



UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2015

THESE 2015 / TOU3 / 2049

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

obtenu après soutenance du

Mémoire du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 17 Juin 2015

Par

ROUGE Nicolas

**ETUDE, VALIDATION, ET INTEGRATION D'UN PROCESSUS DE
QUALIFICATION DU PERSONNEL PHARMACEUTIQUE, AU SEIN DE
L'UNITE CENTRALISEE DE PREPARATION DES MEDICAMENTS
ANTICANCEREUX DU CENTRE HOSPITALIER D'AGEN**

Directeur de thèse : D^r. GUILLAUDIN CHRISTIAN

JURY

Président : P^r. SALLERIN Brigitte

1er assesseur : D^r. DJABAROUTI Sarah

2ème assesseur : D^r. GORCE Thomas

3ème assesseur : D^r. VITALE Gilles

4ème assesseur : D^r. GUILLAUDIN Christian

Au président de jury,

Madame le Professeur Brigitte Sallerin,

Professeur à la faculté de pharmacie de Toulouse

Vous me faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse. Votre implication et votre soutien auprès des étudiants se confirme ce jour.

Au jury de thèse,

À mon directeur de thèse,

Docteur Christian Guillaudin

Je te remercie d'avoir accepté d'encadrer et œuvré à la conduite de ce travail. Je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée, ainsi que pour tes enseignements au quotidien.

Au Docteur Sarah Djabarouti

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Permettez-moi de vous témoigner ici l'expression de mon respect le plus sincère.

Au Docteur Thomas Gorce

Je te remercie de ta présence ce jour, ainsi que pour tes conseils par le passé, présent et avenir.

Au Docteur Gilles Vitale

Je suis ravi de te compter parmi les membres de ce jury. Je te remercie pour ta disponibilité qui n'est qu'une de tes nombreuses qualités humaines.

À mes parents, pour tout l'amour et la patience que vous m'avez donné.

À Clémence l'expatriée irlandaise, qui a remporté haut la main le jeu du « qui aura sa thèse avant l'autre ».

A Dominique pour m'avoir transmis tout ton stock de livres et BD, qui me suivront encore longtemps.

À Lesly, Geoffroy, et Charline, pour les multiples séries de 400 coups effectués lors de notre enfance.

À Alex, Céline, Ben, Romain, Gaëlle, Jérôme, Laurianne, François, Thomas, et Bao pour tous ces souvenirs (ou pas) de vie étudiante clermontoise C'est avec nostalgie et bonheur que je repense souvent à vous, ainsi qu'à tous ceux qu'il serait trop long de citer.

À mes rencontres toulousaines, Eliza, Titi, Marie, Anne Sophie, Christelle, Caro, Fred, Laurent, Tom, Angèle, Béné, et Fanny, pour tous ces bons moments.

À Guigui, exilé auvergnat en terre occitane, tout comme moi. Je te souhaite le meilleur dans ton aventure parisienne.

À tous ceux qui ne sont plus là.

À Nathalie, qui illumine ma vie de sa joie de vivre, de sa bonne humeur, de son doux caractère depuis notre rencontre.

À C..., fruit de notre amour.

Définition et lexique :

Aide manipulateur : Personnel de la PUI assistant hors isolateur, le manipulateur reconstituant les médicaments anticancéreux, au sein de l'UCPMA

AFNOR : Agence Française de Normalisation

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

ARS : Agence régionale de la Santé

BPO : Bonnes Pratiques Opérationnelles

CNPF : Conseil National du Patronat Français

CPNE : Commission Paritaire Nationale pour l'Emploi

COFRAC : Comité Français d'Accréditation.

CQP : Certificat de Qualification Professionnelle

DCI : Dénomination Commune Internationale.

DPC : Développement Personnel Continu :

DMSUU : Dispositifs Médicaux Stériles à Usage Unique

EHPAD : Établissement d'Hébergement de Personnes Âgées Dépendantes

EPPI : Eau PPI : Eau Pour Préparation Injectable.

ETP : Équivalent Temps Plein

GERPAC : Groupe d'Évaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée.

GHT : Groupement Hospitalier de Territoire.

GPMC : Gestion Prévisionnelle des Métiers et Compétences.

Habilité : Agent de la PUI préparant des chimiothérapies.

H-GHS : Hors Groupe Homogène de Séjours

IFSI : Institut de Formation en Soins Infirmiers

INPES : Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé.

Junior : Personnel non qualifié, non habilité compagnonné par un sénior au sein de l'UCPMA

LEEM : les entreprises du médicament

Manipulateur : Personnel de la PUI affecté au poste de reconstitution des médicaments anticancéreux, au sein de l'UCPMA

MEDEF : Mouvement des Entreprises de France

NHS : National Health Service.

ONCOLOR : Réseau régional de cancérologie en Lorraine

OGDPC : Organisme Gestionnaire du Développement Personnel Continu.

OPCT : Objets Perforants, Coupants, Tranchants

PPH : préparateur titulaire du diplôme de Préparateur en Pharmacie Hospitalier

PRE : Plan de Retour à l'Équilibre.

RCA : Réseau de Cancérologie Aquitain

RNCP : Répertoire National des Certifications professionnelles.

Sénior : Personnel habilité (qualifié ou non) chargé du compagnonnage d'un junior au sein de l'UCPMA

SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

SSR : Service de soins et de réadaptation

TRA : Test de Remplissage Aseptique

UCPMA : Unité Centralisée de Préparation des Médicaments Anticancéreux

UCSP : Unité Centralisée de Stérilisation Pharmaceutique

USLD : Unité de Soins de Longue Durée

ZAC : une Zone à Atmosphère Contrôlée

Définition de la symbolique des encadrements

Cadre fin : Cadre délimitant une zone de texte, à des fins de lisibilité.

Cadre large : Zone de texte correspondant à une synthèse du chapitre en cours.

Cadre large à angle arrondi : Zone de texte correspondant à une interprétation du chapitre en cours.

Table des matières :

Introduction.....	14
Première partie : La qualification du personnel en pharmacie hospitalière.....	15
1. La qualification du personnel, source de qualité.	15
1.1. Historique de la qualité dans le domaine de la santé.	15
1.2. La qualité et le pharmacien hospitalier.	16
1.3. Référentiels opposables.	16
1.3.1. Le personnel et les BPPH (2001).	17
1.3.2. Le personnel et les BPP (2007).....	19
1.3.3 Le personnel et les BPF (2011).....	20
1.4 La qualification du personnel, source d'éthique pharmaceutique ?.....	23
2. L'univers du capital humain.	25
2.1. Définition du capital humain.	25
2.2. Définition de la compétence professionnelle :.....	26
2.3 La formation professionnelle.....	29
2.3.1 Définition.	29
2.3.2 Type de formation :	29
2.3.3 Les 4 facteurs clé de la réussite d'une formation : STAR.	30
2.3.4 Limites de la formation.....	31
2.3.5 Évaluation de l'efficacité de la formation.....	32
2.4. Définition de la qualification professionnelle.	34
2.5. Définition de l'habilitation professionnelle.....	34
Deuxième partie: Élaboration du processus de qualification des manipulateurs d'anticancéreux au CH d'Agen.....	35
1. Problématique.....	36
1.1. Présentation du Centre Hospitalier d'Agen.....	36
1.2. Présentation de la pharmacie à usage intérieur du CH d'AGEN.	36
1.2.1. Missions de la PUI et composition du personnel.	36
1.2.2. Présentation de l'Unité Centralisée de Préparation des Médicaments Anticancéreux (UCPMA).	38
1.3. Problématique.	39
1.3.1. Relation ETP requis en fonction de l'activité.....	39
1.3.2. Relation individu habilité en fonction des ETP requis.	41
2. Objectifs.....	43
3. Matériels et méthode.....	44

3.1. Revue de la littérature et la méthodologie de qualification des manipulateurs de médicaments anticancéreux.	45
3.2. Définition des facteurs de réussites de la formation, et champs de compétences associés aux postes à qualifier.....	49
3.2.1. Définition des facteurs de réussites de la formation.	49
3.2.1.1 La Sélection (S).....	49
3.2.1.2 La qualité pédagogique (T comme training).	49
3.2.1.3 Le « bon moment » (A comme adéquation).	50
3.2.1.4 L'importance perçue (R comme résultats attendus)	50
3.2.2. Définitions des différents champs de compétences.	50
3.2.2.1. Approche par des savoirs.	51
3.2.2.2. Approche par des savoir-faire.	51
3.2.2.2.1. Approche des savoir-faire de l'aide manipulateur.....	51
3.2.2.2.2. Approche des savoir-faire du manipulateur :.....	52
3.2.2.3. Approche des comportements et du savoir-être	52
3.2.2.4. Approche des savoirs, savoir-faire et du savoir-être.....	53
3.2.2.5 .Approche par des compétences cognitives.	53
3.3. Synthèse de la méthodologie d'élaboration du processus de qualification.	54
4. Résultats	57
4.1. Processus global de qualification retenue à l'UCPMA:	58
4.1.1. Définitions des référentiels, savoirs, savoir-faire et savoir être. Positionnement dans le processus de qualification:.....	58
4.1.2. Présentations des grandes étapes du processus de qualification:	61
4.1.3. Calendrier prévisionnel de la qualification :.....	65
4.2. Processus détaillé de qualification étapes par étapes :	66
ETAPE 1 : Formations théoriques	66
A : Évaluation initiale et autoévaluation des connaissances fondamentales :	66
B : Conduite de la formation fondamentale et théorique :.....	67
C : Évaluation de la qualité de la formation fondamentale et théorique :	73
ETAPE 2 : Qualification au poste d'aide-manipulateur :	74
A : Référentiels du tutorat :.....	75
B : Déroulement du tutorat et savoir-faire associés :	77
C : Processus d'évaluation au poste d'aide manipulateur :	79
1. - Apport des certificats de compétences professionnelles (CQP) :	79
2. - Grille d'évaluation du poste d'aide manipulateur :	83

ETAPE 3 : Qualification au poste de manipulateur:	85
A : Référentiels du tutorat :	86
1. – Référentiels écrit du tutorat :	86
2. – Référentiels vidéo du tutorat :	89
B : Déroulement du tutorat et savoir-faire associés :	90
C : <i>Processus d'évaluation au poste de manipulateur</i> :	92
1. Déroulement de la simulation :	92
2. Déroulement de l'évaluation :	92
2.1. Évaluation du respect des bonnes pratiques de manipulation :	93
2.2. Évaluation de la capacité de « barrière » du manipulateur :	96
D : <i>Qualification analytique des préparations du manipulateur</i> :	98
1. Principes chimique, mode opératoire et méthodologie du dosage des ions chlorures par la méthode Möhr	99
1.1. Principe du dosage des ions Cl ⁻ par Ag ⁺ , par le chromate de potassium :	99
1.2. Mode opératoire :	99
Mode opératoire effectué par l'évaluateur, hors isolateur :	99
Mode opératoire de la pseudo-préparation effectuée par le manipulateur, dans l'isolateur :	99
Mode opératoire du dosage :	100
1.3. Note de méthodologie :	100
1.4 Validation du dosage :	101
Calculs préparatoires :	102
Spécificité :	103
Linéarité de la gamme :	105
Répétabilité :	106
Reproductibilité :	106
Exactitude :	107
2. Place du dosage analytique dans la qualification du manipulateur	108
Troisième partie : Discussion	109
1. Peut-on qualifier des IDE à la préparation d'anticancéreux en PUI ?	109
2. Comparaison entre la revue de la littérature et les domaines de qualification retenue :	110
3. Établissement des référentiels, définition des champs de compétences :	113
4. Processus de qualification retenu :	115
ETAPE 1, formation centrée sur les savoirs :	115
A : Auto-évaluation et évaluation avant la formation :	115

