubulure à brancher sur la poche de chimiothérapie se fait en fonction du type de pompe utilisée dans le service, du type de cytotoxique prescrit et du profil du patient. Au total, pas moins de 9 références de tubulures sont nécessaires pour couvrir tous les besoins. Cette multiplication des références nécessaires dans le système actuel n'est pas sans causer quelques problèmes. Tout d'abord cela prend beaucoup de place dans les isolateurs et cause des risques d'erreur de perfuseur, entraînant parfois la nécessité de refabriquer. De plus, la purge des tubulures avec du solvant neutre est une action très chronophage dans le processus de fabrication, dans un contexte d'augmentation constante de l'activité, voire de saturation des capacités de production.

Ce sont autant d'arguments qui s'ajoutent à la volonté de sécurisation de la phase d'administration et qui justifient un changement de processus.

Afin de répondre à l'augmentation constante de l'activité de préparation des cytotoxiques injectables, la pharmacie souhaite améliorer sa productivité. L'une des pistes retenues est de se passer des perfuseurs qui prennent beaucoup de temps pour être purgés. Ceci est rendu possible par l'adoption d'un dispositif d'administration sécurisé, laissant le choix entre les arbres à perfusion ou le système Cairdrops®. C'est ce dernier qui a été retenu face au surcoût plus important que représente les arbres à perfusion.

Cependant, il subsiste un a priori négatif quant à la capacité de sécurisation du système Cairdrops® par rapport aux arbres. Contrairement à ceux-ci, le système Cairdrops® ne supprime pas le débranchement des préparations de cytotoxiques après administration et présente donc un risque théoriquement supérieur de contamination.

L'objectif de l'étude est donc d'évaluer le système Cairdrops®, pour savoir s'il réduit le risque d'exposition des infirmières aux cytotoxiques par rapport à l'utilisation des perfuseurs purgés, système actuellement utilisé.

3 CHAPITRE III : MATERIEL ET METHODE

3.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude comparative, monocentrique, de type avant/après, en ouvert.

Une étude randomisée en deux bras parallèles aurait nécessité de composer deux groupes au sein du même service. Au-delà de la complexité à faire cohabiter deux organisations dans le service, le risque de contamination croisée aurait biaisé fortement la mesure du critère principal. Une étude en on-off n'était pas envisageable pour les mêmes raisons. Le service d'hôpital de jour de l'ICLN, compte tenu des volumes manipulés et de sa forte activité (50 patients par jour) constitue le terrain d'évaluation idéal.

La méthodologie de type avant/après, nécessite que la durée entre les deux périodes ne soit pas trop longue afin de s'assurer que les pratiques ne diffèrent pas d'une période à l'autre, de manière à ne pas introduire de facteurs de confusion. Cependant afin de s'affranchir de la courbe d'apprentissage lors de l'introduction des nouvelles modalités de manipulation, une phase de prise en main sera réalisée avant le début des inclusions de la deuxième phase de l'étude. Compte tenu des volumes manipulés, cette phase pourra être limitée à 1 mois pour l'ensemble des équipes.

Les services de l'ICLN manipulent tous des chimiothérapies. Par conséquent, il n'est pas possible de mettre en place les dispositifs sécurisés dans un service ne manipulant pas de chimiothérapies. Une étude avant-après/ici-ailleurs ne peut donc pas être réalisée.

Le biais de sélection est contrôlé par l'inclusion consécutive des cures de chimiothérapies et par l'appariement des groupes avant et après l'introduction des arbres. Une procédure de prélèvement standardisée et la centralisation des dosages (même laboratoire et même méthode de dosage) permettent d'exclure un biais de mesure.

La méthode de prélèvement des gants est en permanence évaluée par la présence d'un témoin de contamination de topotécan. Les échantillons ne retrouvant pas de topotécan seront considérés comme non-conformes (faux négatifs potentiels) et remplacés par d'autres échantillons.

3.2 Objectifs de l'étude

3.2.1 Objectif principal de l'étude

L'objectif principal est d'évaluer le taux de contamination des gants du personnel infirmier en produits cytotoxiques après la mise en place d'un dispositif dit sécurisé, le système Cairdrops®, comparativement aux pratiques actuelles en hôpital de jour d'oncologie médicale utilisant des perfuseurs purgés au solvant neutre par la pharmacie.

3.2.2 Objectifs secondaires de l'étude

Décrire pour chaque dispositif étudié :

- les non conformités
- le temps entre la prescription et l'accès à la première préparation de la cure (temps de réponse de la pharmacie)
- l'impact budgétaire

3.3 Critères d'évaluation

3.3.1 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la proportion d'échantillons positifs. Un échantillon est constitué de tous les gants des IDE ayant été utilisés pour l'administration d'une cure (branchement et débranchement de la perfusion). La présence d'au moins une molécule au-dessus du seuil de détection signe la positivité du prélèvement.

Les prélèvements de surface sont couramment réalisés dans les études. Ils sont simples à mettre en œuvre et facilement reproductibles mais restent un point de contrôle intermédiaire dans l'évaluation du risque d'exposition du personnel. La principale porte d'entrée des cytotoxiques dans l'organisme du personnel exposé étant la voie cutanée, nous avons choisi d'étudier la contamination des gants.

Les critères les plus pertinents cliniquement restent les dosages urinaires, les analyses d'anomalies génétiques, voire les événements cliniques secondaires (allergies cutanées, fausses couches, anomalies fœtales, cancers...). Une question éthique se pose concernant le

retour d'information aux personnels pour lesquels un prélèvement urinaire est positif, la corrélation entre degré d'exposition et risque étant inconnue. Enfin, analyser des événements cliniques dont la fréquence est a priori faible, nécessiterait un échantillon beaucoup plus grand ainsi qu'une durée de suivi extrêmement longue.

Les médicaments cytotoxiques préparés en poches ont été retenus pour la mesure du critère principal, ce qui exclut les médicaments présentés en seringues et destinés à être administrés par voie intraveineuse directe ou par pousse seringue électrique. En effet, les dispositifs étudiés n'auront en théorie aucune incidence sur ce mode d'administration qui restera identique dans chaque période. Les molécules candidates ont ensuite été classées par nombre de préparations administrées décroissantes de manière à ne garder que les plus significatives de notre activité. Le laboratoire prestataire proposait 5 panels de dosages possibles, du 5FU seul à un panel de 20 molécules. Au final, un panel de 10 molécules représentant 24% de l'activité de l'HDJ a été retenu (cyclophosphamide, docetaxel, etoposide, ifosfamide, irinotecan, methotrexate, paclitaxel, pemetrexed, topotécan et vinblastine). Une partie de l'activité de chimiothérapie anticancéreuse de l'ICLN est représentée par des molécules non cytotoxiques et non classées comme cancérogènes comme les thérapies ciblées. Elles ne sont pas aujourd'hui considérées comme des molécules à risque pour le personnel malgré un probable pouvoir allergisant.

Nous avons choisi un critère d'évaluation qualitatif « contaminé/non-contaminé » pour plusieurs raisons :

- Le lien entre les quantités de contaminants et le risque sanitaire lié à l'exposition est méconnu. Nous partons donc de l'hypothèse que l'intérêt majeur des DM est de supprimer la contamination et non de la diminuer. Un critère quantitatif ne nous semblait pas interprétable en pratique.
- La possibilité d'utiliser un critère composite de plusieurs molécules traceuses. Les médicaments peuvent se présenter sous plusieurs formes (liquides plus ou moins visqueux, poudres), avec des propriétés physico-chimiques hétérogènes (qualité de l'extraction des gants, performance de la méthode de dosage...), avec des concentrations de dilution pouvant varier d'un facteur 100 en fonction des produits

et des modalités d'administration différentes. Dans un souci de fiabilité des données de l'étude, le fait de doser plusieurs molécules permet d'augmenter le nombre d'échantillons positifs. Ce critère d'évaluation composite permet d'augmenter la robustesse de nos résultats s'ils sont en faveur des adaptateurs Percuteur – Luer-Lock.

3.3.2 Critères de jugement secondaires :

3.3.2.1 Nombre de non-conformité

Les non conformités techniques et les évènements cliniques seront relevés par le personnel pharmaceutique ou déclarés par les IDE pendant l'administration de la cure de chimiothérapie (ex : fuites, retards de perfusion, réactions allergiques...).

3.3.2.2 Temps de réponse de la pharmacie

Le temps de réponse est le temps nécessaire entre la validation médicale de la prescription et l'arrivée de la première préparation de la cure dans le service. Celui-ci comprend les étapes de validation pharmaceutique de la prescription, de fabrication, de libération pharmaceutique de la préparation et le temps de transport dans le service. Le nouveau dispositif n'ayant aucun impact sur le temps de réponse jusqu'au début de l'étape de fabrication, le temps de réponse pour chaque phase sera estimé à partir de l'heure d'édition des fiches de fabrication, correspondant approximativement à l'heure de mise en fabrication, et l'heure de fin de fabrication notée sur la fiche de fabrication, les étapes de libération et de livraison étant également peu impactées.

Le temps d'accès a été exprimé en minute.

Ces données sont déjà relevées en routine par la pharmacie de l'ICLN. Le temps d'accès a été exprimé en minute.

3.3.2.3 Coûts en consommables liés à chaque stratégie

Les deux stratégies n'impactant pas les ressources en personnel, seul le coût des consommables sera pris en compte.

3.3.2.4 Mesure qualitative et semi- quantitative de la contamination des gants des IDE.

La présence ou non de cytotoxique à la surface de chaque lot de gant a constitué l'analyse qualitative de nos données. Ceci nous a permis de déterminer le nombre de gants contaminés. La quantité totale de cytotoxique à la surface des lots de gants a été calculée à partir des concentrations mesurées dans les échantillons au laboratoire.

3.4 Échantillons

3.4.1 Critères d'inclusion

L'unité statistique est constituée par un échantillon issu de l'extraction de tous les gants ayant été utilisés par les IDE pour administrer une cure (branchement et débranchement). Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- cures de chimiothérapie de patients recevant un traitement en HDJ d'oncologie médicale
- nécessitant le branchement et le débranchement d'au moins une poche sur la ligne de perfusion
- pour lesquelles les molécules administrées font partie du panel de cytotoxiques dosés.

Nous avons privilégié les protocoles contenant du cyclophosphamide ou du pemetrexed car ce sont les molécules, une fois diluées, dont la concentration est la plus élevée (environ 10mg/ml). Ainsi, ceci permet une bonne sensibilité.

- Protocole TC (TAXOTERE®-Cyclophosphamide): Il s'agit d'une association de Cyclophosphamide à 600mg/m² et de Docétaxel à 75mg/m².
- Protocole TCH (TAXOTERE®-Cyclophosphamide-HERCEPTIN®): composé des mêmes molécules auxquelles est ajouté le Trastuzumab à 6 mg/kg.
- Protocole FEC 100 : C'est l'acronyme de l'association du 5-Fluorouracil à 500mg/m², de l'Epirubicine à 100mg/m² et du Cyclophosphamide à 500mg/m².

- Protocole Carbo-ALIMTA® : C'est une association de Carboplatine (AUC=5) et de Pemetrexed (500mg/m²).
- Protocole Carbo-ALIMTA®-AVASTIN® : C'est l'association de Carboplatine (AUC=5), de Pemetrexed à 500mg/m² et de Bevacizumab à 7,5mg/kg.
- Protocole Cisplatine-ALIMTA® : C'est une association de Cisplatine à 75mg/m² et de Pemetrexed (500mg/m²)
- Protocole Cisplatine-ALIMTA®-AVASTIN® : C'est l'association de Cisplatine à 75mg/m², de Pemetrexed à 500mg/m² et de Bevacizumab à 7,5mg/kg.

Les cures de la phase après seront appariées sur celles de la phase avant sur la surface corporelle du patient et le type de protocole.

3.4.2 Critères d'exclusion

Prélèvement pour lequel le nombre de gants n'est pas conforme à la quantité attendue (une paire de gants jetée par exemple).

3.5 Analyse statistique

3.5.1 Calcul du nombre de prélèvements

Les deux mesures de contamination étant appariées, le test de McNemar pour échantillons appariés sera utilisé pour calculer le nombre de sujets nécessaires à l'étude. L'étude multicentrique de Gilles (108) a retrouvé un taux de contamination des gants des IDE de 35% après manipulation de poches avec perfuseurs purgés au solvant neutre. L'étude ne recherchait qu'un seul produit, le 5-fluorouracile. Nous conserverons comme hypothèse de départ un taux de 35% avec un objectif de réduction du taux par le nouveau dispositif à 10%. N'ayant aucune information sur la répartition du nombre de paires discordantes, hypothèse nécessaire pour faire le calcul du nombre de sujet nécessaire pour le test de McNemar, nous avons procédé par simulations des différents cas. Nous avons retenu le cas nécessitant l'inclusion du plus grand nombre de paires, de façon à être certain de pouvoir démontrer une différence avec une puissance de 80% et un risque alpha de 5% quelque soit la configuration du tableau de résultat.

Nous obtenons donc un nombre à inclure de 52 paires de gants (ce qui correspond à 43% de paires discordantes entre les deux mesures). Compte tenu de l'incertitude sur nos hypothèses et afin de pallier les éventuels prélèvements ininterprétables, nous incluons 60 échantillons par période.

3.5.2 Description des méthodes statistiques

Toutes les variables recueillies seront décrites à l'aide des méthodes suivantes :

- Pour une variable quantitative : Moyenne (écart-type), médiane (Quartile1-Quartile3), minimum-maximum
- Pour une variable qualitative : Effectif (pourcentage)

Dans les deux cas les effectifs et pourcentages de données manquantes seront fournis.

La comparabilité des 2 groupes avant/après sera vérifiée. Pour cela, en cas de variables quantitatives, des tests T de Student sur données appariées ou des tests de rangs de Wilcoxon sur données appariées (en cas de distribution non-Normale) seront utilisés. En cas de variables qualitatives, le test du Khi-2 de McNemar sera utilisé.

L'objectif principal sera évalué à l'aide du test du Khi-2 de McNemar. Des analyses univariées seront effectuées entre le critère de jugement principal et toutes les variables recueillies avec la méthodologie décrite ci-dessus. Une analyse multivariée, sous la forme d'une régression logistique avec prise en compte de données répétées, sera mise en place de manière à obtenir le meilleur modèle explicatif de la contamination.

Le risque alpha sera fixé à 5%. Toutes les analyses seront effectuées avec le logiciel R.

Afin d'évaluer l'efficacité du nouveau dispositif en comparaison aux techniques classiques, les odds ratio ainsi que leurs intervalles de confiance à 95% seront estimés.

Pour répondre aux objectifs secondaires, des tests identiques à ceux indiqués pour l'objectif principal seront utilisés pour comparer des variables qualitatives. Des tests post-hoc pourront également être envisagés.

3.6 Déroulement de l'étude

3.6.1 Phase avant : pratique courante

Les PPH reconstituent les produits de chimiothérapies à l'aide de Spikes®, des dispositifs permettant de se passer d'aiguille pour prélever ou introduire un liquide dans une poche. Chaque poche est fournie aux IDE avec un perfuseur purgé au solvant neutre. Sous l'isolateur, il y a actuellement 9 types de perfuseurs différents.

En HDJ, les IDE percutent et purgent la ligne d'hydratation en Y, connectée au patient sur un robinet 3 voies piqué sur la chambre implantable. Les IDE mettent alors des gants avant de prendre la poche de chimiothérapie. Si la préparation est conforme, elle est connectée au robinet trois voies et administrée au patient soit par gravité soit par pompe volumétrique. À la fin de la perfusion, les IDE reviennent pour débrancher la poche et rincer la chambre implantable. La deuxième poche de chimiothérapie sera alors branchée sur le robinet trois voies. Le procédé se réitère pour les poches suivantes. A la fin de la dernière poche, la chambre implantable est rincée et l'ensemble du dispositif de perfusion est retiré du patient.

3.6.2 Phase après : mise en place du nouveau dispositif

Les PPH reconstitueront toujours les produits de chimiothérapies à l'aide de Spikes®, mais aucun perfuseur ne sera connecté à la poche. Il n'y aura plus à purger la tubulure au solvant neutre et plus à stocker 9 types de perfuseurs différents dans les isolateurs. Les infirmières recevront donc les poches de chimiothérapie nues.

La poche d'hydratation ne sera plus montée en Y. Il n'y aura qu'une seule ligne de perfusion, piquée sur la chambre implantable du patient, au bout de laquelle sera placé le système Cairdrops®. Cette ligne sera préalablement purgée avec la solution d'hydratation, branchée sur la prise Luer-Lock avec valve bidirectionnelle. L'hydratation sera débranchée et la première préparation de chimiothérapie pourra être administrée après branchement sur ce même embout. A la fin de l'administration, la préparation sera débranchée pour laisser une nouvelle fois place à la poche d'hydratation pour purger la ligne et éviter tout contact entre deux préparations de cytotoxique différent. Cependant, cette purge de la ligne, remplie de la précédente préparation de cytotoxique doit se faire au rythme de perfusion du cytotoxique

précédant. Cette étape supplémentaire n'existe pas avec les dispositifs actuels où la tubulure remplie de cytotoxique était détruite. Ceci a pour conséquence d'augmenter la quantité effective de chimiothérapie administrée et d'augmenter le temps de perfusion total de la cure.

Afin de prendre en compte la courbe d'apprentissage, une période d'adaptation aux nouveaux dispositifs d'un mois sera laissée au personnel avant le début des inclusions de la phase « après ».

3.6.3 Déroulement

Les IDE et les PPH participant à l'étude ont été informés du sujet et du déroulement de l'étude.

Lorsqu'une cure de chimiothérapie répondant aux critères d'inclusion est prescrite, le pharmacien valide la prescription et identifie « Etude contamination » sur le dossier patient. Les PPH ne sont pas au courant que la préparation fait partie de l'essai. Les préparations seront fabriquées par les PPH comme habituellement, selon l'ordre chronologique d'administration des produits. La première préparation de la cure sera livrée dans le service avec un sachet identifié « Etude contamination » avec un identifiant. Les préparations une fois libérées seront identifiées à l'aide d'une étiquette « Etude contamination » avant transport dans le service.

Dans le service d'HDJ, les IDE recevront la préparation et le sachet. Tous les gants utilisés pour le jour de cure du patient seront retirés et collectés dans le sachet (y compris les gants servant à manipuler un produit non dosé). Pour valider la méthode d'extraction des gants, cinq témoins positifs ont été réalisés préalablement. Une poche contenant cinq anticancéreux à concentration thérapeutique a été préparée. Six dilutions au 10ème ont été faites. Les préparations testées sont la poche au 10ème, la poche au 1000ème, la poche au 10 000ème, la poche au 100 000ème et la poche au 1 000 000ème. Cinq gants ont été portés puis contaminés par une goutte des différentes préparations. Chacun de ces gants ont été retirés puis mis dans un sachet identifié échantillon n°1 à 5. Cinq gants propres ont été portés, enlevés et ajoutés à chaque sachet témoin. Les sachets contenaient chacun un

gant contaminé et cinq gants non contaminés. Le contenu de chaque sachet a été alors prélevé comme la méthode décrite ci-dessus. Les quantités de médicaments retrouvées correspondent aux ordres de grandeur des quantités théoriques attendues.

Enfin, pour chaque échantillon, un gant a été volontairement contaminé avec une goutte de solution de topotécan à concentration de 100 µg/ml comme contrôle du procédé d'extraction et pour éliminer les faux négatifs. Les prélèvements pour lesquels le topotécan n'est pas retrouvé sont exclus de l'analyse et remplacés par un nouvel échantillon. Le topotécan est un produit rarement prescrit en HDJ et surtout, il ne s'utilise qu'en monothérapie et ne fait donc pas partie des protocoles éligibles à l'inclusion.

Compte tenu des protocoles éligibles, les inclusions sont réalisées le lundi, mardi, mercredi et jeudi. Les sachets contenant les paires de gants sont envoyés à la pharmacie. Les extractions sont effectuées le jour même afin d'éviter un biais lié à une éventuelle absorption de la chimiothérapie dans le polymère du gant. Chaque échantillon est identifié par une étiquette. Ceux-ci sont stockés à 4°C jusqu'à leur transfert au laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie du Centre Hospitalier Lyon Sud le jeudi soir de chaque semaine.

3.6.4 Extraction

L'extraction s'est effectuée de façon standardisée selon une procédure s'inspirant de celle développé par Gilles *et al.* (92) et utilisée plus récemment par Rioufol *et al.* (93) décrite en annexe 1.