B : Formation fondamentale et théorique	116
C : Évaluation de la formation	117
ETAPE 2 : Qualification au poste d'aide-manipulateur :	118
A : Référentiel du tutorat :	118
C : Évaluation du junior	118
ETAPE 3 : Qualification au poste de manipulateur.....	120
A : Référentiel de tutorat.	120
B : Évaluation des bonnes pratiques de manipulations et évaluation de la capacité de barrière du manipulateur :.....	120
D : Dosage analytique :.....	121
5. Interprétations des résultats de la qualification:	123
5.1. Aide manipulateur :.....	123
5.2. Manipulateur :.....	123
6. Difficultés rencontrées:	124
7. Etat des lieux de l'avancée du projet :	125
8. Perspectives d'avenir :.....	125
8.1. Insertion d'un processus de qualification des manipulateurs de l'UCPMA dans un plan de gestion prévisionnelle des métiers et compétences (GPMC) :	125
8.2 Valorisation de la qualification des postes de manipulateurs et aide manipulateurs en Développement Professionnel Continu (DPC):	126
8.3. Formation continue :.....	127
9. Limites de ce travail :.....	129
Conclusion	130
Bibliographie.....	131
ANNEXES.....	137

Tables des figures :

Figure 1 : Roue de Deming (PDCA), appliquée à la qualification du personnel.	24
Figure 2 : Répartition des lits au CH d'Agen.	36
Figure 3 : Évolution de l'activité de l'UCPMA de 1996 à 2014	39
Figure 4 : Élaboration du processus de qualification adapté du réseau ONCOLOR (59).	55
Figure 5 : Schéma du processus de qualification retenu	60
Figure 6: Calendrier prévisionnel de la qualification.....	65
Figure 7 : exemple d'une carte du CH d'Agen	70
Figure 8 : exemple d'une carte du CH d'Angoulême (70)	71
Figure 9 : Extrait du macroprocessus de préparation d'anticancéreux.	88
Figure 10 : volume d'AgNO ₃ avec l'équivalence en fonction du volume de KCl 10% injecté	105
Figure 11 : La roue de Deming appliquée au processus de qualification du personnel.....	128

Tables des tableaux :

Tableau 1 : La Qualification du personnel dans les référentiels de bonnes pratiques.	22
Tableau 2 : Répartition du personnel de la PUI, issue de la charte de fonctionnement 2015.	37
Tableau 3 : Comparatif entre ETP disponible au CH d'Agen, et recommandations.	40
Tableau 4 : Récapitulatif des différents domaines de formation retrouvé dans la littérature (d'après Ginestet et al.(48)).....	47
Tableau 5: Bilan des cours théoriques.	72
Tableau 6 : Item du tutorat et savoir-faire associés.....	78
Tableau 7 : Référentiel du tutorat d'aide manipulateur.	76
Tableau 8 : Comparaison des modules de l'évaluation.....	81
Tableau 9 : Grille d'évaluation de l'aide manipulateur.	84
Tableau 10: Référentiels du tutorat de manipulateur.	91
Tableau 11: Résumé de la grille de notation de la qualité d'une préparation.....	94
Tableau 12 : Grille de notation de du conditionnement d'une seringue.....	94
Tableau 13 : Volume moyen des poches de G5%	102
Tableau 14 : Volume d'AgNO ₃ à l'équivalence.	103
Tableau 15 : Répétabilité du dosage.....	106
Tableau 16 : Reproductibilité du dosage.....	107
Tableau 17 : Justesse du dosage.	108
Tableau 18 : Comparaison entre revue de la littérature et les domaines retenus, d'après ginestet et al.(48).....	111
Tableau 19 : Synthèse de la grille d'évaluation de l'aide manipulateur.	119

Tables des annexes

1. Échelles en biologie et biologie fondamentale :	137
2. Information génétique, ADN, synthèse des protéines et cycle cellulaire.	149
3. Processus tumoraux et oncogénèse.....	160
4. Les médicaments cytotoxiques	169
5. Tableau issu des données du logiciel CYTOPRATIC®.	179
6. Essais cliniques, et protocoles de recherche :.....	180
7. Bonnes pratiques opérationnelles relative à l'hygiène et la sécurité.	188
8. Grille d'évaluation de la formation, par le personnel.	194
9. Grille d'évaluation de la conduite du poste d'aide manipulateur.....	196
10. Grille d'évaluation de la conduite du poste de manipulateur.	197
11. Dépôt de projet DPC.....	199

Introduction

Depuis la circulaire n° 678 du 3 mars 1987 (1) qui préconise des précautions minimales pour la préparation et le circuit général des cytotoxiques, 28 années se sont écoulées. La quasi-totalité des centres hospitaliers, pour des raisons d'accréditations, d'économies, de sécurité du personnel, et qualité des soins apportée au patients, ont centralisé la préparation des médicaments anticancéreux. Malgré tout, le circuit des médicaments anticancéreux est toujours considéré comme un « Never Event » (N° 4 et 6) par l'ANSM, inspiré par le NHS, suite à un nombre trop important d'événements graves évitables liés à ces médicaments à risques (2).

Au-delà des problématiques de prescriptions, et administration des anticancéreux, il n'existe pas à ce jour, de référentiel national ou international, de formation, habilitation et de qualification du personnel manipulant les médicaments anticancéreux

L'assurance de la qualité en pharmacie hospitalière pour la fabrication de médicaments stériles, a montré que la mise en œuvre d'une formation initiale et d'une évaluation continue améliorent la qualité et la stérilité des préparations (3). De même, la technique du manipulateur est la variable la plus importante affectant la contamination des préparations stériles (4). Enfin, Trissel et al. rapportent que l'investissement dans les contrôles d'environnement des zones de pharmacotechnie est plus onéreux et moins efficace pour garantir la stérilité d'une préparation qu'un perfectionnement aux techniques de manipulation (5). Ces études démontrent l'importance pour les pharmaciens hospitaliers de s'investir dans la formation des préparateurs afin de maximiser la qualité du service rendus aux services de soins.

L'objectif de ce travail est l'instauration d'un processus de qualification du personnel à la manipulation des médicaments anticancéreux, de la Pharmacie à Usage Intérieur de Centre Hospitalier d'Agen. Dans une première partie sera évoquée les obligations réglementaires relatives à la qualification du personnel pharmaceutique. Un focus sera effectué sur les différentes notions relatives à l'acquisition des compétences. La seconde partie présentera méthodes et résultats du processus de qualification élaboré.

Première partie : La qualification du personnel en pharmacie

hospitalière

1. La qualification du personnel, source de qualité.

Avant d'aborder le chapitre sur la définition de la qualification, il est indispensable de rappeler les bases de la démarche qualité, ainsi que contexte réglementaire des bonnes pratiques opposables pour le pharmacien hospitalier.

1.1. Historique de la qualité dans le domaine de la santé.

En 1987, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini la qualité dans les établissements de santé comme « une démarche qui doit permettre de garantir à chaque patient l'assortiment d'actes diagnostiques et thérapeutiques qui leur assurera le meilleur résultat en terme de santé, conformément à l'état actuel de la science médicale, au meilleur coût pour un même résultat, au moindre risque iatrogénique, et pour sa grande satisfaction, en termes de procédures, de résultats et de contacts humains à l'intérieur du système de soins ».

La notion de qualité en santé est apparue dans les années 1990 et a été, depuis, approfondie et développée au sein des établissements de santé par de nombreux textes réglementaires. L'ensemble des professionnels est aujourd'hui concerné par la qualité avec pour objectif commun la sécurisation des soins.

La loi n° 91-748 du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière instaure l'exigence de qualité. La notion d'évaluation apparaît : « les établissements de santé, publics ou privés, développent une politique d'évaluation des pratiques professionnelles, des modalités

d'organisation des soins et de toute action concourant à une prise en charge globale du malade afin notamment d'en garantir la qualité et l'efficacité »(6).

1.2. La qualité et le pharmacien hospitalier.

Le référentiel de pharmacie hospitalière, paru en 1997 et réactualisé en 2010 par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), est le premier texte professionnel à usage des PUI intégrant la notion de qualité aux activités du pharmacien : « le pharmacien doit assumer pleinement la responsabilité de la qualité », « le projet de service prévoit [...] les actions à mettre en œuvre pour améliorer la qualité et l'évaluation des soins ». La notion de client est évoquée : « le pharmacien doit répondre aux besoins de ses clients. Le patient est le principal client. Répondre aux attentes des autres clients (direction de l'établissement, personnel infirmier, médecins, personnel de la pharmacie...) peut contribuer à la satisfaction des besoins du patient ». L'amélioration de la qualité et la satisfaction du client constituent deux objectifs du pharmacien hospitalier.

En 2001, l'arrêté relatif aux Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière fournit aux pharmaciens et aux autorités un référentiel opposable.

Ces dispositions se complètent au fur et à mesure du temps par :

- Évolution de la législation (arrêté RETEX)
- Évolutions des objectifs de certification de la HAS
- Évolution des bonnes pratiques opposables
- Inspections des autorités de tutelles (ARS)
- Référentiels des sociétés savantes (SFPC, SFPO)

1.3. Référentiels opposables.

La préparation de produits stériles, en particulier les reconstitutions de médicaments cytotoxiques et autres médicaments injectables utilisés dans le traitement du cancer, exige des standards de haute qualité afin d'éviter tout risque de complications inutiles. Par conséquent l'environnement dans lequel ces produits sont préparés, la formation du personnel ainsi que les procédures assurant la qualité sont prioritaires pour la protection des

patients (7).L'évolution de la pratique et la conscientisation des dangers inhérents à la préparation de produit est primordiale afin de garantir la qualité des préparations et la protections des personnes, patients et personnels compris(8)(9)(10)(11).

Il existe au niveau national, trois grands référentiels de bonnes pratiques édités par les agences de tutelles de la santé. Il s'agit des « Bonnes pratiques de Pharmacie hospitalière »(12) définies par le Ministère de la Santé en 2001, des « Bonnes Pratiques de Préparations »(13) définies par le Ministère de la Santé en 2007 et des « Bonnes Pratiques de Fabrications »(14) publiée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé en 2011. Ces textes ont une valeur réglementaire et opposable pour tous les personnels et responsables d'une unité transformation de produits de santé en milieu hospitalier. Une première analyse de ces bonnes pratiques va permettre de cerner les concepts de qualification du personnel attendus par les autorités Françaises.

L'étude de ces 3 grands référentiels se concentre sur toutes les parties « personnels » :

1.3.1. Le personnel et les BPPH (2001).

Concernant les BPPH, il convient de s'attarder sur le chapitre PERSONNEL à partir de la page 23 :

« 2.1. PRINCIPE

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

L'ensemble du personnel de la pharmacie à usage intérieur est soumis aux dispositions de l'article L 226-13 du code pénal concernant le secret professionnel.

2.2. GENERALITES (non retranscrit)

2.3. ORGANISATION

Un organigramme précis de la pharmacie à usage intérieur est établi. Des fiches de fonction écrites définissent les tâches spécifiques des membres du personnel assumant des responsabilités ; ils sont investis de l'autorité nécessaire pour les exercer. Leurs fonctions peuvent être déléguées à d'autres personnels désignés et possédant des qualifications adéquates. Il n'y a pas de lacune ou de double emploi inexpliqué dans les responsabilités du personnel concerné. Des fiches de poste définissent chaque poste de travail.

2.4. HYGIENE DU PERSONNEL

Des instructions détaillées consacrées à l'hygiène sont établies et adaptées aux différentes activités. Elles comportent des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel. Les procédures sont comprises et observées de façon stricte par toute personne appelée à pénétrer dans certaines zones définies. L'affectation à des activités ayant une incidence sur la qualité des prestations doit tenir compte de l'état de santé du personnel. Il est interdit de manger, de boire, de fumer, d'introduire et de conserver des denrées alimentaires ainsi que des médicaments personnels en dehors des zones prévues à cet effet.