Un prélèvement, ou échantillon, correspond donc à plusieurs paires de gants. En pratique, entre 3 et 4 paires de gants ont été récupérées en fonction des protocoles. S'il manquait une paire de gants par rapport au nombre normalement attendu, l'échantillon était systématiquement jeté sauf dans les cas suivant :

- s'il s'agissait du protocole TC, pour lequel les infirmières peuvent n'utiliser que 2 paires de gants. Les infirmières devaient confirmer n'avoir utilisé que 2 paires.

- si les infirmières pouvaient assurer que la paire manquante était celle utilisée pour débrancher la dernière poche de la cure, ne contenant pas un cytotoxique dosé dans notre étude.

Pour chaque échantillon, les critères de l'étude ont été enregistrés sur un CRF électronique. Pour chaque période de l'étude, toute modification susceptible d'influencer le critère principal sera relevée.

3.6.5 Analyse des échantillons

Chaque groupe d'échantillons, représentant une semaine de prélèvement, a été transmis au laboratoire pour analyse. Toutes les analyses ont été réalisées par le Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie du Centre Hospitalier Lyon Sud.

Les analyses ont été réalisées selon une méthode de dosage quantitative par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem, permettant de détecter, d'identifier et de quantifier les cytotoxiques présent dans l'échantillon. La colonne chromatographique est de type C18, l'élution des composés est réalisée à l'aide d'un gradient (mélange eau/acide formique 0,1 % et acétonitrile/acide formique 0,1 %). L'analyse en spectrométrie de masse est réalisée en mode positif avec une acquisition en mode Multiple Reaction Monitoring (MRM) avec une résolution de 70000. L'ensemble des 10 cytotoxiques étaient recherché à chaque test.

Les limites de détection sont décrites dans le tableau ci-dessous. Comme le volume d'extraction était de 20ml, la quantité de cytotoxique détectable à la surface de chaque lot de gants pouvait se calculer. Ainsi pour le cyclophosphamide dont la limite de détection était de 1 ng/ml, nous pouvions détecter des contaminations de l'ordre de 20 ng à la surface des lots de gant.

Tableau 4 - Limite de détection des cytotoxiques dans les échantillons (ng/ml) et quantité de cytotoxique détectable par lots de gants (ng)

	Limite de détection	
	Concentration limite de détection (ng/ml)	Quantité de contaminant détectable (ng)
Cyclophosphamide	1	20
Docétaxel	30	600
Etoposide	2	40
Irinotécan	2	40
Ifosfamide	2	40
Méthotrexate	1	20
Paclitaxel	10	200
Pemetrexed	2	40
Topotécan	2	40
Vinblastine	10	200

Le dosage quantitatif s'est concentré sur le cyclophosphamide, le pemetrexed et le topotécan, molécules attendues de par leur présence dans les protocoles inclus. Ces 3 molécules ont été dosées à l'aide de gammes d'étalonnages et en utilisant des étalons internes marqués stables. Les transitions suivantes ont été suivies : 261 à 140 (m/z) pour le cyclophosphamide, 422 à 377 (m/z) pour le topotécan, 428 à 281 (m/z) pour le pemetrexed. Les résultats sont exprimés en ng/ml. La limite de quantification, premier point de la droite d'étalonnage, était de 2,5ng/ml pour le cyclophosphamide, le docétaxel et le pemetrexed. Cela permet une quantification à partir d'une contamination de l'ordre de 50 ng par lots de gants.

Les échantillons étaient troubles, probablement à cause de particules présentes sur les gants et mises en suspension par le prélèvement. Les tubes ont donc été prétraités par centrifugation pour que les particules en suspension n'interfèrent pas avec le dosage, ni ne bouche la colonne de l'appareil de chromatographie.

A partir des concentrations mesurées, une estimation de quantité de cytotoxique présente sur les gants a été calculée en multipliant la concentration de cytotoxique mesurée dans l'échantillon par le volume d'extraction de 20ml. Il ne s'agit donc que d'une estimation, le volume d'extraction n'étant pas fixe au cours de l'extraction.

3.6.6 CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

3.7 Résultats

Les résultats et la discussion ne concernent que la phase « avant » pour des raisons de calendrier de l'étude. En effet, la phase « après » de l'étude commencera après l'apprentissage du personnel au maniement du nouveau dispositif pour un début prévu pour mai 2018. Les résultats présentés ici sont un état des lieux de la contamination des gants avec le système et les dispositifs actuels.

3.7.1 Description des échantillons

3.7.1.1 Protocoles et cytotoxiques

Nous avons recueilli 60 séries de gants sur une période de 10 semaines réparties entre le 12 décembre 2017 et le 6 mars 2018. Cela faisait une moyenne de 6 échantillons de gants collectés par semaine avec un minimum de 3 (la semaine du 05/02/2018) et un maximum de 12 (la semaine du 20/02/2018).

Tableau 5 – Type de cures et de cytotoxique inclus dans la phase 1 de l'étude

	Nombre d'échantillon	Pourcentage du total
Nombre total d'échantillon (lot de gants)	60	100%
Dont Protocole FEC	32	53%
Dont Protocole TC	22	37%
Dont Protocole TCH	3	5%
Dont Protocole Carboplatine - ALIMTA®	1	2%
Dont Protocole Cisplatine - ALIMTA® - AVASTIN®	2	3%
Nombre de protocole contenant du Cyclophosphamide	57	95%
Nombre de protocole contenant du Docétaxel	24	40%
Nombre de protocole contenant du Pemetrexed	3	5%

Un lot de gant a été exclu pour cause d'erreur d'inclusion (gants ayant manipulé un protocole AC, non incluable). Ces gants n'ont pas été prélevés.

3.7.1.2 Nombre de paires de gants

Tous les échantillons avaient entre 2 et 4 paires de gants. Les 3 échantillons ne comportant que 2 paires de gants étaient issus de protocole TC. Deux lots de gants ont été exclus car il manquait une paire de gants, jetée par inadvertance, sans que les infirmières puissent confirmer de quelle paire il s'agissait.

Tableau 6 - Nombre de paires de gants par échantillons en fonction du type de protocole

	Nombres d'échantillon avec :		
	2 paires de gant	3 paires de gant	4 paires de gant
FEC	0	26	6
TC	3	16	3
TCH	0	1	2
Cisplatine-ALIMTA-AVASTIN	0	0	2
Carboplatine - ALIMTA	0	1	0
Total :	3	44	13

3.7.2 Résultats des analyses toxicologiques

3.7.2.1 Description qualitative

Nous avons retrouvé un total de 35 échantillons contaminés par au moins un cytotoxique parmi les 10 molécules comprises dans le panel, soit un total de 58% de nos échantillons.

Aucune trace de docétaxel n'a été détectée sur les échantillons. Aucun autre cytotoxique que ceux présents dans les cures n'a été retrouvé.

Tableau 7 - Nombre d'échantillon contaminés et pourcentage par rapport au total des échantillons, en fonction des cytotoxiques retrouvés

	Contamination de l'échantillon par :	Nombre d'échantillon	Pourcentage du total
Global	au moins un cytotoxique	35	58%
	deux cytotoxiques ou plus	0	0%
	aucune substance	25	42%
Détail	Cyclophosphamide	33	55%
	Pemetrexed	2	3%
	Docétaxel	0	0%
	Etoposide	0	0%
	Irinotécan	0	0%
	Ifosfamide	0	0%
	Méthotrexate	0	0%
	Paclitaxel	0	0%
	Vinblastine	0	0%
	Topotécan (étalon interne)	60	100%

Tous les échantillons ont été retrouvés positifs au topotécan, notre étalon interne.

Les 33 lots de gants contaminés au cyclophosphamide étaient issus de protocole incluant du cyclophosphamide et les 2 contaminés au pemetrexed étaient issus de protocole incluant du pemetrexed.

3.7.2.2 Description quantitative

Le volume de contaminant est calculé en μl , à partir de la quantité estimée de cytotoxique présente sur le lot de gant (en ng), divisée par la concentration dudit cytotoxique dans la poche de chimiothérapie en mg/ml (équivalent à $\mu\text{g}/\mu\text{l}$).

Une dilution au dixième a été nécessaire pour l'analyse des échantillons A6, A8, A24 et A35. L'échantillon A10 a dû être dilué au 1/1000.

Tableau 8 - Correspondance entre les concentrations de cytotoxique dans les poches à administrer, les quantités de cytotoxique retrouvées à la surface des gants et le volume de contaminant par lot de gant analysé

Cyclophosphamide			Pemetrexed		
Concentration de la poche (mg/ml)	Quantité par lot de gant (ng)	Volume de contaminant (µl)	Concentration de la poche (mg/ml)	Quantité par lot de gant (ng)	Volume de contaminant (µl)
12,00	126	0,011	10,00	920000	92,000
7,95	208	0,026	8,55	82	0,010
8,50	370	0,044			
8,05	3166	0,393			
7,08	5950	0,840			
8,55	104	0,012			
8,65	1434	0,166			
7,55	176	0,023			
8,05	1336	0,166			
9,30	56	0,006			
9,20	1182	0,128			
12,00	7404	0,617			
10,26	1408	0,137			
8,55	1530	0,179			
11,34	84	0,007			
9,36	252	0,027			
9,70	6024	0,621			
12,00	1024	0,085			
8,95	870	0,097			
9,20	106	0,012			
8,88	58	0,007			
11,52	290	0,025			
9,15	662	0,072			
10,98	98	0,009			
9,05	1460	0,161			
9,18	302	0,033			
5,40	2014	0,373			
9,96	734	0,074			
8,50	244	0,029			
9,70	396	0,041			
7,74	990	0,128			
8,28	138	0,017			
11,22	368	0,033			
Moyenne :	1229	0,139		9	460041,000
Ecart-type :	1829	0,204		650480	65,047
Max :	7404	0,840		920000	92,000
Quartile 3 :	1408	0,161		690021	69,002
Médiane :	396	0,044		460041	46,005
Quartile 1 :	176	0,023		230062	23,007
Min :	56	0,006		82	0,010

La concentration moyenne de cyclophosphamide retrouvée dans les échantillons positifs après extraction et analyse était de 61,5ng/ml avec un minimum à 2,8ng/ml et un maximum de 370,2ng/ml.