2.5. PROTECTION DU PERSONNEL (non retranscrit)

2.6. FORMATION DU PERSONNEL

Tout membre du personnel de la pharmacie à usage intérieur, quelle que soit sa qualification, bénéficie d'une formation initiale et d'une formation continue adaptées aux tâches qui lui sont confiées. Il a le devoir d'actualiser ses connaissances dans son domaine et dans tout domaine relevant de son activité. Il a accès à toute la documentation nécessaire relative à son activité. Sa formation continue est définie et planifiée en fonction des objectifs et des besoins de la pharmacie à usage intérieur. Elle est enregistrée et évaluée périodiquement et

en tant que de besoin pour toute tâche nouvelle ou particulière. Le remplacement du personnel en formation est assuré par un personnel de qualification équivalente. »

1.3.2. Le personnel et les BPP (2007).

Les bonnes pratiques relatives au « personnel » sont retrouvées au niveau des chapitres préparations stériles page 55, et préparations de substances dangereuses page 58.

Chapitre 6 - Préparations de médicaments stériles

6.6. Personnel

Le nombre de personnes présentes dans les zones de préparation est minimum. L'accès aux différentes zones est limité, le déplacement du personnel dans ces zones est maîtrisé. Toutes les personnes (y compris le personnel de nettoyage et de maintenance) employées dans ces zones reçoivent une formation appropriée et évaluée. Cette formation comporte notamment des éléments d'hygiène et de microbiologie. Le personnel extérieur amené à pénétrer dans ces locaux (ex. : personnel de sociétés d'entretien ou de construction) est formé et surveillé attentivement. Une propreté et une hygiène personnelle de haut niveau sont essentielles. Les membres du personnel participant à la préparation de médicaments stériles signalent toute affection qui pourrait constituer un risque de contamination. Il convient de prendre toutes les mesures nécessaires afin d'éviter la contamination des locaux et des préparations par toute personne présentant une infection.

Chapitre 7 - Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement

Le personnel manipulant des substances dangereuses est qualifié et régulièrement formé. Une formation initiale et continue spécifique est donnée au personnel concernant la nature des produits manipulés, les risques encourus et les dispositifs de protection adaptés. Cette formation s'applique également au personnel affecté au nettoyage, à l'entretien, au réapprovisionnement de la zone, au transport des déchets. La protection des femmes enceintes ou allaitantes doit être assurée dans les conditions prévues par le droit du travail. L'habillement et les équipements sont adaptés à l'usage et au risque

potentiel encouru, notamment au cours des opérations de nettoyage de l'intérieur de la zone de travail et de changement de matériel. Une surveillance médicale adaptée et régulière est mise en place notamment au niveau immunologique, cutané, des muqueuses, des risques d'allergie, des effets embryotoxiques, génotoxiques ou sur la fonction de reproduction. Les incidents de manipulation lors de la préparation, du contrôle ou de la délivrance de produits à risque font l'objet d'un enregistrement par le médecin du travail et le pharmacien selon une procédure appropriée. Un kit de décontamination et une trousse d'urgence en cas d'accident sont disponibles sur place. Il comporte notamment sa procédure d'utilisation.

1.3.3 Le personnel et les BPF (2011).

Les bonnes pratiques de fabrications s'appliquent en particulier à l'industrie du médicament. Toutefois rien ne permet d'exclure les PUI des établissements de santé de ces bonnes pratiques lorsque l'on consulte l'article 3 des BPF, en particulier pour celles qui pratiquent le reconditionnement de substances actives pour l'usage humain.

Art. 3. des BFP « *Les principes de bonnes pratiques de fabrication de la partie II, tels qu'annexés à la présente décision, sont applicables aux établissements mentionnés à l'article L.5138-1 du code de la santé publique, se livrant à la fabrication des substances actives entrant dans la composition des médicaments, y compris lorsqu'il s'agit de reconditionnement et de réétiquetage en vue de leur distribution.* »

La reconstitution des médicaments anticancéreux en tant que préparation magistrale ou hospitalière s'applique donc à ces textes. En effet l'article L.5138-1 n'exclue en rien les établissements de santé disposant d'une PUI de ces dispositions.

Concernant les BPF il convient de s'attarder sur le chapitre FORMATION et HYGIENE à partir de la page 22 :

« FORMATION

2.8.

Le personnel doit recevoir, initialement puis de façon répétée, une formation, dont l'efficacité est vérifiée, comprenant les aspects théoriques et pratiques du concept d'assurance de la qualité et de bonnes pratiques de fabrication et, le cas échéant, les exigences particulières pour la fabrication des médicaments expérimentaux. Le fabricant doit assurer la formation de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production ou dans les laboratoires de contrôle (personnel technique, d'entretien et de nettoyage inclus), de même que de toute autre personne dont les activités pourraient présenter une influence sur la qualité des produits.

2.9.

A côté de cette formation de base sur la théorie et la pratique des bonnes pratiques de fabrication, les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation appropriée aux tâches qui leur sont attribuées. Leur formation continue doit être assurée et son efficacité pratique périodiquement évaluée. Les programmes de formation doivent être disponibles et approuvés, selon le cas, soit par le chef de production, soit par le chef du contrôle de la qualité. Les procès-verbaux des séances de formation doivent être conservés.

2.10.

Il convient d'assurer une formation spéciale aux personnes travaillant dans les zones où les contaminations peuvent constituer un risque particulier, par exemple les zones d'atmosphère contrôlée ou les zones où sont manipulés des produits hautement actifs, toxiques, infectieux ou sensibilisants.

2.11. (non retranscrit)

2.12. (non retranscrit)

HYGIÈNE DU PERSONNEL

2.13.

Des programmes détaillés consacrés à l'hygiène doivent être établis et adaptés aux différents besoins de l'entreprise. Ils doivent comporter des procédures relatives à la santé, à l'hygiène et à l'habillement du personnel. Les procédures doivent être comprises et observées de façon stricte par toute personne appelée à pénétrer dans les zones de fabrication et de contrôle. Les programmes d'hygiène doivent être promus par la direction et discutés de façon approfondie au cours de séances de formation.

2.14. à 2.20 (non retranscrit)

Synthèse et analyse.

	BPPH 2001	BPP 2007	BPF 2011
Personnel qualifié	OUI	OUI	OUI
Formation initiale	OUI	OUI	OUI
Formation continue	OUI	OUI	OUI
Périodicité de la formation continue			
Qui dirige la formation?			
Evaluation			OUI
Qui dirige l'évaluation?			responsable de l'unité responsable contrôle qualité
Délégation ?	Personnel Qualifié		
Remplacement ?	Personnel Qualifié		

Tableau 1 : La Qualification du personnel dans les référentiels de bonnes pratiques.

L'utilisation des termes « personnel qualifié », « formé initialement » puis « continue », est inscrite dans les référentiels de bonnes pratiques. La personne qui dirige la formation n'est pas citée (responsable d'unité ? organisme agréé ?...). Il en est de même pour la périodicité de cette formation (tous les ans, tous les cinq ans ? après un événement indésirable ? ...). Concernant la direction des évaluations seule les BFP indiquent un responsable, qui dans ce cas est le responsable d'unité. Les délégations de tâches ainsi que les remplacements sont seulement abordés dans les BPPH, le personnel devant être remplacés par un personnel qualifié pour le poste en question.

Ces textes sont toutefois unanimes quant à la nécessité de la qualification du personnel évoluant en ZAC, ou manipulant des médicaments considérés comme dangereux. Il convient donc pour les pharmaciens responsables d'unité de pharmacotechnie de développer un processus garantissant la qualification, la formation initiale, et la formation continue du personnel.

1.4 La qualification du personnel, source d'éthique pharmaceutique ?

Toutefois les BPPH, BPP et BPF, n'indiquent pas au pharmacien responsable :

- Le responsable du pilotage des formations,
- La méthodologie et la durée de formation,
- Les périodicités des formations continues,
- La méthodologie et les critères de validation des acquis et de l'expérience,
- Et la méthodologie de qualification à la conduite de l'activité.

. Il est important de rappeler que les pharmaciens ne reçoivent pas de formation universitaires à ce sujet, lors de leurs études (15)(16).

Le processus qualification du personnel s'inscrit parfaitement dans le processus de management d'amélioration de la qualité.

À ce titre **et au-delà du contexte réglementaire**, il est impensable pour un pharmacien de diriger une unité de préparation de médicaments anticancéreux, sans s'assurer de la qualité des prestations de son unité. Le degré de qualification du personnel impacte à minima par causalité (et peut être même par corrélation) la qualité moyenne des prestations.

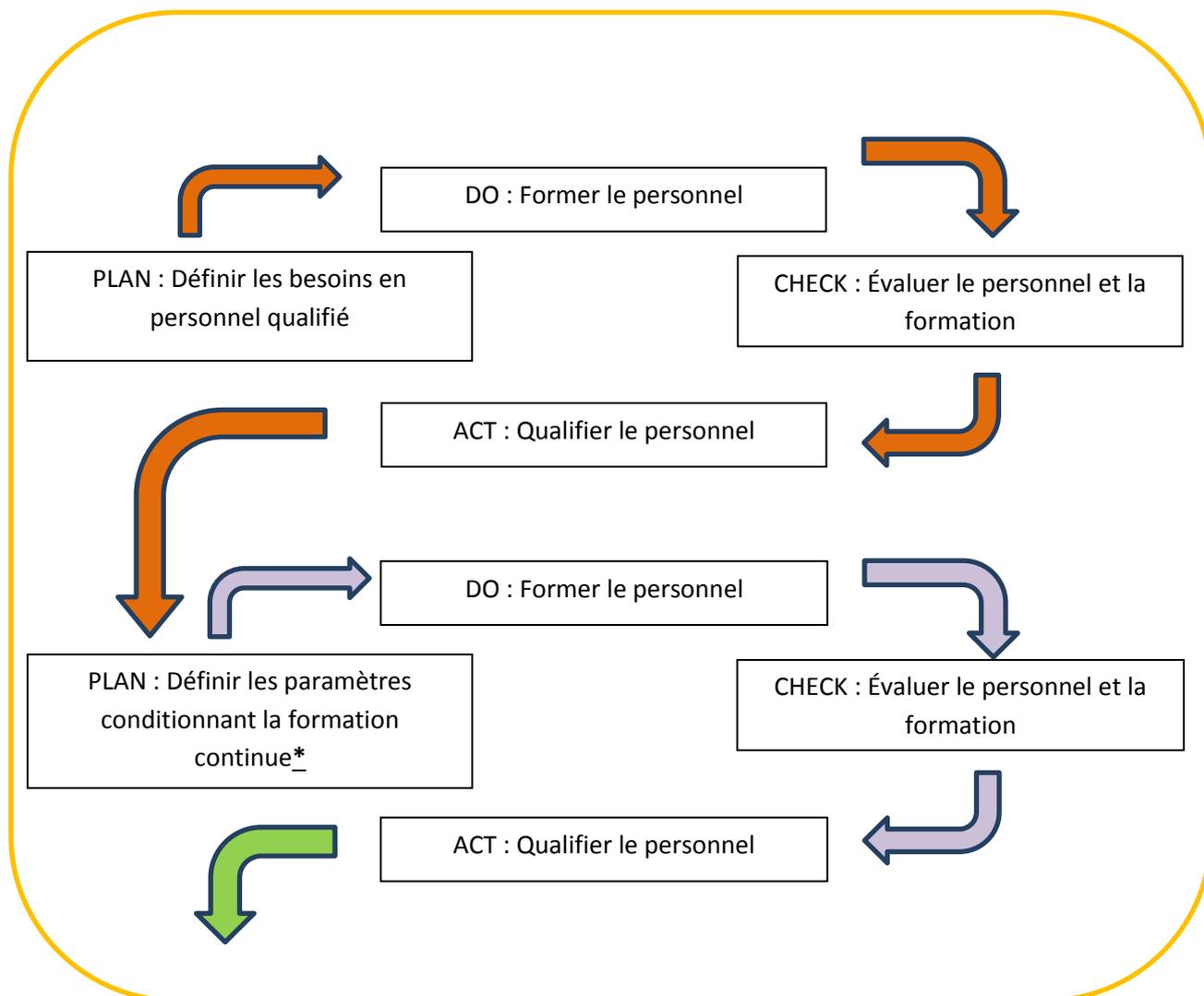
À ce titre je me permets une analogie avec le monde aéronautique :

« Monteriez-vous dans un avion, si le pilote **ne sais qu'appuyer physiquement sur le bouton pilotage automatique ?** »

« Accepteriez-vous l'administration d'une chimiothérapie, si la personne l'ayant **préparée ne sait qu'injecter physiquement un médicament dans une poche de solvant ?** »

Le processus de qualification du personnel peut être illustré en reprenant la roue de Deming.

Figure 1: Roue de Deming (PDCA), appliquée à la qualification du personnel.



*: ces paramètres peuvent être issu de :

- L'analyse de non conformités,
- L'évolution des pratiques,
- Et du changement dans la conduite l'unité.

La qualification est un concept particulier qui se doit d'être intégré aux différentes notions qui entourent l'univers du capital humain.

2. L'univers du capital humain.

Le chapitre suivant aborde l'univers du développement du capital humain, c'est à dire tout l'univers des compétences, du savoir, du savoir-faire, de la formation, qualification, et de l'évaluation.

Le processus de qualification, fait appel à des notions complexes qui commencent par la définition du capital humain, dont l'analyse peut permettre à un observateur de définir un niveau de formation, puis de compétences, et enfin apprécier un degré de qualification, sanctionnée par la reconnaissance de l'habilitation.

2.1. Définition du capital humain.

Le concept de « capital humain » a été développé pour la première fois en 1961 (17) par l'économiste américain Théodore Schultz : *« Alors qu'il apparaît évident que les individus acquièrent des savoir-faire et des savoirs utiles, il n'est pas si évident que ces savoir-faire et savoirs constituent une forme de capital [et] que ce capital soit pour une part substantielle le produit d'un investissement délibéré. »*

Le capital humain est formé de trois éléments : les compétences, les expériences et les savoirs qui, ensemble, déterminent une certaine aptitude de l'individu à travailler. Le capital humain peut s'acquérir (par l'éducation), se préserver et se développer (par des formations, et l'investissement personnel).

2.2. Définition de la compétence professionnelle :

La compétence professionnelle correspond, quant à elle, à la « mise en œuvre, en situation professionnelle, de capacités qui permettent d'exercer convenablement une fonction ou une activité. » (18). En premier lieu, il convient de cerner les champs de compétences qui seront identifiés afin d'établir le processus de qualification. Il existe de nombreuses interprétations sur la notion de compétences en milieu professionnel.

Les différentes interprétations de la compétence professionnelle sont évoquées par différents ministères via leur plate-forme web :

- France Université Numérique :
 - o <http://www.france-universite-numerique.fr>
- Portail National des Professionnels de l'Éducation :
 - o <http://www.educsol.education.fr>
- Centre d'Évaluation de Documentation et d'Innovation Pédagogique :
 - o <http://cedip.developpement-durable.gouv.fr>

Tout d'abord sur la façon d'aborder les compétences, dans le Traité des sciences et des techniques de la Formation, coordonné par Philippe Carré et Pierre Caspar, Sandra Bélier(19) propose cette définition de la compétence :

"la compétence permet d'agir et/ou de résoudre des problèmes professionnels de manière satisfaisante dans un contexte particulier, en mobilisant diverses capacités de manière intégrée".

Elle réalise ensuite une étude comparative des cinq manières d'aborder les compétences :

- approche par les savoirs,
- approche par les savoir-faire,
- approche par les comportements et le savoir-être,
- approche par les savoirs, savoir-faire et savoir-être,
- approche par les compétences cognitives.

Guy le Boterf (20–22) propose quant à lui une autre définition :

"La compétence est la mobilisation ou l'activation de plusieurs savoirs, dans une situation et un contexte données".

Il distingue plusieurs types de compétences :

- *savoirs théoriques (savoir comprendre, savoir interpréter),*
- *savoirs procéduraux (savoir comment procéder),*
- *savoir-faire procéduraux (savoir procéder, savoir opérer),*
- *savoir-faire expérimentiels (savoir y faire, savoir se conduire),*
- *savoir-faire sociaux (savoir se comporter, savoir se conduire),*
- *savoir-faire cognitifs (savoir traiter de l'information, savoir raisonner, savoir nommer ce que l'on fait, savoir apprendre).*

Plus ancienne, la définition proposée par Kartz distingue trois types de compétences,

- *les compétences conceptuelles (analyser, comprendre, agir de manière systémique)*
- *les compétences techniques (méthodes, processus, procédures, techniques d'une spécialité)*
- *les compétences humaines (dans les relations intra et interpersonnelles).*

Elle s'avère pratique car elle recoupe un découpage plus classique, qui décompose les compétences en savoirs, savoir-faire et savoir être(23).

Pour De Montmollin (24), *la compétence est un ensemble stabilisé de savoirs et de savoir-faire, de conduites types, de procédures standards, de types de raisonnement que l'on peut mettre en œuvre sans apprentissage nouveau et qui sédimentent et structurent les acquis de l'histoire professionnelle : elles permettent l'anticipation des phénomènes, l'implicite dans les instructions, la variabilité dans la tâche.*

Pour Samurçay et Pastre (25), la compétence, en tant que *rapport du sujet aux situations de travail*, est ce qui explique la performance observée en décrivant l'organisation de connaissances construites dans et pour le travail. Les compétences sont donc :

- *finalisées* : on est compétent pour une classe de tâches déterminées
- *opérationnelles* : il s'agit de connaissances mobilisables et mobilisées dans l'action et efficaces pour cette action
- *appries*, soit à travers des formations explicites, soit par l'exercice d'une activité.
- *elles peuvent être aussi bien explicites que tacites* : le sujet n'est pas toujours en mesure d'explicitier les connaissances opérationnelles qu'il met en œuvre dans l'action.

En 1998, le Conseil National du Patronat Français, qui deviendra le Mouvement des Entreprises de France (M.E.D.E.F.) a défini la compétence comme une « combinaison de connaissances, savoir-faire, expériences et comportements s'exerçant dans un contexte précis. C'est donc à l'entreprise qu'il appartient de la repérer, de l'évaluer, de la valider et de la faire évoluer. » (26).

Quel que soit la définition, on note un degré d'approfondissement des savoirs (assimilable à la théorie), au savoir-faire (assimilable à la pratique), jusqu'aux comportements requis afin de gérer ses capacités de travail (adaptabilité professionnelle et sociologique à son environnement de travail), le savoir être.

2.3 La formation professionnelle.

2.3.1 Définition.

La norme AFNOR X50-750 définit la formation comme l'ensemble des actions mises en œuvre, dans un temps déterminé ou non, nécessaires pour permettre à des personnes sorties du système scolaire d'atteindre un niveau de connaissances ou de savoir-faire constituant l'objectif de formation (27).

La formation est un processus d'acquisition, de maintien et de perfectionnement des connaissances. Deux types de formation doivent être différenciés. La formation initiale, correspond au cursus scolaire et à l'apprentissage, préalables à l'embauche, alors que la formation continue se déroule dans le cadre de l'exercice professionnel.

2.3.2 Type de formation :

Il est également nécessaire de distinguer la formation interne (assurée au sein et par l'entreprise) de la formation externe (réalisée par un prestataire extérieur à l'entreprise). S'il existe en France un marché très actif de la formation externe (2000 euros par an et par salarié (28)), beaucoup d'entreprises ou établissements publics disposent tout de même de formateurs internes, dont c'est la fonction principale ou plutôt épisodique. Il est nécessaire de veiller à ce qu'il y ait un réel professionnalisme pédagogique (La compétence sur un domaine ne donne pas automatiquement une capacité à la transmettre).

La production en interne de la formation permet une grande maîtrise des conditions de production de la formation et une personnalisation du produit plus facile. La mise en place d'un centre de formation interne paraît justifiée lorsque les particularités de l'entreprise sont importantes. En effet, une formation « sur-mesure » d'un prestataire externe peut constituer une démarche complexe et coûteuse et inefficace.

Il est également nécessaire de différencier la formation individuelle de la formation en groupe. La formation individuelle a l'avantage de pouvoir être adaptée au mieux pour l'agent bénéficiaire : ajustement possible du contenu à ses besoins, au moment le plus

approprié. La principale limite de la formation individuelle interne est la limite de temps que le formateur a à sa disposition, en plus de ces activités annexes, ou principales.

2.3.3 Les 4 facteurs clé de la réussite d'une formation : STAR.

Des études menées auprès de personnels ayant suivi une formation montrent que 4 facteurs sont déterminants à leurs yeux dans la réussite ou l'échec d'une formation. Ces facteurs sont résumés dans l'anagramme STAR : Sélection, Training, Adéquation, Résultats (29).

la Sélection (S) : en amont de la formation, il s'agit du choix des bonnes personnes pour la bonne formation (utile et accessible) ;

la qualité pédagogique (T comme training) : l'adaptation du contenu et de la pédagogie au public, la performance du formateur ou du sénior, la qualité des supports pédagogiques, l'environnement matériel, ... sont autant d'éléments qui contribuent à la réussite ;

Le « bon moment » (A comme adéquation) : une formation réussie est synchrone avec une situation professionnelle qui permet de la valoriser. Ainsi, une excellente formation, pédagogiquement parlant, peut arriver trop tôt ou trop tard et perdre son efficacité. Une formation doit apporter des réponses à une situation concrète, et les aider à les maîtriser ;

L'importance perçue (R comme résultats attendus) : un adulte n'apprend que si l'effort lui semble justifié. La motivation est donc un facteur important, le personnel en formation doit percevoir qu'une formation va lui apporter une amélioration de sa pratique professionnelle, ou augmenter ses chances de progression, ...

Ce rapide tour d'horizon des facteurs de réussite STAR donne les bases pour maîtriser une formation et la rendre efficace.

2.3.4 Limites de la formation.

Le risque d'échec d'une formation correspond au risque de ne pas transformer les nouvelles connaissances en compétence, c'est-à-dire l'échec de la mise en application des nouvelles connaissances.

Les causes d'une non-acquisition des connaissances divulguées pendant une formation sont le non-respect des facteurs énoncés dans le chapitre précédent : mauvais choix de personnel à former, choix d'une formation non adéquate, formation au mauvais moment par rapport à la situation professionnelle, ou un manque de motivation.

Les conséquences sont importantes car c'est une perte de temps pour le formateur et l'agent formé, une perte d'argent (coût de la formation) et un risque de démotivation de l'agent et de son supérieur hiérarchique.

2.3.5 Évaluation de l'efficacité de la formation.

Dans le cas de salariés de faible niveau de qualification, il existe un risque qu'une formation réactive des sentiments d'échec, entraînant un « coût psychologique », provoquant un rejet catégorique de toute action de formation. Dans ce cas, l'étape préalable à la formation est une communication de l'entreprise visant à mettre en confiance ces populations ayant à l'égard de la formation un sentiment de stress (30).

Que ce soit de façon générale (31)(32) ou plus précisément en rapport avec le personnel travaillant en milieu hospitalier (33)(34)(35), les réglementations ou normes mentionnent la nécessité d'évaluer le personnel après formation pour s'assurer de leurs compétences.

Ces évaluations des savoirs et compétences acquis peuvent être complétées par une évaluation du dispositif de formation afin de le faire évoluer si besoin (36). Il est nécessaire donc de distinguer 3 niveaux d'évaluation :

L'évaluation des acquis pédagogiques : permet d'objectiver l'acquisition des savoirs enseignés et si ces connaissances correspondaient bien aux objectifs définis de la formation.

L'évaluation des compétences : permet d'objectiver l'application de l'acquisition des connaissances et savoir-faire enseignés dans le cadre de la pratique professionnelle.

L'évaluation de la satisfaction : la satisfaction des agents formés n'est pas un gage de réussite de la formation, mais à l'inverse une formation non satisfaisante a toutes les chances de ne pas remplir ses objectifs. Les avis doivent concerner le fond et le contenu de la formation. La pratique de l'évaluation suscite des réserves, des interrogations ou des craintes de la part du personnel. Cependant il est important de limiter ces appréhensions car ces étapes d'évaluations présentent de nombreux avantages. En effet, ces évaluations constituent des espaces de dialogue ; des pratiques « démocratiques » dans l'organisation d'une entreprise car elles invitent les agents à participer aux décisions qui les concernent ; des temps forts de la pratique managériale. Le rôle d'évaluateur assuré par le manager ou le cadre nécessite beaucoup d'agilité car c'est un moment riche en échange, entre critiques et reconnaissance, avec une dimension humaine très importante (30).