Un seul échantillon a dû être dosé une deuxième fois. C'est l'échantillon A11 composé de gants ayant servis à la manipulation d'un protocole FEC et qui présentait une concentration en pemetrexed de 9,3 ng/ml sur le premier dosage. Or le pemetrexed ne fait pas partie du protocole FEC. De plus aucune poche de pemetrexed n'a été administrée le 18/01/2018, jour où a été prélevé l'échantillon A11. Une contamination croisée est donc exclue. Cependant l'échantillon A10, techniqué juste avant l'A11, présentait une concentration très élevée en pemetrexed. La surface du pic de pemetrexed de A11 correspondait à 0,3 % de la surface du pic de A10, faisant penser à une contamination. Un nouveau dosage donnant un résultat négatif a été mené, confirmant l'hypothèse de la contamination inter-échantillon pendant la phase d'analyse.

Tableau 9 - Quantité et volume de topotécan (étalon interne) déposée à la surface des gants

	Topotécan	
	Quantité par lot de gant (ng)	Volume de contaminant (µl)
Moyenne :	334	3,343
Ecart-type :	204	2,038
Maximum :	1150	11,500
Quartile 3 :	375	3,745
Médiane :	290	2,900
Quartile 1 :	198	1,980
Minimum :	100	1,000

3.7.3 Objectifs secondaires

3.7.3.1 Non-conformité

Il n'y a eu aucune non-conformité liée aux dispositifs recensée pendant la phase avant de l'étude.

3.7.3.2 Temps d'accès

Tableau 10 - Temps en minutes entre le passage de la fiche de fabrication en salle et la fin de fabrication de la première poche de chimiothérapie (dernière poche pour le protocole FEC)

Protocole :	Temps de réponse		
	FEC (min)	Autres protocoles (min)	
	73	13	
	28	31	
	35	70	
	40	16	
	20	13	
	47	15	
	74	56	
	36	35	
	61	54	
	56	9	
	21	51	
	35	55	
	66	18	
	69	49	
	19	36	
	53	76	
	33	51	
	22	12	
	29	45	
	36	34	
	21	45	
	89	65	
	10	15	
	20	12	
	34	40	
	36	107	
	29	15	
	24	33	
	86		
	84		
	81		Tous protocoles confondus
	68		
Moyenne :	45	38	42
Ecart-type :	23	24	24
Maximum :	89	107	107
Quartile 3 :	67	52	56
Médiane :	36	36	36
Quartile 1 :	27	15	21
Minimum :	10	9	9

Les valeurs sont réparties en 2 catégories, FEC et autre protocoles, dans le tableau page précédente.

3.7.3.3 Coût

L'analyse de cout des dispositifs médicaux sera réalisée à la fin de la phase 2 après de l'étude.

3.8 Discussion

3.8.1 Données qualitatives

Avec 58% des échantillons de gants contaminés (n=35), le système actuel montre une réelle faiblesse quant à l'exposition des IDE lors de l'administration des cytotoxiques. Ce taux de contamination de gants de 58% est supérieur au taux de contamination de 30,5% retrouvé par Rioufol *et al.* en 2014 sur 59 échantillons (p = 0.0010) (93). Cette dernière étudiait la contamination des gants lors du branchement de poche de chimiothérapie aux tubulures amorcé avec la préparation de cytostatique. D'une certaine façon, notre étude s'intéresse à la contamination des gants lors du débranchement de tubulures remplies de préparation cytotoxique. En comparant ces 2 résultats, le débranchement peut paraître comme une étape encore plus critique que le branchement. La première hypothèse pour expliquer cette différence est l'amélioration de la précision et de la résolution du dosage grâce au changement de spectromètre de masse au laboratoire de toxicologie de Lyon sud, laboratoire qui avait également fait les dosages pour l'étude de Rioufol *et al.* Mais surtout le volume d'extraction de notre étude est 5 fois plus faible que celui de Rioufol *et al.* (20ml contre 100ml) permettant une plus grande sensibilité de détection de la contamination. De plus, dans l'étude de Rioufol *et al.* (93), l'infirmière fait elle-même tremper immédiatement ses gants pour l'extraction après manipulation, dans un bac avec 100ml d'eau stérile préparée à l'avance avant chaque manipulation. Cette méthodologie peut entraîner deux biais : l'un lié au fait que l'infirmière est sujet et expérimentatrice (biais de mesure) et l'autre lié à l'effet Hawthorne. Notre méthodologie, où la seule différence avec la pratique usuelle, est le fait de mettre les gants dans un sac dédié au lieu de les jeter à la poubelle, permet de limiter ces biais. La différence d'équipe et de pratique entre les deux services peut aussi être un des facteurs expliquant la différence au niveau des résultats obtenus. Compte tenu de ce

résultat décrivant un taux de contamination assez élevé, il serait très décevant que les DM dits sécurisés, ne permettent pas d'obtenir une réduction significative de l'exposition.

Aucune trace des autres cytotoxiques dosés n'a été détectée sur l'ensemble des échantillons. De plus, les 33 échantillons contaminés au cyclophosphamide étaient tous issus de protocole incluant du cyclophosphamide et les échantillons contaminés au pemetrexed étaient tous issus de protocole incluant du pemetrexed. Il semble donc qu'aucune contamination croisée ou contamination fortuite issue de la fabrication ne survienne au sein du circuit des cytotoxiques à l'ICLN.

Aucune trace de docétaxel n'a été détectée sur aucun des échantillons malgré la présence de 24 échantillons relevant d'une manipulation de cette molécule. Ceci peut s'expliquer par la limite de détection élevée du docétaxel à 30 ng/ml alors qu'elle n'est que de 1 ng/ml pour le cyclophosphamide et 2 ng/ml pour le pemetrexed. De plus, les faibles concentrations des poches de docétaxel (moyenne 0,49mg/ml ; min : 0,37mg/ml ; max : 0,60mg/ml), rendent la contamination plus difficilement détectable qu'avec le cyclophosphamide et le pemetrexed. Cependant nous expliquons principalement ce résultat par le fait que le docétaxel est le dernier produit de la cure, donc sa tubulure n'était jamais déconnectée du robinet 3 voies posé sur la voie centrale. En effet, à la fin de la perfusion de la dernière poche, les IDE rincent le cathéter et désinstallent l'ensemble robinet/aiguille de Huber sans toucher au perfuseur de la dernière poche. Ces résultats montrent que la contamination des gants se fait très probablement lors du débranchement des perfuseurs. Cette hypothèse pourrait être en défaveur du Cairdrops® par rapport aux arbres car il ne permet pas de s'affranchir des étapes de débranchement malgré la présence d'une valve bidirectionnelle. En cas de résultat en faveur du Cairdrops®, une interprétation subjective sera néanmoins nécessaire pour estimer si la taille de l'effet observé, même si la différence est significative, est suffisante pour valider le DM. Par ailleurs, tous les échantillons sont positifs au topotécan alors même que la concentration de la solution de topotécan utilisée comme étalon interne était de 0,1mg/ml, soit moins que celle de docétaxel. Cependant, la contamination volontaire avec le topotécan se faisant quelques minutes avant l'extraction dans l'EPPI, la goutte de topotécan n'avait pas le temps de sécher. Ce n'est pas le cas des éventuelles gouttes de cytotoxiques contaminant le gant, qui elles, avaient le temps de sécher et/ou d'être absorbées dans le

gant. C'est d'ailleurs pour limiter ce biais dans l'échantillonnage que les extractions ont été réalisées le jour même, hormis pour les échantillons A44, A45, A46 et A48 qui ont été traités le lendemain matin.

3.8.2 Données quantitatives

L'échantillon A10, présente une contamination au pemetrexed de près de 1mg (920µg) équivalent à un volume de 92µl, soit environ 2 gouttes. C'est le seul échantillon où des gouttes de solution ont probablement perlé sur les gants. L'ajout de valve bidirectionnelle avec le système Cairdrops® pourrait être réduire le risque pour ce type de contamination importante.

Cependant, avec un volume de contamination moyen par le cyclophosphamide de 0,139µl (min=0,006µl, max=0,804µl) nous remarquons que la contamination est de l'ordre de la microgouttelette. Le débranchement de la poche ne causant pas a priori d'aérosol, la contamination des gants doit alors se faire par contact avec une surface contaminée, comme le pas de vis de branchement Luer-Lock. Dans ce cas, il paraît peu probable que le système Cairdrops® présente un avantage par rapport au système actuel. Cependant, la quantité de contaminant est tellement faible, qu'il n'est pas à exclure que le maniement de la poche elle-même soit à l'origine de la contamination, par contact avec l'extérieur possiblement contaminée. Dans ce cas, même les arbres à perfusion n'amélioreraient pas cette situation.

Tableau 11 - Comparaison des résultats de contamination des gants au cyclophosphamide entre notre étude et celle de Rioufol *et al.*

		Contamination au Cyclophosphamide	
		Phase 1 (Estimation)	Rioufol <i>et al.</i> 2014
Quantité de cyclophosphamide sur les gants positifs (µg)	Moyenne :	1,229	7,04 *
	Médiane :	0,396	2,7
	Minimum :	0,056	0,13
	Maximum :	7,404	32,6
Volume de contaminant (µl)	Moyenne :	0,139	1,58
	Médiane :	0,044	0,55
	Minimum :	0,006	0,08
	Maximum :	0,840	6,28
		*p-value=0,056	

La quantité moyenne de contaminant mesurée dans notre étude est surestimée à cause d'une perte non mesurable de volume d'extraction. Cependant, il est possible de comparer l'ordre de grandeur des quantités et volumes de cytotoxique retrouvés sur les gants avec la publication de Rioufol et al.

La quantité moyenne de contaminant sur les gants est significativement plus faible que celle retrouvée dans l'étude de Rioufol *et al.* (1,229 µg contre 7,04 µg, p-value=0,056). Une des différences entre les 2 études est l'immédiateté de l'extraction dans la méthodologie de Rioufol *et al.* contrairement à notre étude où plusieurs heures s'écoulaient avant extraction. Ceci a laissé plus de temps au cytotoxique pour pénétrer dans le gant. Cependant, les infirmières utilisaient des gants en nitrile qui s'avèrent être les moins perméables au cytotoxique comme le montre l'étude de Wallemacq et al(109). Une autre explication quant à cette différence de quantité retrouvée sur les gants est la différence de méthodologie d'analyse entre les deux études. En effet, pour l'étude de Rioufol et al., la détection et la quantification par le spectromètre de masse n'était pas précédée d'une chromatographie pour séparer les différentes molécules. Les échantillons étaient donc passés directement dans le spectromètre favorisant les interférences pouvant augmenter la surface des pics de détection.