Différentes techniques d'évaluation, des acquis et des compétences sont possibles, dont :

Le questionnaire : technique adaptée au contrôle des connaissances, son support peut être papier ou informatique. Les questions peuvent être ouvertes ou dirigées parmi un choix, et le résultat de l'évaluation peut être exprimé sous forme de note ; Les exercices d'application ou de simulations, cherchant à évaluer les savoirs et compétences des agents.

L'observation en situation : technique poursuivant le même but que la précédente, avec l'avantage d'être au plus juste car réellement en situation de travail, mais avec pour l'inconvénient le fait d'être aléatoire, donc moins propice à des classements ou comparaisons.

L'observation en simulation : technique mimant les situations de travail permettant de simuler l'activité de routine, et d'estimer la qualité des réactions des agents lors de situations qui ne peuvent ou ne doivent pas arriver dans la conduite du travail. Le défaut de cette technique est que l'agent se sait en simulation, et s'attend donc à être confronté à l'inhabituel.

L'entretien d'évaluation : très courant en entreprises. Outre la période après une formation, les entretiens sont utilisés de façon beaucoup plus générale. En entreprise, les entretiens sont réguliers, en général, annuels et donnent l'occasion de faire le bilan de l'année, de décider de la poursuite du travail (maintien sur un même poste, possibilité d'évolution, ...), de fixer des objectifs et de décider d'actions correctives en cas de problème.

Indicateur qualité : Les impacts d'une formation sur le fonctionnement et l'organisation d'un service peuvent également être évalués sur la base du suivi d'indices de qualité du travail effectué (comparaison avant/ après formation). Un bénéfice collectif peut être attendu lors de la formation d'un ou plusieurs agents d'un même service.

Ces démarches d'évaluation nécessitent un travail préparatoire important qui doit être envisagé dès la préparation d'une formation.

2.4. Définition de la qualification professionnelle.

« La qualification professionnelle est la capacité d'une personne à exercer un métier ou un poste déterminé. Elle est censée dépendre de la formation, des diplômes, de l'expérience ainsi que des qualités personnelles et morales » (37).

2.5. Définition de l'habilitation professionnelle.

La notion de qualification est à distinguer de l'habilitation dans le sens où l'habilitation ne se préoccupe pas de la notion de capacités, en effet « l'habilitation consiste à autoriser une personne à exécuter une tâche comme étant une de ces attributions » (37).

La distinction lexicale entre habilitation et qualification est importante dans le sens où la qualification reconnaît une capacité à exécuter des tâches, et l'habilitation reconnaît une autorisation hiérarchique à effectuer des tâches.

Ainsi un individu,

- peut être qualifié à un poste, sans être habilité,
- peut être habilité à un poste, sans être qualifié.

Il est important de convenir que la qualification en particulier dans le domaine de la santé (médecin, pharmacien, IDE,...), dépend en premier lieu de la reconnaissance d'un diplôme qui permet d'« exercer un métier ».

Toutefois la qualification pour l'exercice d'un métier, ne sera être qualifiante pour tous les « postes » de ce métier. Dans un second temps, la formation (DU, DES, DESC, VAE...), l'expérience, permettent de justifier la qualification sur plusieurs domaines d'activités pour lesquels un diplôme quel qu'il soit n'est pas suffisant.

La hiérarchie s'assure donc d'une habilitation totale du personnel lorsque celui-ci :

- Dispose des diplômes requis : **Qualification diplômante**,
- Dispose d'une qualification validée pour son poste d'exercice : **Qualification au poste**.

**Deuxième partie: Élaboration du processus de qualification
des manipulateurs d'anticancéreux au CH d'Agen.**

1. Problématique.

Afin d'illustrer les objectifs de ce travail, il convient de présenter rapidement le CH d'Agen, la PUI du CH d'Agen, et son UCPMA (Unité Centralisée de Préparation des Médicaments Anticancéreux)

1.1. Présentation du Centre Hospitalier d'Agen.

Il s'agit du plus important établissement de santé du Lot et Garonne (département : 47) et le seul à disposer d'un service de réanimation.

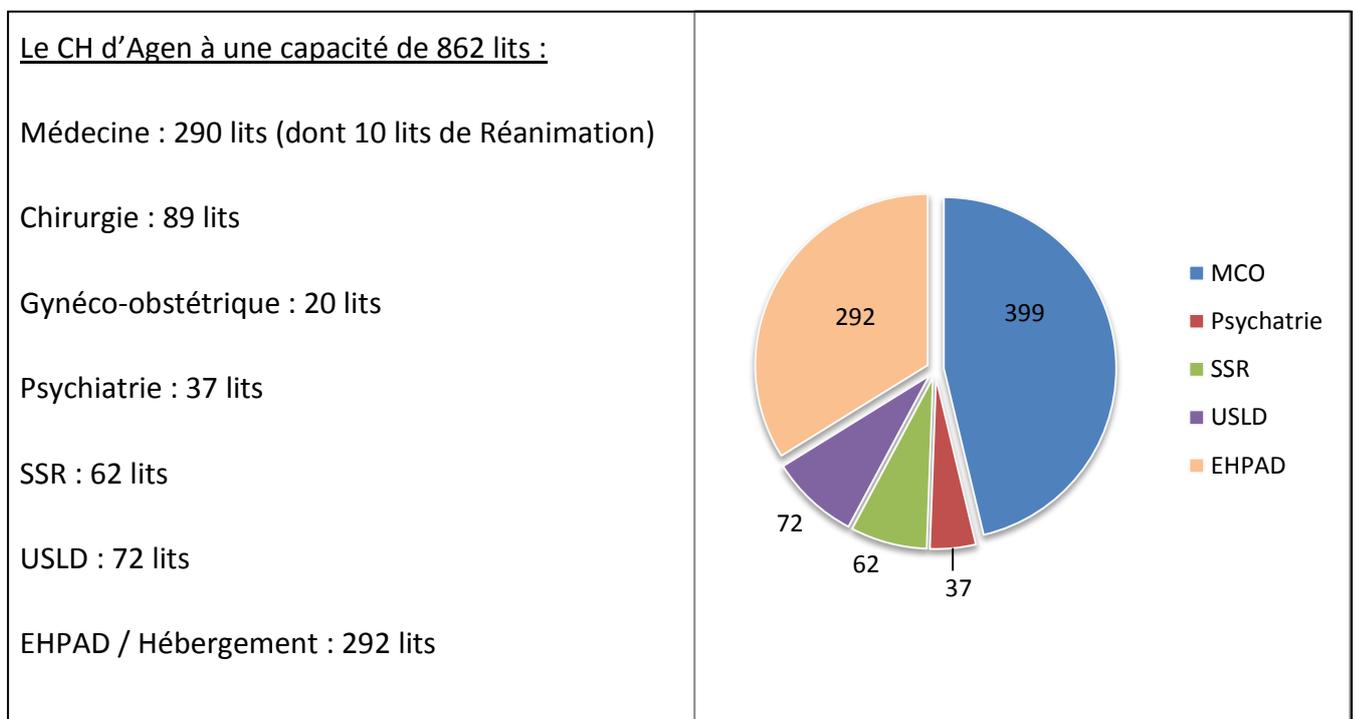


Figure 2 : Répartition des lits au CH d'Agen.

1.2. Présentation de la pharmacie à usage intérieur du CH d'AGEN.

1.2.1. Missions de la PUI et composition du personnel.

La Pharmacie à Usage Intérieur du centre hospitalier d'Agen est autorisée via l'Agence Régionale de la Santé Aquitaine (ARS), à effectuer ses missions obligatoires, ainsi que certaines missions optionnelles (38).

-Activités obligatoires(39):

- gestion, approvisionnement, contrôle, détention des médicaments, des produits du monopole pharmaceutique et des dispositifs médicaux stériles,
- réalisation des préparations magistrales,
- division des produits officinaux.

-Activités optionnelles (soumises à autorisation (40)) :

- réalisation des préparations hospitalières,
- essais cliniques,
- délivrance des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales,
- stérilisation des dispositifs médicaux,
- préparation des médicaments radiopharmaceutiques,
- dispensation des médicaments aux patients ambulatoires.

Tableau 2 : Répartition du personnel de la PUI, issue de la charte de fonctionnement 2015.

Pharmacien gérant		1 Praticien hospitalier T.P.			
Pharmacien(s) adjoint(s)		1 Pharmacien Praticien hospitalier 1 Radiopharmacien Praticien Hospitalier 0.5 Assistant spécialiste			
Pharmacien(s)		0,1 Praticien attaché 0,5 FFI			
TOTAL PHARMACIENS : 4,1 ETP					
UNITÉ PHARMACIE (U.P.)		UNITÉ DE STÉRILISATION CENTRALISÉE PHARMACEUTIQUE (U.S.C.P.)		UNITÉ DE RADIOPHARMACIE (RP)	
Cadre	1 ETP	Cadre	1 ETP	Cadre	0,3 ETP
Préparateurs en Pharmacie hospitalière.	8,5 ETP	Agent de stérilisation niveau 1	1 ETP	Manipulateurs en électroradiologie Techniciens de laboratoire	1 ETP
I.D.E.	2 ETP	Agent de stérilisation niveau 2,3	4,8 ETP		
Aides médicot techniques.	3 ETP	Agent de stérilisation niveau 4	5 ETP		
A.S.H.	0,5 ETP				
TOTAL	15 ETP	TOTAL	11,8 ETP	TOTAL	1,3 ETP
				TOTAL	28,1 ETP

Parmi ce personnel disponible, les agents pouvant être affectés à la préparation des anticancéreux, compte tenu de leurs qualification initiale, sont les pharmaciens, préparateurs, et IDE.

1.2.2. Présentation de l'Unité Centralisée de Préparation des Médicaments Anticancéreux (UCPMA).

L'UCPMA prépare entre 6000 et 7000 unités de chimiothérapies pour 2000 à 2500 patients par an. Jusqu'en mi 2011. En 2014 l'unité fonctionnait avec 3 ETP, sur les 15 disponible à la PUI.

- Manipulateur 1 : affecté à l'UCPMA pour toute la durée de l'activité de 8H00 à 13H
- Manipulateur 2 : affecté à l'unité de pharmacotechnie (UCPMA et activité du préparatoire), utilisé en renfort de du Manipulateur 1, lors d'un pic d'activité.
- Pharmacien : Contrôle et validation des prescriptions, édition des fiches de fabrication via CYTOPRATIC® (développé via FILEMAKER®), contrôle et libération des préparations.

Depuis le recrutement de personnel infirmier en mi 2014, un quatrième poste a été créé, il s'agit de l'aide manipulateur. Son activité est principalement liée à la contre vérification indépendante :

- De la saisie des fiches de fabrication en rapport à la prescription,
- De la nature et quantité de principes actifs et ou solvants prélevé par les manipulateurs.

En plus de la contre vérification indépendante, son rôle est de fluidifier l'activité des manipulateurs en assistant la préparation des plateaux dans le sas de désinfection, la gestion du stock de médicaments et dispositif médicaux en amont et aval de la fabrication.

Après concertation entre pharmaciens, encadrement, préparateurs et IDE, la présence du poste d'aide manipulateur a été jugé indispensable à la fois dans la qualité et sécurité des soins réalisés, ainsi que dans la l'amélioration de la productivité globale de l'unité.

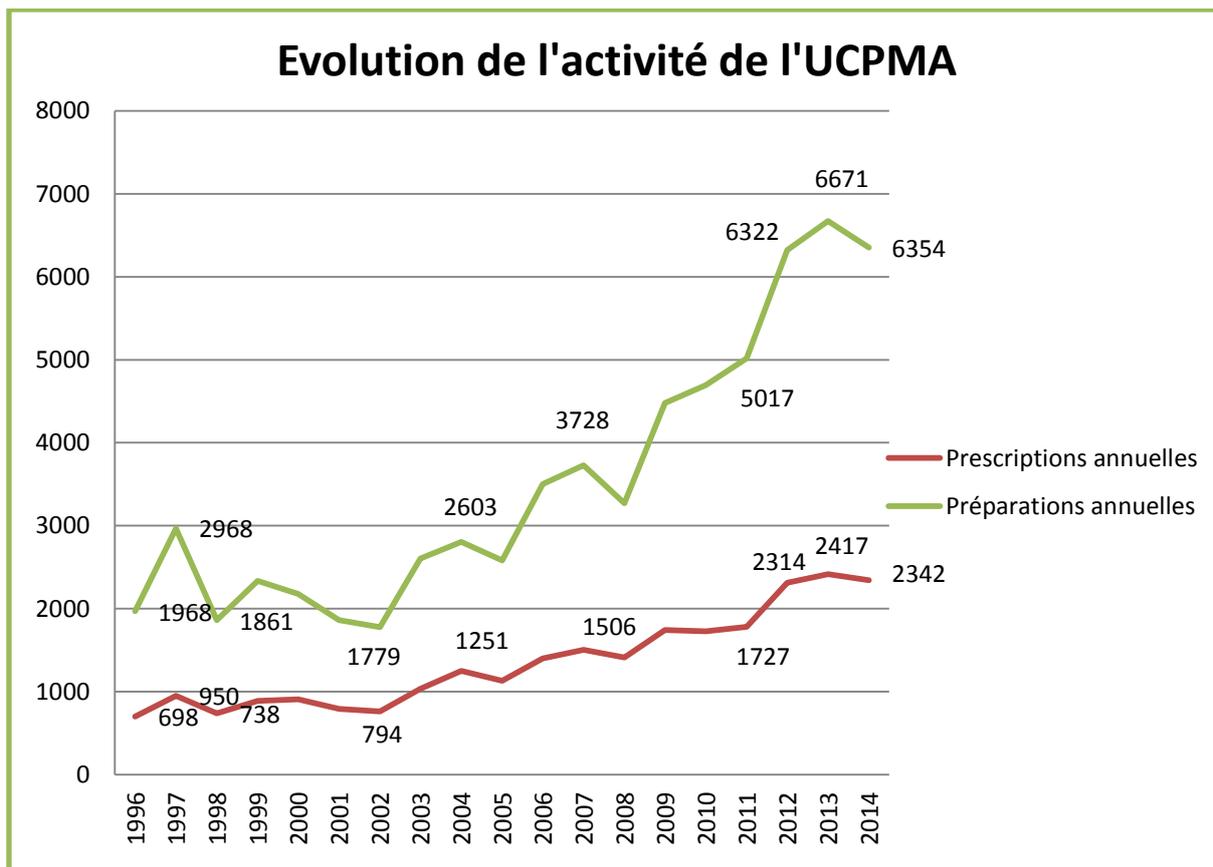


Figure 3 : Évolution de l'activité de l'UCPMA de 1996 à 2014

1.3. Problématique.

La problématique principale est l'adéquation entre l'activité de l'UCPMA et les obligations réglementaires et déontologiques de qualité et sécurité des soins, et l'optimisation des moyens matériels et humains disponibles.

1.3.1. Relation ETP requis en fonction de l'activité.

En 2014, 6.354 préparations ont été effectués lors du temps d'activité de l'UCPMA du lundi au vendredi, de 8h00 à 13h00 (soit 5h00 en temps continu). Ce temps d'activité représente en ETP (équivalent temps plein) :

5H00 / 7H06* par jour = 0.708 ETP** par poste pharmacien et 1.416 ETP** poste préparateur et 0.708** poste ETP d'aide manipulateur.

* Pour mémoire 1 ETP = 365 jours par an, moins 52 samedi-dimanche, 48 jours de congés, 10 jours fériés, soit 203 jours travaillés à 7H06 jour pour un total de 1433 heures par an (43).

**Il est à noter que les individus affectés à ses postes ont d'autres tâches à réaliser en sus de leurs activités à l'UCPMA, comme la préparation, le contrôle et la libération des préparations magistrales, des reconditionnements de traitements, la préparation des doses à administrés de la maison d'arrêt..., tâches qui complètent le poste à 1 ETP.

L'adéquation entre les ETP disponible pour la préparation des médicaments anticancéreux et l'activité confrontée à 3 publications, et présenté dans le tableau suivant :

- APHP. Plan Cancer et Pharmacies, Gestions Hospitalières. Mars 2006 (41).
- Procédure opératoire standard de centralisation de la préparation des médicaments cytotoxiques. Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO), 2000 (42).
- Recommandations SFPO: Adaptation des ressources liées à la pharmacie oncologique. SFPO, 2012 (43)

Comparatif entre ETP disponible au CH d'Agen, et recommandations.				
		SFPO 2000	AP-HP 2006	SFPO 2011
Avant 2014	1 pharmacien	56%	<i>Non étudié</i>	43%
	2 manipulateurs	111%	64%	140%
Depuis 2014	1 pharmacien	56%	<i>Non étudié</i>	43%
	2 manipulateurs	111%	64%	140%
	1 aide manipulateur	<i>Non étudié</i>	55%	<i>Non étudié</i>
<p>Résultat: Effectif en pourcentage du rapport « préparations réelles libérées en 2014/ capacité de préparations maximales issues de la recommandation ».</p>				

Tableau 3 : Comparatif entre ETP disponible au CH d'Agen, et recommandations.

Les calculs issus des recommandations de la SFPO, indiquent un sous effectifs pharmacien (50%), pour un sureffectif manipulateur (100% à 140%). Elles ne prennent pas en compte l'existence d'un poste de type aide manipulateur.

Les calculs issu de l'APHP, indiquent un sous effectif (55-65%) de manipulateurs et aide manipulateur au regard de l'activité. Elles ne prennent pas en compte le temps pharmacien affecté à la gestion d'une unité de préparation des anticancéreux.

Comme pour toutes les mesures d'activités pharmaceutiques, il est compliqué d'estimer pour tous les établissements de santé, dont le fonctionnement est très hétérogène, un calcul unique à partir d'une seule variable du type : ETP requis = f(préparations réalisées).

Il ne parait pas inutile de penser qu'au final c'est la méthode d'organisation du circuit des chimiothérapies, de la visite médicale à la libération, qui influe le plus sur les ETP requis à la préparation (44-46). En effet selon les critères SFPO, l'unité fonctionne avec un sureffectif de 50% de manipulateurs, contrairement aux critères AP-HP, où l'unité devrait fonctionner avec le double de manipulateurs.

Après concertation avec les pharmaciens, encadrement, manipulateurs et aide manipulateurs le nombre de 2 manipulateurs (dont un volant, en fonction de l'activité) et de un aide manipulateur parait amplement suffisant pour assurer la qualité de la prise en charge des patients.

1.3.2. Relation individu habilité en fonction des ETP requis.

Actuellement, seuls 4 préparateurs à temps plein et 1 à mi-temps sont habilités par le pharmacien responsable soit 4.5 capacités ETP pour 3 postes.

Considérant que pour maintenir ces 3 postes en permanence en fonction des congés, des arrêts maladies et autres récupérations de temps de travail, il faut compter sur 1.3 individus par postes (45)(47) soit 4.9 individus. Il y a donc un problème majeur car les effectifs requis sont supérieur au nombre de préparateurs habilités disponibles.

Il est donc indispensable pour pérenniser le poste d'aide manipulateur d'augmenter la quantité de personnel habilité par le chef de service. Dans un souci de polyvalence du personnel et de possibilité de rotation des postes il est de plus indispensable d'habiliter un maximum d'infirmiers et préparateurs de la PUI lors de cette étape.

À ce jour, le personnel est habilité par les pharmaciens, toutefois il n'existe pas de processus de qualification clairement établi à l'UCPMA.

La problématique du manque de personnel habilité, a engagé la PUI, dans une réflexion d'élaboration d'un processus de qualification de tout le personnel sur les activités à risques.

2. Objectifs.

Le travail présenté dans cette thèse s'intéressera au processus de qualification des préparateurs en pharmacie, et infirmiers diplômés d'état (IDE), à exercer leurs attributions au sein de l'UCPMA du CH d'Agen. À la suite de cette qualification, l'habilitation découlera automatiquement, car les responsables pharmaceutiques ainsi que l'encadrement de la Pharmacie à Usage Intérieur, se seront assurés du degré de compétences et de capacités du personnel qualifié à travailler au sein de l'UCPMA.

Les objectifs de ce travail sont de qualifier l'ensemble du personnel à la conduite de l'unité de production de chimiothérapies sur l'année 2015 et 2016 en :

- Validant un processus de formation initiale pour la qualification au poste :
 - De manipulateur
 - D'aide manipulateur.
- Validant un processus d'évaluation pour la qualification au poste :
 - De manipulateur
 - D'aide manipulateur.

3. Matériels et méthode.

La méthode présentée en suivant se divise en trois chapitres :

Le premier présente une revue de la littérature sur les différents processus de formations, évaluations, et qualification associés au milieu de la pharmacotechnie hospitalière. La synthèse de cette revue permettra de définir les thèmes abordés par les autres établissements de santé.

Après avoir énoncé dans un tableau, les différents items du processus de qualification, il convient de définir les facteurs de réussites de la formation, ainsi que les champs de compétences associés aux postes de manipulateur et d'aide manipulateur.

Le troisième présentera la méthodologie de l'élaboration du processus de qualification à l'UCPMA en fonction des différents :

- De l'inspiration et de l'applicabilité des données issues de la revue de la littérature appliquées à l'UCPMA,
- Des facteurs de réussites de la formation, appliqués à l'UCPMA,
- Des champs de compétences associés aux postes à qualifier, appliqués à l'UCPMA.

3.1. Revue de la littérature et la méthodologie de qualification des manipulateurs de médicaments anticancéreux.

La qualification des manipulateurs au sein d'unités de préparations de médicaments anticancéreux est une problématique d'ordre internationale. De nombreuses publications d'origine nord-américaines (USA-Canada) et européennes (France-Suisse), traitent de ce sujet. À ce jour il n'existe aucun consensus sur le processus de formation, d'évaluation, de qualification, et d'habilitation des manipulateurs de médicaments anticancéreux.

En effet, il est très difficile d'établir un consensus à ce niveau :

- Au niveau international considérant,
 - Les différences de législation d'un pays à l'autre,
 - Le profil des manipulateurs différent (assistant technique au Canada),
 - L'évolution des pratiques, années après années.
- Au niveau national considérant,
 - Les multiples modes de fonctionnement des établissements de santé,
 - Les multiples modes de recrutement des manipulateurs,
 - Les multiples modes de préparations d'un site de productions à l'autre, pour un même médicament.

La revue de la littérature est menée,

- Via une recherche Internet sur le site « Pubmed » en filtrant les termes Mesh suivants :
 - « Agents Antineoplastic »
 - « Drug compounding »
 - « Education »
 - « Training support»
 - « Teaching»
 - « Hospitals teaching »
 - « Aseptic compounding »
- Puis en naviguant de bibliographie fille en bibliographie mère à partir des résultats.

- En consultant les données du GERPAC (Groupe d'Évaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée.). Les données du GERPAC sont souvent des rapports présentiels de conférences ou congrès, qui ne répondent pas aux définitions de bibliographies en tant que tel. Toutefois considérant l'importance et la pertinence des données recueillies, elles seront considérées comme telles.

La revue de la littérature permet de cerner les différents domaines de la qualification qui sont abordées, qui peuvent être divisé en 5 catégories de domaines théoriques et/ou pratiques :

- Les supports de formations (questionnaires, support multimédias, cours magistraux, tutorat...),
- Le contenu de la formation (risques d'utilisation, hygiène, organisation de l'activité, pharmacologie, contrôles...),
- Les moyens d'évaluations (Test écrit, entretien, observation en situation de travail, simulation de travail, dosage analytique et aseptique...),
- Les critères d'évaluations (Note chiffrée, échelle de satisfaction, résultats de dosage et d'absence de croissance bactérienne ou fongique).
- La reconnaissance (attribution d'un grade de compétence, qualification ou habilitation).