3.8.3 Objectifs secondaires

3.8.4 Non-conformité lié aux dispositifs

Le nombre de non-conformité lié au dispositif était nul lors de cette étude. Ce chiffre pourra être comparé avec les résultats de la phase « après » de l'étude. Cependant, comme ce sont des événements rares, la taille de 60 échantillons ne permettra probablement pas de tirer des conclusions exploitables.

3.8.4.1 Temps de réponse

Le temps moyen observé de fabrication de 45 min pour le protocole FEC et 38 min pour les autres protocoles est acceptable compte tenu du temps nécessaire à l'installation du patient, à la préparation de l'abord veineux et de l'administration des éventuelles prémédications (hydratations, antiémétiques, corticoïdes...). Cependant, les protocoles

retenus pour l'étude ne sont pas représentatifs de l'ensemble des préparations cytotoxiques de l'ICLN. En effet, il y a un biais de sélection, lié au fait que les patients recevant des protocoles FEC et les TC sont souvent convoqués tôt dans la matinée, au moment où l'activité n'est pas à son pic. Les durées enregistrées sont donc probablement sous-estimées par rapport au temps moyen réel de fabrication actuel.

L'interprétation de l'amélioration ou non des temps de fabrication (donc des temps d'accès) ne pourra se faire qu'avec les données de la phase « après ».

3.8.5 Force de l'étude

Nous nous sommes efforcés de concevoir une étude dont la méthodologie permettrait d'obtenir les résultats les plus robustes possibles. Notre protocole expérimental est inspiré des démarches hypothético-déductives des grands essais cliniques (un seul objectif principal, calcul du nombre d'échantillons nécessaires, maîtrise au possible des biais...). En effet, dans ce domaine, les études de bon niveau de preuve sont rares et les données permettant d'estimer l'efficacité des DM innovant sont rarement supportées par des résultats expérimentaux. C'est une étude d'une importante ampleur concernant l'évaluation clinique d'un DM pour sécuriser l'administration des médicaments. Et cela de par la taille l'étude : 60 échantillons pour chacune des 2 phases mais aussi de par la présence d'un étalon interne sous la forme du topotécan, permettant de valider la méthodologie d'extraction et d'exclure les faux négatifs le cas échéant. Tous les échantillons ont été retrouvés positifs au topotécan, l'étalon interne. De plus, il a été vérifié qu'à aucun moment du topotécan n'a été manipulé par les infirmières en HDJ les jours de collecte des gants, ce qui permet d'exclure le risque de contamination croisée. L'intégralité de nos extractions est donc valide. A notre connaissance, aucune étude n'avait réalisé ce type de contrôle interne. L'un des intérêts de l'étude est qu'elle se focalise sur les gants des infirmières, partie la plus sensiblement affectée par la contamination environnementale. En effet, les mains servant à toutes les manipulations, les gants sont les plus à risque de contamination, notamment cutanées.

Même si aucune corrélation quantitative ne peut être faite entre le niveau de contamination des gants et le niveau d'exposition réel du personnel, ceci reste un bon indicateur du niveau d'efficacité des DM utilisés. L'exposition réelle du personnel infirmier ne peut être évaluée

que par des mesures de contamination directement sur les mains ou par des dosages biologiques (prélèvements urinaires, recherche d'aberrations chromosomiques).

3.8.6 Limites de l'étude

3.8.6.1 Limite du protocole d'extraction

La méthode d'extraction ne permet qu'une approche semi-quantitative de la contamination présente sur les gants. En effet, l'extraction s'effectue sur l'intégralité d'un lot de gant, comportant donc de 2 à 4 paires. Or ceux-ci adsorbent à leur surface une quantité significative d'EPPI au regard des 20ml de volume d'extraction. Cette quantité d'EPPI perdue est de plus non quantifiable. Cette méthodologie a donc pour effet de surestimer la contamination présente sur les derniers gants de chaque lot, le volume de dilution étant de fait inférieur aux 20ml utilisés. Néanmoins, l'approche quantitative apporte peu d'information en pratique étant donné l'absence de lien connu entre les quantités retrouvées sur les gants et le niveau de risque.

3.8.6.2 Limite liée à la méthode de dosage

Les échantillons ont été dosés l'un après l'autre sur la même chaîne. Une micro-contamination est possible d'un échantillon sur l'autre malgré le lavage systématique de l'aiguille de l'automate. Ceci peut se produire en particulier lorsqu'un échantillon présente une concentration très élevée, le lavage ne suffisant ensuite pas à supprimer l'intégralité des traces de cytotoxique. Afin de s'affranchir au maximum de ce biais, les échantillons positifs pour une substance retrouvée sur les gants mais non manipulée le jour de prélèvement ont été dosés une seconde fois (cas de l'échantillon A11)

3.8.6.3 Limite liée au type d'étude

La méthodologie optimale impliquerait une évaluation parallèle des dispositifs avec une randomisation des cures de chimiothérapie, mais ce type d'étude entraînerait de lourdes contraintes organisationnelles. En effet, il faudrait faire cohabiter les deux dispositifs dans le service d'oncologie et au sein de l'URCC. De plus, le risque de contamination croisée pourrait biaiser fortement la mesure du critère principal.

Le système Cairdrops® entraîne des branchements et débranchements des poches d'hydratation/rinçages et nécessite de nombreuses manipulations de la ligne de perfusion. Tout ceci accroît le risque infectieux encouru par le patient. Cette étude n'est pas assez puissante pour détecter une variation du nombre d'infection.

De la même façon, nous ne connaissons pas les effets de l'augmentation de la quantité de cytotoxique effectivement injecté, qui se rapproche des valeurs prescrites réellement. Ceci peut augmenter l'efficacité des traitements, augmenter les effets indésirables, voire les deux ou bien ne rien changer. Cette étude, encore une fois, ne peut pas répondre à ces questionnements. Le suivi des patients permettra, lui, éventuellement d'analyser les effets de ce changement de méthodologie de perfusion

4 CHAPITRE V : CONCLUSIONS

Malgré toutes les mesures mises en place par la pharmacie de l'Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth pour la sécurisation du circuit du médicament par rapport à l'exposition aux cytotoxiques des professionnels de santé, la phase d'administration reste un point à améliorer. D'autre part, compte tenu de l'augmentation de l'activité de l'URCC, la pharmacie souhaitait s'affranchir de la purge des perfuseurs pour un gain de productivité sensible.

Plusieurs solutions de sécurisation de la perfusion sont proposées par des fabricants mais aucune n'a été validée par une étude scientifique. Le système Cairdrops® a été choisi a priori pour son coût réduit mais doit faire la preuve de son efficacité sur la réduction du risque d'exposition. Nous avons mis en place une étude comparative de type avant/après sur la contamination des gants des infirmiers diplômés d'état pour déterminer le réel apport de ce dispositif.

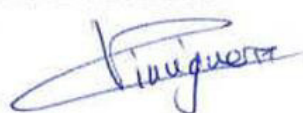
La phase « avant » évaluant la technique actuelle d'administration avec des perfuseurs purgés au solvant neutre a montré que près de deux tiers des infirmières pouvaient être exposées à des agents cytotoxiques (58%). Aucune contamination croisée n'a été détectée au seuil de la méthode analytique. Il semble donc que l'étape de débranchement des tubulures de perfuseurs contenant encore du produit soit la principale source d'exposition des infirmières. La phase « après » permettra de savoir si le dispositif dit sécurisé apporte une quantité d'effet satisfaisante sur le risque d'exposition.

Cette étude montre enfin qu'il est relativement simple de mettre en place des études rigoureuses pour évaluer en pratique l'efficacité que laissent entendre les performances annoncées par les fabricants. Il est aujourd'hui indispensable d'exiger de telles études au regard des surcoûts qu'entraînent les innovations technologiques dans le domaine des dispositifs médicaux, quel qu'en soit le niveau technique et l'impact de santé.

Le Président du Jury,
(Nom et signature)



VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Lyon, le



Vu, La Directrice de l'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon
Pour le Président de l'Université Claude Bernard

Professeure Christine VINCIGUERRA



5 CHAPITRE VI : REFERENCES

1. Santé publique France - Le cancer en France métropolitaine : projections d'incidence et de mortalité par cancer en 2017 [Internet]. [cité 27 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Le-cancer-en-France-metropolitaine-projections-d-incidence-et-de-mortalite-par-cancer-en-2017>
2. Les chiffres clés du cancer en France [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 16 mars 2018]. Disponible sur: /article/6397_les-chiffres-cles-des-cancers
3. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 27 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
4. Dr Duffour J. Le Processus de Cancérisation [Internet]. Université de Montpellier 1 - Faculté de Médecine; [cité 16 mars 2018]. Disponible sur: http://vod.ac-montpellier.fr/doc/doc031_1.pdf
5. Collège Français des pathologistes. Cellule cancéreuse et tissus cancéreux [Internet]. 2011. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_8/site/html/cours.pdf
6. Centre international de recherche sur le cancer. Mécanisme du développement tumoral [Internet]. Disponible sur: <https://www.iarc.fr/fr/publications/pdfs-online/wcr/2003/wcrf-3.pdf>
7. Pr HERON JF. Initiation tumorale [Internet]. Oncoprof.net. [cité 15 mars 2018]. Disponible sur: http://www.oncoprof.net/Generale2000/g01_HistoireGenerale/g01-hg02.php
8. Weinstein IB. Carcinogenesis as a multistage process--experimental evidence. IARC Sci Publ. 1982;(39):9-25.
9. Dr Fernando B. Cancerogénèse et notion d'épidémiologie [Internet]. Institut Régional Fédératif du Cancer; [cité 16 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.oncolie.fr/wp-content/uploads/2014/01/1-BAZAN-Fernando-CANCEROGENESE-EPIDEMIO-2014.pdf>
10. Le papillomavirus, qu'est-ce exactement ? [Internet]. Fondation Contre le Cancer. [cité 15 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/les-cancers/facteurs-de-risque/le-papillomavirus-quest-ce-exactement>
11. Yamasaki H, Ashby J, Bignami M, Jongen W, Linnainmaa K, Newbold RF, et al. Nongenotoxic carcinogens: development of detection methods based on mechanisms: a European project. Mutat Res. 12 juin 1996;353(1-2):47-63.