Les travaux de Ginestet et al.(48) sur la « conception et mise en œuvre d'un dispositif de formation pour les préparateurs en pharmacie au poste des chimiothérapies anticancéreuses. » publiés en décembre 2014 dans le Journal de Pharmacie Clinique, disposent d'une revue de la littérature détaillée et explicite en un tableau.

À cette présentation sont rajoutées des références bibliographiques non répertoriées par ces travaux.

Catégories	Supports	Contenu	Moyens d'évaluation	Critères d'évaluations	Exploitation
Théorique	Articles scientifiques (49)	Risques patients et personnels (49)(50)(51)(52)(53)	Test écrits d'évaluation des connaissances. (49)(53)(3)(5)(54)(55)(56)	Note chiffrée (57)(58)	Attribution d'un niveau de compétence (57)(59)
	Système d'assurance qualité (57) (60)	Pharmacologie et pharmacotechnie des médicaments (48)(53)(58)(60)			
	Auto-questionnaires (56)(58)	Circuit des médicaments, validation, préparation, transport, déchets (49) (51) (58)(59) (60)			
	Supports numériques et multimédia (49) (3)	Fonctionnement des ZAC et isolateurs, hôtes. Qualification des appareils, et organisation du travail. (48)(51)(54) (58)(59)	Entretien avec un pharmacien. (51)(58)	Grille de satisfaction (51)(52)	Évaluation certifiante (49)(5)
	Cours magistraux (48)(49)(50) (5) (59)(60)	Hygiène et conduite à tenir en cas d'accident. (48)(50)(51)(3)(60)			
	Manuel pédagogique (59)	Assurance qualité, étiquetage, contrôle (48)(51) (3) (59) (60)			
	Tutorat (51) (3)(61)				
Travaux pratiques dirigés (49)(50)(3)(5)(56)	Questionnaire (59)				
	Test de préparation aseptique (50)(53)(3)(5)(54)(55)(56)		Absence de contamination microbiologique (50)(53)(3)(5)(54)(55)(56)		
	Test à la fluorescéine (55)(56)(57)(60)		Absence de contamination chimique (55)(56)(57)(60)		
		Dosage analytique (57) (60)	Dosage analytique (57)(60)(61)		

Tableau 4 : Récapitulatif des différents domaines de formation retrouvé dans la littérature (d'après Ginestet et al.(48))

Concernant les supports de formations, la majorité des projets se concentrent sur une formation théorique par des cours magistraux. Le contenu de ces cours magistraux comprend le plus souvent une formation sur les aspects de :

- Gestion des risques de la manipulation de médicaments anticancéreux,
- Connaissances de pharmacologie et pharmacotechnie associé a ces médicaments,
- Circuits des médicaments anticancéreux, de la validation de l'ordonnance, à la l'administration, ainsi que la gestion des déchets associés,
- Connaissances sur le fonctionnement de la ZAC et des isolateurs, ainsi que l'organisation du travail dans les unités de production,
- Connaissance relative à l'hygiène et la conduite à tenir en cas d'incident.

Cette formation théorique est associée le plus souvent à un tutorat pour les néo-manipulateurs ou des travaux pratiques dirigés pour les manipulateurs expérimentés.

Les moyens d'évaluations des préparateurs sont effectués le plus souvent par écrit, parfois en entretien. L'évaluation de la pratique est analysée de deux manières différentes, en situation de travail, ou en simulation de travail avec TRA (Test de Remplissage Aseptique), évaluation de contamination du milieu (Fluorescéine) et dosage analytique.

Les résultats de ces évaluations permettent le plus souvent d'identifier des objectifs d'améliorations, et parfois les résultats de cette formation sont qualifiants.

3.2. Définition des facteurs de réussites de la formation, et champs de compétences associés aux postes à qualifier.

3.2.1. Définition des facteurs de réussites de la formation.

Les facteurs de réussites de la formation seront définies par les critères STAR (*selection-training-adequation-resuts*) (29).

3.2.1.1 La Sélection (S).

Comme décrit dans la problématique, il y a un défaut de personnels habilités dans l'UCPMA fin 2014. Il convient de qualifier plusieurs nouveaux manipulateurs avant la période critique des congés d'été de 2015. Durant cette période un des préparateurs habilités sera indisponible, ce qui diminuera de 20% le nombre d'ETP habilités disponible sur les plannings.

Les premières personnes à qualifier seront les IDE, les préparateurs non habilités seront qualifié plus tard considérant leur polyvalence à la PUI (dispensation, rétrocession, préparatoire...) par rapport aux IDE.

Les préparateurs déjà habilités seront qualifiés en dernier.

3.2.1.2 La qualité pédagogique (T comme training).

La qualité pédagogique doit s'articuler autour d'une qualification à des postes de travail.

L'ensemble du personnel participera à une formation pour rappel sur la biologie fondamentale, l'oncogénèse et les thérapies de la prise en charge du cancer.

La formation aux postes d'aide manipulateur et manipulateur passe par une acquisition de nombreux comportement et gestes pratiques. Elle sera effectuée sous forme de tutorat, avec accompagnement par un personnel déjà habilité à ce poste, puis par la suite qualifié et habilité.

3.2.1.3 Le « bon moment » (A comme adéquation).

Le bon moment découlera de la sélection, en particulier pour les IDE qui prennent leurs fonctions à la PUI. Concernant les préparateurs non habilités cette formation entrera dans le plan prévisionnel de gestion des emplois et des compétences. Enfin la qualification des personnels habilités interviendra en dernier lieu, afin d'officialiser leurs qualifications.

3.2.1.4 L'importance perçue (R comme résultats attendus).

L'importance perçue est fondamentale pour les pharmaciens et l'encadrement afin de disposer d'un pool suffisant de manipulateurs et aide-manipulateurs qualifiés.

Pour le personnel, cette qualification sera source d'une gratification personnelle et d'une reconnaissance de compétence par l'établissement. De plus cette qualification sera un atout indéniable lors de la validation des acquis par l'expérience (VAE) pour les préparateurs ne disposant pas du diplôme de préparateur hospitalier.

3.2.2. Définitions des différents champs de compétences.

Les différents champs de compétences étudiés seront identifiés à l'aide du Traité des sciences et des techniques de la Formation, coordonné par Philippe Carré et Pierre Caspar, Sandra Bélier(19) qui propose cette définition de la compétence :

"la compétence permet d'agir et/ou de résoudre des problèmes professionnels de manière satisfaisante dans un contexte particulier, en mobilisant diverses capacités de manière intégrée".

- approche par les savoirs,
- approche par les savoir-faire,
- approche par les comportements et le savoir-être,
- approche par les savoirs, savoir-faire et savoir-être,
- approche par les compétences cognitives.

3.2.2.1. Approche par des savoirs.

Ces connaissances doivent permettre au personnel de comprendre à minima :

- Pourquoi ils reconstituent des anticancéreux,
 - o En comprenant à minima le mécanisme de prolifération des cellules cancéreuses,
 - o En connaissant les principaux mécanismes de pharmacologie des anticancéreux.
- Pourquoi existe-t-il une centralisation des préparations, et comment fonctionne la ZAC.

Ces connaissances sont donc être réparties en plusieurs items :

- Biologie fondamentale introduisant l'oncologie,
- Pharmacologie des médicaments anticancéreux,
- Pharmacotechnie des préparations des médicaments anticancéreux,
- Fonctionnement d'une ZAC et des isolateurs.

La qualité de ces savoirs devrait être évaluée avant la formation, afin d'établir un profil des connaissances du personnel.

3.2.2.2. Approche par des savoir-faire.

Il convient de distinguer les 2 postes différents sur lequel repose cette étude. Il s'agit du poste d'aide manipulateur et poste de manipulateur.

3.2.2.2.1. Approche des savoir-faire de l'aide manipulateur.

Les savoirs faire de l'aide manipulateurs reposent :

- Maitrise de la connaissance de la ZAC, du jeu des pressions, et des bonnes pratiques d'hygiène associées,

- Maitrise des règles de sécurité liées à la manipulation de produits dangereux,
- Contrôles de la conformité des fiches de fabrication en fonction des prescriptions et des connaissances sur les médicaments anticancéreux,
- Rigueur dans la contre vérification indépendante des étapes clefs des préparations :
 - Lecture des volumes,
 - Connaissances des concentrations et volumes usuels, solvant de dilution et reconstitutions.
- Préparations des plateaux et gestion du sas de décontamination,
- Gestions des stocks d'anti-cancéreux, de solvant, et des dispositifs médicaux utilisés dans l'isolateur,
- Gestions des reliquats et connaissance de leurs temps de conservation,
- Anticipation de l'activité et capacité de priorisation des tâches.

3.2.2.2.2. Approche des savoir-faire du manipulateur :

Le savoir-faire consistera en l'apprentissage des bonnes pratiques de préparation des médicaments anticancéreux et de tous les savoir-faire associés.

La maîtrise de ces savoirs faire, doit permettre la préparation de médicament anticancéreux prêt à être administré au patient avec un optimum de qualité et sécurité.

3.2.2.3. Approche des comportements et du savoir-être

Il s'agit d'un compartiment de la qualification sur lequel le formateur n'aura que très peu d'impact, mis à part sur ces temps de présence au sein de l'UCPMA. Le comportement et le savoir être consiste principalement à savoir évoluer dans l'unité en gérant la charge de travail, et en communiquant de manière appropriée les informations.

Cet aspect du travail ne sera pas abordé en formation, mais sera évalué au poste d'aide manipulateur. En effet, le poste d'aide manipulateur est particulièrement sensible à la

sollicitation du pharmacien et des manipulateurs. Il doit donc régulièrement s'adapter pour organiser une liste de tâches à exécuter, en s'adaptant aux demandes de ses collègues.

Concernant la charge de travail des manipulateurs, il y a un consensus au sein de l'unité, pour que les manipulateurs travaillent à leur rythme. Cette attitude minimise le risque d'erreurs lié à la pression de la charge de travail (62).

3.2.2.4. Approche des savoirs, savoir-faire et du savoir-être

Il s'agit de la synthèse des connaissances fondamentales et théoriques, de la qualité du travail en ZAC (manipulation et aide à la manipulation), et des interactions avec l'environnement et ces collaborateurs.

3.2.2.5. Approche par des compétences cognitives.

Il ne sera pas donné de formation en particulier sur l'amélioration des compétences cognitives. Le calcul mental et la réussite d'opérations simples (retrait de solvant pour obtenir une concentration de principe actif fixe) sera tout de même étudié lors de l'évaluation de la préparation des médicaments anticancéreux. Une attention particulière sera portée sur la bonne compréhension du mécanisme de fonctionnement des diffuseurs.

Une nouvelle formation sera peut être envisagée en cas d'erreurs dans les calculs (63)(64).

3.3. Synthèse de la méthodologie d'élaboration du processus de qualification.

La construction du processus de qualification est réfléchi ainsi :

- Pour **qualifier**, il faut **évaluer**.
- Pour **évaluer** justement, l'évaluateur doit disposer d'une **grille d'évaluation**.
- La **grille d'évaluation** doit être un miroir du **référentiel de formation**.

Le référentiel de formation concerne deux postes différents, le manipulateur et l'aide manipulateur. Afin de qualifier le personnel sur ces deux postes, il convient de bâtir le **référentiel de formation adapté à chaque poste**. La construction du référentiel de formation, s'inspire en partie de l'expérience du réseau ONCOLOR (59), dans la construction de la démarche de formation du personnel.

Pour former à la conduite d'un poste, il faut établir un référentiel de formation des savoirs et des savoir-faire du poste.

NB : Bien que le savoir être soit primordial dans la conduite d'une activité professionnelle, il n'y aura pas de formation à ce niveau.

- Le **référentiel de formation**, décline lui-même d'un **référentiel métier** des savoirs et savoirs faire du poste.
- La construction de ces **référentiels métiers** décline :
 - d'un **travail bibliographique** qui permet de connaître les démarches d'autres unités dans la formation à ces postes,
 - d'une **analyse des savoirs et savoirs faire du personnel habilité**, préparant les médicaments anticancéreux, mais actuellement non qualifié.
- Ces **référentiels métiers** permettent :
 - La **validation des savoirs** devant être acquis,
 - La **validation des savoirs faire** pour chacun des postes via la validation de bonnes pratiques.