12. Etapes et stades du cancer - Qu'est-ce qu'un cancer ? | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 16 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Etapes-et-stades-du-cancer>
13. Comment prévenir au mieux les cancers ? - Réduire les risques de cancer | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 28 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Comment-prevenir-au-mieux-les-cancers>
14. Cancer : prévention et dépistage [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 28 mars 2018]. Disponible sur: /article/743_prevention-les-mecanismes-d-action
15. Oncogénétique - L'organisation de l'offre de soins | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 28 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique>
16. Lenglet G. Mécanisme d'action de nouveaux agents alkylants ciblant l'ADN ou les protéines. [Lille]: Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2010; 2010.
17. D'accès P. Thérapie ciblée : une révolution médicale ? [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 29 mars 2018]. Disponible sur: /article/28456_therapie-ciblee-une-revolution-medicale
18. Immunothérapie : mode d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 29 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>
19. Chimiothérapie : classification et effets secondaires [Internet]. Remede.org. [cité 25 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.remede.org/documents/chimiotherapie-classification-et.html>
20. Ratner PA, Spinelli JJ, Beking K, Lorenzi M, Chow Y, Teschke K, et al. Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. BMC Nurs. 16 sept 2010;9:15.
21. Classification du CIRC | Cancer et environnement [Internet]. [cité 25 mars 2018]. Disponible sur: http://www.cancer-environnement.fr/478-Classification-des-substances-cancerogenes.ce.aspx#La_m_thode_de_classification_du_CIRC
22. Cancérogène possible, probable ou avéré, quelles différences? [Internet]. La science de l'environnement en lien avec la santé. 2017 [cité 25 mars 2018]. Disponible sur: <http://science-environnement.com/sante-environnement/qu-est-ce-qu-un-produit-cancerogene-cancerigene-agents-cmr/>
23. Polovich M. Minimizing Occupational Exposure to Antineoplastic Agents. J Infus Nurs Off Publ Infus Nurses Soc. oct 2016;39(5):307-13.

24. IARC Monographs- Classifications [Internet]. [cité 25 mars 2018]. Disponible sur: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/>
25. Villarini M, Gianfredi V, Levorato S, Vannini S, Salvatori T, Moretti M. Occupational exposure to cytostatic/antineoplastic drugs and cytogenetic damage measured using the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay: A systematic review of the literature and meta-analysis. *Mutat Res.* déc 2016;770(Pt A):35-45.
26. Kopjar N, Garaj-Vrhovac V, Kasuba V, Rozgaj R, Ramić S, Pavlica V, et al. Assessment of genotoxic risks in Croatian health care workers occupationally exposed to cytotoxic drugs: a multi-biomarker approach. *Int J Hyg Environ Health.* juill 2009;212(4):414-31.
27. Deng H, Zhang M, He J, Wu W, Jin L, Zheng W, et al. Investigating genetic damage in workers occupationally exposed to methotrexate using three genetic end-points. *Mutagenesis.* sept 2005;20(5):351-7.
28. Mahmoodi M, Soleyman-Jahi S, Zendehtdel K, Mozdarani H, Azimi C, Farzanfar F, et al. Chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges, and micronuclei in lymphocytes of oncology department personnel handling anti-neoplastic drugs. *Drug Chem Toxicol.* avr 2017;40(2):235-40.
29. Testa A, Giachelia M, Palma S, Appolloni M, Padua L, Tranfo G, et al. Occupational exposure to antineoplastic agents induces a high level of chromosome damage. Lack of an effect of GST polymorphisms. *Toxicol Appl Pharmacol.* 15 août 2007;223(1):46-55.
30. McDiarmid MA, Rogers B, Oliver MS. Chromosomal effects of non-alkylating drug exposure in oncology personnel. *Environ Mol Mutagen.* mai 2014;55(4):369-74.
31. McDiarmid MA, Oliver MS, Roth TS, Rogers B, Escalante C. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. *J Occup Environ Med.* oct 2010;52(10):1028-34.
32. Gajski G, Ladeira C, Gerić M, Garaj-Vrhovac V, Viegas S. Genotoxicity assessment of a selected cytostatic drug mixture in human lymphocytes: A study based on concentrations relevant for occupational exposure. *Environ Res.* 1 févr 2018;161:26-34.
33. Falck K, Gröhn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet Lond Engl.* 9 juin 1979;1(8128):1250-1.
34. Sotaniemi EA, Sutinen S, Arranto AJ, Sutinen S, Sotaniemi KA, Lehtola J, et al. Liver damage in nurses handling cytostatic agents. *Acta Med Scand.* 1983;214(3):181-9.
35. McDiarmid M, Egan T. Acute occupational exposure to antineoplastic agents. *J Occup Med Off Publ Ind Med Assoc.* déc 1988;30(12):984-7.
36. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. *Am J Hosp Pharm.* mars 1993;50(3):455-62.

37. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses. *Cancer Nurs.* août 1993;16(4):288-95.
38. Skov T, Maarup B, Olsen J, Rørth M, Winthereik H, Lynge E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med.* déc 1992;49(12):855-61.
39. Connor TH, Lawson CC, Polovich M, McDiarmid MA. Reproductive Health Risks Associated with Occupational Exposures to Antineoplastic Drugs in Health Care Settings: A Review of the Evidence. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med.* sept 2014;56(9):901-10.
40. Lawson CC, Rocheleau CM, Whelan EA, Lividoti Hibert EN, Grajewski B, Spiegelman D, et al. Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol.* avr 2012;206(4):327.e1-8.
41. Valanis B, Vollmer W, Labuhn K, Glass A. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med.* juin 1997;39(6):574-80.
42. Selevan SG, Lindbohm ML, Hornung RW, Hemminki K. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. *N Engl J Med.* 7 nov 1985;313(19):1173-8.
43. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 / 2013 / Communiqués de presse / Espace presse / Accueil [Internet]. [cité 27 janv 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Espace-presse/Communiqués-de-presse/2013/Evolution-de-l-incidence-et-de-la-mortalité-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>
44. Boiano JM, Steege AL, Sweeney MH. Adherence to safe handling guidelines by health care workers who administer antineoplastic drugs. *J Occup Environ Hyg.* 2014;11(11):728-40.
45. Ministère de la Santé et des Solidarités. Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. 2005-1023 août 24, 2005.
46. Ministère de la Santé et des Solidarités. Décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. 2008-1121 oct 31, 2008.
47. Direction Générale de l'Offre de Soins. Circulaire DHOS/SDO n° 2005-101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie.
48. La chimiothérapie [Internet]. Institut National du Cancer. [cité 27 janv 2018]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/La-chimiotherapie>

49. Sabatini L, Barbieri A, Lodi V, Violante FS. Biological monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs in hospital settings. *Med Lav.* oct 2012;103(5):394-401.
50. Code du travail - Article R4412-3. Code du travail.
51. Décret n° 2015-612 du 3 juin 2015 transposant la directive 2014/27/UE du Parlement européen et du Conseil du 26 février 2014 et modifiant le code du travail afin de l'aligner sur le règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges. 2015-612 juin 3, 2015.
52. Décret n° 2001-97 du 1er février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail (deuxième partie : Décrets en Conseil d'État).
53. Décret n° 2003-1254 du 23 décembre 2003 relatif à la prévention du risque chimique et modifiant le code du travail (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 2003-1254 déc 23, 2003.
54. Desplat L. Exposition du personnel des établissements de soin aux médicaments anticancéreux [Internet] [other]. GIMS, Service de santé au travail, 11 rue de la République, 13002 Marseille; 2016 [cité 21 mars 2018]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01436406/document>
55. Cour de cassation, civile, Chambre sociale, 18 décembre 2013, 12-15.454, Publié au bulletin [Internet]. Publié au bulletin. 2013 [cité 23 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichJuriJudi.do?idTexte=JURITEXT000028357846>
56. Lardin B. Les risques professionnels liés à l'exposition aux anticancéreux. *Bulletin Infirmier du Cancer.* juin 2004;Vol 4(2):8-17.
57. Lê LMM. Exploitation des données spectrales dans la sécurisation du circuit des médicaments anticancéreux [Thèse de doctorat]. [France]: Université Paris-Sud; 2014.
58. Ndaw S, Capitaine L. Médicaments cytotoxiques et soignants : Manipulez avec précaution! [Internet]. Institut National de Recherche et de Sécurité au Travail (INRS) pour la prévention des maladies professionnelles et des accidents du travail; 2012 [cité 2 avr 2018]. Disponible sur: [https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi2vvjxnZzaAhWNW8AKHRL6B_wQFggqMAE&url=http%3A%2F%2Fwww.inrs.fr%2Fdms%2Finrs%2FCataloguePapier%2FED%2FTI-ED-6138%2fed6138.pdf&usg=AOvVaw0UIb7YMv5CSeVm0-k7uLTf](https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi2vvjxnZzaAhWNW8AKHRL6B_wQFggqMAE&url=http%3A%2F%2Fwww.inrs.fr%2Fdms%2Finrs%2FCataloguePapier%2FED%2FTI-ED-6138%2Fed6138.pdf&usg=AOvVaw0UIb7YMv5CSeVm0-k7uLTf)
59. Pillière F. Cytotoxique et personnel soignant [Internet]. Journée SFMT : actualités en santé au travail en milieu de soins; 2015 janv 23 [cité 2 avr 2017]; Paris. Disponible sur: http://www.smtaquitaine.fr/uploads/media_items/cytostatiques-et-personnel-soignant.original.pdf

60. Environmental Sampling, Decontamination, Protective Equipment, Closed System Transfer Devices, and Work Practice: Hazardous Drug Exposures in Healthcare | NIOSH | CDC [Internet]. 2018 [cité 20 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/sampling.html>
61. Kibby T. A review of surface wipe sampling compared to biologic monitoring for occupational exposure to antineoplastic drugs. *J Occup Environ Hyg.* 2017;14(3):159-74.
62. Petit M, Christophe C, Manon R, Marc M, Charleric B, Patrice V. Environmental monitoring by surface sampling for cytotoxics: a review. *Environ Monit Assess.* janv 2017;189(2):52.
63. Occupational Monitoring: Hazardous Drug Exposures in Healthcare | NIOSH | CDC [Internet]. 2018 [cité 20 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/monitoring.html>
64. Masson E. Tests de génotoxicité [Internet]. EM-Consulte. [cité 20 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/12049/tests-de-genotoxicite>
65. Poupeau C, Roland C, Bussièrès J-F. Surveillance urinaire des professionnels de la santé exposés aux antinéoplasiques dans le cadre de leur travail: revue de la littérature de 2010 à 2015. *Can J Hosp Pharm.* 2016;69(5):376-87.
66. Sessink PJ, Van de Kerkhof MC, Anzion RB, Noordhoek J, Bos RP. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route? *Arch Environ Health.* juin 1994;49(3):165-9.
67. Baker ES, Connor TH. Monitoring occupational exposure to cancer chemotherapy drugs. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 nov 1996;53(22):2713-23.
68. McDevitt JJ, Lees PS, McDiarmid MA. Exposure of hospital pharmacists and nurses to antineoplastic agents. *J Occup Med Off Publ Ind Med Assoc.* janv 1993;35(1):57-60.
69. Kromhout H, Hoek F, Uitterhoeve R, Huijbers R, Overmars RF, Anzion R, et al. Postulating a dermal pathway for exposure to anti-neoplastic drugs among hospital workers. Applying a conceptual model to the results of three workplace surveys. *Ann Occup Hyg.* oct 2000;44(7):551-60.
70. Hon C-Y, Astrakianakis G, Danyluk Q, Chu W. Pilot Evaluation of Dermal Contamination by Antineoplastic Drugs among Hospital Pharmacy Personnel. *Can J Hosp Pharm.* sept 2011;64(5):327-32.
71. Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities. *Int Arch Occup Environ Health.* juin 2005;78(5):403-12.

72. Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Occupational dermal exposure to cyclophosphamide in Dutch hospitals: a pilot study. *Ann Occup Hyg.* avr 2004;48(3):237-44.
73. Hon C-Y, Teschke K, Chu W, Demers P, Venners S. Antineoplastic drug contamination of surfaces throughout the hospital medication system in Canadian hospitals. *J Occup Environ Hyg.* 2013;10(7):374-83.
74. Kieffer C, Verhaeghe P, Lagrassa S, Grégoire R, Moussaoui Z, Casteras-Ducros C, et al. Preventing the contamination of hospital personnel by cytotoxic agents: evaluation and training of the para-professional healthcare workers in oncology units. *Eur J Cancer Care (Engl).* mai 2015;24(3):404-10.
75. Favier B, Latour JF, Ardiet C, Voloch A. Évaluation de la contamination des gants et des mains du personnel infirmier avant et après formation à la manipulation des anticancéreux. /data/revues/12503274/00630001/20/ [Internet]. 15 févr 2008 [cité 28 mars 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/72327>
76. Sugiura S, Asano M, Kinoshita K, Tanimura M, Nabeshima T. Risks to health professionals from hazardous drugs in Japan: a pilot study of environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* mars 2011;17(1):14-9.
77. Crauste-Manciet S, Sessink PJM, Ferrari S, Jomier J-Y, Brossard D. Environmental contamination with cytotoxic drugs in healthcare using positive air pressure isolators. *Ann Occup Hyg.* oct 2005;49(7):619-28.
78. Martín Lancharro P, De Castro-Acuña Iglesias N, González-Barcala F-J, Moure González JD. Evidence of exposure to cytostatic drugs in healthcare staff: a review of recent literature. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp.* 1 nov 2016;40(n06):604-21.
79. Kiffmeyer TK, Tuerk J, Hahn M, Stuetzer H, Hadtstein C, Heinemann A, et al. Application and assessment of a regular environmental monitoring of the antineoplastic drug contamination level in pharmacies - the MEWIP project. *Ann Occup Hyg.* mai 2013;57(4):444-55.
80. Nussbaumer S. Etat des lieux de la contamination cytotoxique au sein d'une unité de reconstitution. Communication orale courte présenté à: 14ème réunion du GERPAC; 2011 oct 5; Presqu'île de Giens.
81. Taurin S. Evaluation de la contamination chimique lors de la préparation de chimiothérapies au sein d'une URCC. Communication orale courte présenté à: 14ème réunion du GERPAC; 2011 oct 5; Presqu'île de Giens.
82. Vyas N, Turner A, Clark JM, Sewell GJ. Evaluation of a closed-system cytotoxic transfer device in a pharmaceutical isolator. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract.* févr 2016;22(1):10-9.

83. Miyake T, Iwamoto T, Tanimura M, Okuda M. Impact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital. SpringerPlus. déc 2013;2(1):273.
84. Forges F, Simoens X, Chauvin F. Comparative parallel assessment of a transfer device in reducing 5-fluorouracil environmental contamination inside positive air pressure isolators. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. mars 2011;17(1):61-7.
85. Yoshida J, Tei G, Mochizuki C, Masu Y, Koda S, Kumagai S. Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. Ann Occup Hyg. mars 2009;53(2):153-60.
86. Evan Call, Brian Bill, Chad McLean, Nathan Call, Allyn Bernkopf, Craig Oberg. Hazardous Drug Contamination of Drug Preparation Devices and Staff: A Contamination Study Simulating the Use of Chemotherapy Drugs in a Clinical Setting. Hosp Pharm. 1 sept 2017;52(8):551-8.
87. Simon N, Vasseur M, Pinturaud M, Soichot M, Richeval C, Humbert L, et al. Effectiveness of a Closed-System Transfer Device in Reducing Surface Contamination in a New Antineoplastic Drug-Compounding Unit: A Prospective, Controlled, Parallel Study. PLoS ONE [Internet]. 8 juill 2016 [cité 22 mars 2018];11(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4938267/>
88. Bertrand Favier, Laurence Gilles, Claude Ardiét, Jean François Latour. External contamination of vials containing cytotoxic agents supplied by pharmaceutical manufacturers. J Oncol Pharm Pract. 1 mars 2003;9(1):15-20.
89. Sandrine Fleury-Souverain, Susanne Nussbaumer, Marc Mattiuzzo, Pascal Bonnabry. Determination of the external contamination and cross-contamination by cytotoxic drugs on the surfaces of vials available on the Swiss market. J Oncol Pharm Pract. 1 avr 2014;20(2):100-11.
90. Luci A. Power, Paul J. M. Sessink, Kathy Gesy, Flay Charbonneau. Hazardous Drug Residue on Exterior Vial Surfaces: Evaluation of a Commercial Manufacturing Process. Hosp Pharm. 1 avr 2014;49(4):355-62.
91. Vyas N, Yiannakis D, Turner A, Sewell GJ. Occupational exposure to anti-cancer drugs: A review of effects of new technology. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. août 2014;20(4):278-87.
92. Gilles L, Elie C, Favier B, Latour JF. Médicaments cytotoxiques : Evaluation de l'impact de la purge des lignes de perfusion sur l'exposition du personnel infirmier. 4èmes Journées Nationales de la SFPO Monte-Carlo; 2003 oct 17; Monaco.
93. Rioufol C, Ranchon F, Schwiertz V, Vantard N, Joue E, Gourc C, et al. Administration of anticancer drugs: exposure in hospital nurses. Clin Ther. 1 mars 2014;36(3):401-7.

94. Crickman R. Chemotherapy Safe Handling: Limiting Nursing Exposure With a Hazardous Drug Control Program. *Clin J Oncol Nurs*. 01 2017;21(1):73-8.
95. Hon C-Y, Teschke K, Demers PA, Venners S. Antineoplastic drug contamination on the hands of employees working throughout the hospital medication system. *Ann Occup Hyg*. juill 2014;58(6):761-70.
96. Pethran A, Schierl R, Hauff K, Grimm C-H, Boos K-S, Nowak D. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. *Int Arch Occup Environ Health*. févr 2003;76(1):5-10.
97. Davis J, McLauchlan R, Connor TH. Exposure to hazardous drugs in healthcare: an issue that will not go away. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. mars 2011;17(1):9-13.
98. Glossaire - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 4 mars 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/D#term_16195](http://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/D#term_16195)
99. Conseil des communautés européennes. Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux. L 169/1 jkuillet, 1993.
100. Code de la santé publique - Article R5211-1. Code de la santé publique.
101. Conseil des communautés européennes. Directive 90/385/CEE du Conseil du 20 juin 1990 concernant le rapprochement des législations des Etats membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs. 90/385/CEE juill 20, 1990.
102. Le Marquage CE des dispositifs médicaux - Guides MEDDEVs [Internet]. [cité 4 mars 2018]. Disponible sur: http://pharmacie.univ-lille2.fr/coursenligne/marquagece/co/1_4_GuidesMEDDEVs.html
103. Parlement Européen. Règlement (UE) 2017/745 du Parlement Européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux. L 117/1 mai 5, 2017.
104. Le Parlement Européen et le conseil de l'Union Européenne. Directive 2007/47/CE du Parlement Européen et du Conseil du 5 septembre 2007 modifiant la directive 90/385/CEE du Conseil concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CEE du Conseil relative aux dispositifs médicaux et la directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché des produits biocides. L 247/21 sept 21, 2007.
105. TC210/JWG1 à propos de l'auteur GPCDM et réglementation A et formation CAS et I, WG 6 W. Marquage CE des dispositifs médicaux : Vue globale [Internet]. Qualitiso. 2015 [cité 10 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.qualitiso.com/marquage-ce-dispositif-medical/>

106. ISO 13485:2016 - Dispositifs médicaux -- Systèmes de management de la qualité -- Exigences à des fins réglementaires [Internet]. [cité 10 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/standard/59752.html>
107. TC210/JWG1 à propos de l'auteur GPCDM et réglementation A et formation CAS et I, WG 6 W. Marquage CE des dispositifs médicaux de classe I [Internet]. Qualitiso. 2015 [cité 4 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.qualitiso.com/dispositif-medical-classe-1-declaration-ce-conformite/>
108. Gilles L, Favier B, Lombard I, Ardiet C, Boufercha R, Catros F, et al. Médicaments cytotoxiques : évaluation de l'impact de la purge des lignes de perfusion sur l'exposition du personnel infirmier. Arch Mal Prof Environ. 1 mars 2004;65(1):9-17.
109. Wallemacq PE, Capron A, Vanbinst R, Boeckmans E, Gillard J, Favier B. Permeability of 13 different gloves to 13 cytotoxic agents under controlled dynamic conditions. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 15 mars 2006;63(6):547-56.

6 ANNEXES

6.1 Annexe 1 – Méthodologie standardisée de prélèvement de la surface des gants

- Matériel nécessaire pour chaque série de gants :
 - un champ stérile
 - une paire de gants propres
 - un bac propre
 - une dosette de 20ml d'Eau Pour Préparation Injectable (EPPI)
 - un tube propre étiqueté avec un bouchon
 - solution de topotécan dilué à 100µg/ml
 - seringue Luer Lock de 1 ml et de 3ml
- Préparer la solution diluée de topotécan sous isolateur : vider un Ecoflac de NaCl 0.9%, injecter 36 ml de NaCl 0.9% dans le flacon, injecter 4 ml de Topotécan dans le flacon pour obtenir une solution diluée à 100 µg/ml, étiqueter la solution qui est stable 30 jours à une température inférieure à 25°C.
- Enfiler une paire de gants propre pour chaque série de gants à prélever
- Préparer un bac contenant 20 ml d'EPPI
- Remettre les gants à l'endroit
- Le nombre de paire de gants sera vérifié et noté
- Avec la seringue Luer Lock de 1ml, déposer l'équivalent d'une goutte de solution de Topotécan diluée à 100µg/ml sur l'auriculaire du premier gant et laisser sécher quelques minutes. Il ne sera extrait qu'en dernier.
- Enfiler les gants à prélever par-dessus les gants propres, paire par paire
- Plonger soigneusement chaque face des chaque gant dans le bac d'EPPI
- Frictionner 10 fois les paumes au dessus du bac d'EPPI en faisant attention de ne pas laisser de zone sèche. Replonger les paumes dans l'EPPI
- Frictionner 10 fois le dessus des gants au dessus du bac d'EPPI en faisant attention de ne pas laisser de zone sèche. Replonger les dans l'EPPI
- Enfin frictionner le bout des doigts dans l'EPPI. Laisser égoutter quelques secondes au dessus du bac.

- Retirer les gants et recommencer avec la paire suivante.
- Ce mode opératoire devra être scrupuleusement respecté pour minimiser le risque de contamination croisée lors de l'extraction.
- Avec la seringue Luer Lock de 3ml, un aliquot d'environ 2 ml sera recueilli dans le tube identifié
- A la fin du prélèvement, jeter la totalité du matériel usagé et recommencer une nouvelle procédure avec du matériel propre.
- Recommencer la procédure pour chaque nouvelle série de gants.

6.2 Annexe 2 - Résultats de l'étude

Tableau 12 - Données de l'étude (échantillons A1 à A20)

N°	Protocole	Concentration en cytotoxique dans la solution préparée à administrer au patient (mg/ml)			Nombre de paires de gants utilisées	Temps de réponse (min)	Concentration en cytotoxique retrouvée dans les échantillons suite à l'extraction (ng/ml)		
		Cyclophosphamide	Docétaxel	Pemetrexed			Cyclophosphamide	Pemetrexed	Topotécán
A1	FEC	7,12			3	73	< 2,5	< 2,5	13,8
A2	TCH	10,86	0,54		3	15	< 2,5	< 2,5	28,9
A3	TC	10,26	0,51		3	13	< 2,5	< 2,5	16,5
A4	TC	12,00	0,48		4	31	6,3	< 2,5	14,0
A5	FEC	7,95			3	28	10,4	< 2,5	11,4
A6	FEC	8,50			4	35	18,5	< 2,5	18,1
A7	FEC	8,05			3	40	158,3	< 2,5	19,8
A8	FEC	7,08			3	20	297,5	< 2,5	57,5
A9	FEC	7,45			3	47	< 2,5	< 2,5	16,7
A10	CARBO-ALIMTA			10,00	3	107	< 2,5	46000	20,4
A11	FEC	11,10			3	74	< 2,5	< 2,5	10,0
A12	TC	9,42	0,47		3	70	< 2,5	< 2,5	9,4
A13	FEC	8,55			3	36	5,2	< 2,5	> 50
A14	FEC	8,30			3	61	< 2,5	< 2,5	11,0
A15	FEC	8,65			3	56	71,7	< 2,5	14,2
A16	FEC	7,55			3	21	8,8	< 2,5	15,5
A17	TC	10,14	0,51		4	16	< 2,5	< 2,5	20,9
A18	TCH	10,80			4	12	< 2,5	< 2,5	37,5
A19	FEC	9,70			3	35	< 2,5	< 2,5	33,5
A20	CDDP-ALIMTA-AVASTIN			8,55	4	15	< 2,5	4,1	14,6

Tableau 13 - Données de l'étude (échantillons A21 à A40)

N°	Protocole	Concentration en cytotoxique dans la solution préparée à administrer au patient (mg/ml)			Nombre de paires de gants utilisées	Temps de réponse (min)	Concentration en cytotoxique retrouvée dans les échantillons suite à l'extraction (ng/ml)		
		Cyclophosphamide	Docétaxel	Pemetrexed			Cyclophosphamide	Pemetrexed	Topotécan
A21	FEC	8,05			3	66	66,8	< 2,5	42,9
A22	FEC	9,30			3	69	2,8	< 2,5	9,4
A23	FEC	9,20			3	19	59,1	< 2,5	9,4
A24	TC	12,00	0,60		3	13	370,2	< 2,5	5,3
A25	TC	10,30	0,52		3	15	< 2,5	< 2,5	14,4
A26	FEC	5,40			3	53	< 2,5	< 2,5	5,0
A27	TC	10,26	0,51		3	56	70,4	< 2,5	5,3
A28	FEC	8,55			3	33	76,5	< 2,5	15,4
A29	FEC	8,50			3	22	< 2,5	< 2,5	29,6
A30	FEC	7,55			3	29	< 2,5	< 2,5	21,2
A31	TC	11,34	0,57		3	35	4,2	< 2,5	18,0
A32	TC	9,36	0,47		3	54	12,6	< 2,5	18,4
A33	TC	8,22	0,41		3	9	< 2,5	< 2,5	7,3
A34	TC	7,34	0,37		3	51	< 2,5	< 2,5	9,8
A35	FEC	9,70			3	36	301,2	< 2,5	9,0
A36	TC	8,55	0,43		2	55	< 2,5	< 2,5	8,9
A37	FEC	8,05			3	21	< 2,5	< 2,5	21,6
A38	FEC	8,05			3	89	< 2,5	< 2,5	15,6
A39	TC	12,00	0,60		3	18	51,2	< 2,5	9,9
A40	CDDP-ALIMTA-AVASTIN			8,55	4	33	< 2,5	< 2,5	18,6

Tableau 14 - Données de l'étude (échantillons A41 à A60)

N°	Protocole	Concentration en cytotoxique dans la solution préparée à administrer au patient (mg/ml)			Nombre de paires de gants utilisées	Temps de réponse (min)	Concentration en cytotoxique retrouvée dans les échantillons suite à l'extraction (ng/ml)		
		Cyclophosphamide	Docétaxel	Pemetrexed			Cyclophosphamide	Pemetrexed	Topotécan
A41	FEC	8,95			3	10	43,5	< 2,5	13,6
A42	FEC	9,20			4	20	5,3	< 2,5	13,6
A43	TC	8,88	0,44		2	49	2,9	< 2,5	12,3
A44	FEC	9,20			3	34	< 2,5	< 2,5	12,2
A45	TC	11,52	0,58		3	36	14,5	< 2,5	9,8
A46	FEC	9,30			3	36	< 2,5	< 2,5	5,8
A47	TC	10,14	0,51		3	76	< 2,5	< 2,5	9,9
A48	FEC	9,15			3	29	33,1	< 2,5	12,2
A49	TC	10,98	0,55		3	51	4,9	< 2,5	15,6
A50	FEC	9,05			3	24	73,0	< 2,5	19,1
A51	TCH	9,18	0,46		4	40	15,1	< 2,5	15,8
A52	FEC	7,55			4	86	< 2,5	< 2,5	7,2
A53	FEC	5,40			4	84	100,7	< 2,5	13,3
A54	TC	9,42	0,47		2	12	< 2,5	< 2,5	19,1
A55	TC	9,96	0,50		3	45	36,7	< 2,5	16,3
A56	FEC	8,50			4	81	12,2	< 2,5	23,1
A57	FEC	9,70			4	68	19,8	< 2,5	18,2
A58	TC	7,74	0,39		3	34	49,5	< 2,5	7,8
A59	TC	8,28	0,41		4	45	6,9	< 2,5	16,0
A60	TC	11,22	0,56		3	65	18,4	< 2,5	13,4

L'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon I n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses : ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS

La pharmacie de l'Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth ou ICLN a fabriqué 49338 préparations de chimiothérapies en 2017. C'est autant de préparations qui ont été manipulées par les préparateurs en pharmacie et les infirmières des services de soins. Malgré toutes les mesures mises en place pour la sécurisation du circuit du médicament par rapport à l'exposition aux cytotoxiques des professionnels de santé, la phase d'administration reste un point à améliorer. En effet, les infirmières doivent actuellement débrancher les chimiothérapies après administration alors que les tubulures sont remplies de chimiothérapie cytotoxique. D'autre part, compte tenu de l'augmentation de l'activité de l'URCC, la pharmacie souhaite s'affranchir de la purge des perfuseurs pour un gain de productivité sensible.

Plusieurs solutions de sécurisation de la perfusion sont proposées par des fabricants mais aucune n'a été validée par une étude scientifique. Le système Cairdrops® a été choisi a priori pour son coût réduit mais doit faire la preuve de son efficacité sur la réduction du risque d'exposition.

Nous avons mis en place une étude comparative de type avant/après sur la contamination des gants des infirmiers diplômés d'état pour déterminer le réel apport de ce dispositif. La phase « avant » évaluant la technique actuelle d'administration avec des perfuseurs purgés au solvant neutre a montré que près de deux tiers des infirmières pouvaient être exposées à des agents cytotoxiques (58%). Aucune contamination croisée n'a été détectée au seuil de la méthode analytique. Il semble donc que l'étape de débranchement des tubulures de perfuseurs contenant encore du produit soit la principale source d'exposition des infirmières. La phase « après » permettra de savoir si le dispositif dit sécurisé apporte une quantité d'effet satisfaisante sur le risque d'exposition.

Cette étude montre enfin qu'il est relativement simple de mettre en place des études rigoureuses pour évaluer en pratique l'efficacité que laissent entendre les performances annoncées par les fabricants. Il est aujourd'hui indispensable d'exiger de telles études au regard des surcoûts qu'entraînent les innovations technologiques dans le domaine des dispositifs médicaux, quel qu'en soit le niveau technique et l'impact de santé.