Ce processus d'élaboration de la qualification peut être schématisé ainsi :

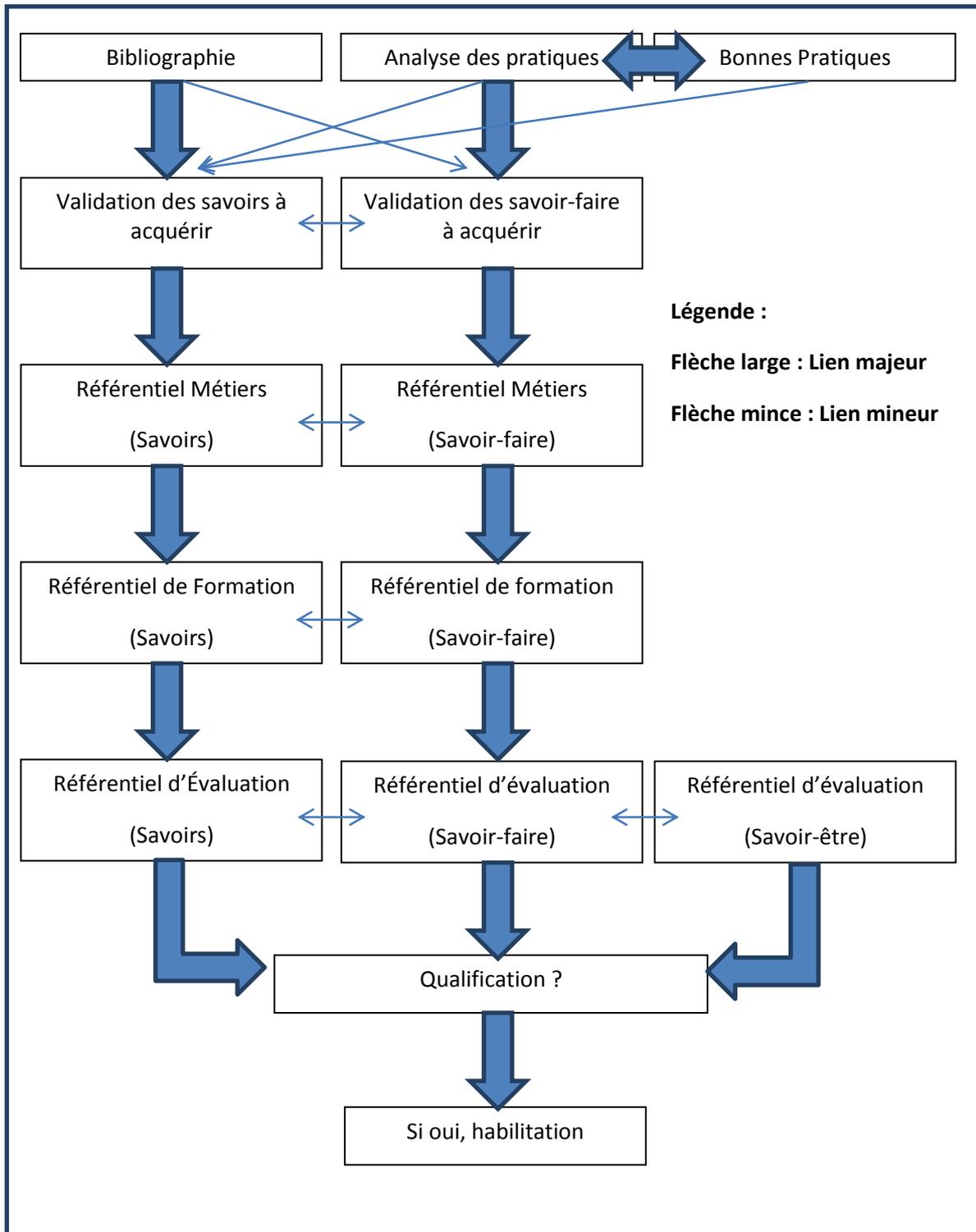


Figure 4 : Élaboration du processus de qualification adapté du réseau ONCOLOR (59).

Pour les savoirs, et savoirs faire des poste de manipulateur et aide manipulateur, il est primordial de définir les différents référentiels :

- Des métiers.
- De la Formation.
- Et enfin, de l'Évaluation.

4. Résultats

Pour des raisons de lisibilités et de clarté, les résultats sont séparés en plusieurs chapitres :

Chapitre 4.1 : Présentation générale de l'architecture des résultats.

Chapitre 4.2 : Présentation détaillées, étapes par étapes des résultats.

4.1. Processus global de qualification retenue à l'UCPMA:

4.1.1. Définitions des référentiels, savoirs, savoir-faire et savoir être. Positionnement dans le processus de qualification:

Référentiels des savoirs :

Référentiel des savoirs – Métiers.

Le référentiel des savoirs métiers est déterminé par l'acquisition des connaissances fondamentales de biologie, qui permettent de comprendre :

- La définition et l'origine du cancer.
- Les différents traitements du cancer.
- Pourquoi la préparation des anticancéreux est centralisée à l'UCPMA.

Référentiel des savoirs – Formation.

Ce référentiel est commun au poste d'aide manipulateur et manipulateur.

Référentiel des savoirs – Évaluation.

Le référentiel des savoirs est bâti en regard de la formation. Il est effectué à distance de la formation afin de vérifier l'acquisition des connaissances. De plus certains savoirs ne peuvent être acquis que par l'expérience de la pratique et des savoirs associés.

L'évaluation des savoirs est incluse dans l'évaluation du poste d'aide manipulateur.

Référentiels des savoirs faire :

Référentiel des savoirs faire – Métiers.

Les deux postes sont bien différents mais complémentaires. Le manipulateur prépare les chimiothérapies, l'aide manipulateur l'assiste afin d'améliorer sa productivité tout en diminuant le risque d'erreur, via la contre vérification indépendante.

Il est donc indispensable de bâtir un référentiel métier différent pour chaque poste.

Référentiel des savoirs faire – Formation.

Cette formation est avant tout pratique. Un thésaurus de procédures ou de bonnes pratiques, ne saurait remplacer l'expérience en situation de travail. La formation est effectuée pour les deux postes sous la forme d'un tutorat.

A ce tutorat, il est fourni au junior et sénior un référentiel du tutorat expliquant la conduite du compagnonnage.

Référentiel des savoirs faire – Évaluation.

L'évaluation pour la qualification au poste, repose sur deux critères différents :

- Évaluation observationnelle des capacités en situation/simulation de travail,
- Entretien et écrit avec l'évaluateur.

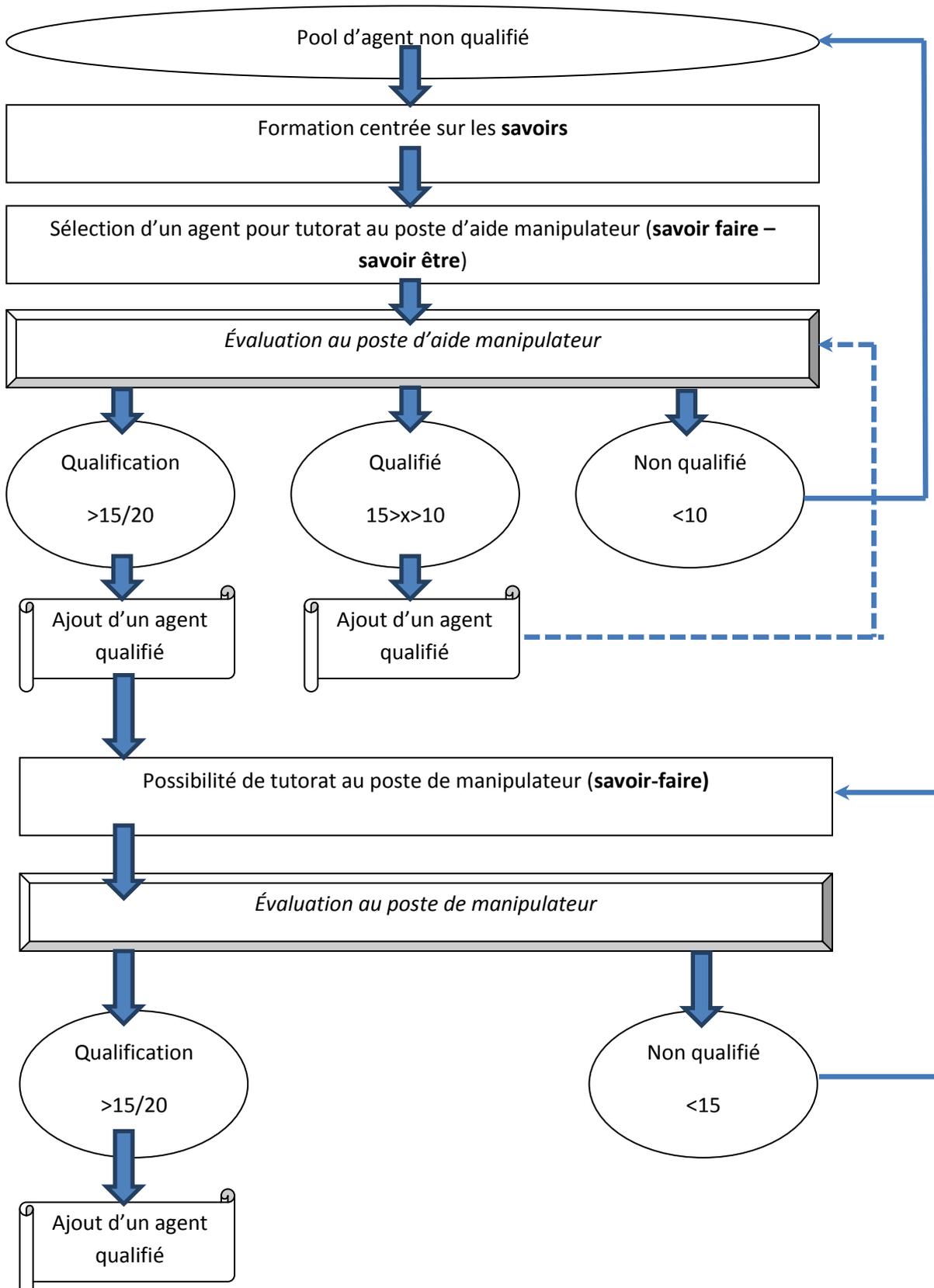
Référentiels du savoir être :

Il sera seulement évalué au niveau de la qualification au poste d'aide manipulateur, devant la capacité de l'aide manipulateur à transmettre et intégrer des données.

Positionnement dans le processus de qualification :

Considérant que le poste de manipulateur est le poste à plus forte valeur ajoutée, la qualification à ce poste n'est ouverte qu'à l'aide manipulateur qualifiée. De plus un aide manipulateur qualifié est déjà familiarisé au poste de manipulateur devant l'acquisition de savoirs commun, et de savoir-faire et savoir être en lien avec le manipulateur qu'il assiste.

Figure 5 : Schéma du processus de qualification retenu.



4.1.2. Présentations des grandes étapes du processus de qualification:

Ce premier chapitre présente succinctement les différentes étapes majeures du processus de qualification aux différents postes de l'UCMPA.

Étape 1 :

Quoi? Évaluation avant la formation. Formation fondamentale et théorique

Prérequis ? Aucun

Qui ? Préparateur en pharmacie et IDE

Comment ?

Séparation du pool IDE et préparateurs en deux groupes, en fonction des disponibilités en personnel, pour 3 axes de formation (A, B, C).

A : Autoévaluation et évaluation sur les connaissances de biologie fondamentale et théorique de pharmacologie et pharmacotechnie.

B : Formation centré sur les savoirs.

C : Une évaluation de la formation est effectuée par le personnel.

NB : L'évaluation du personnel sur les connaissances acquises lors de cette formation est effectuée lors de **l'étape 2**

L'autoévaluation est importante afin que le personnel visualise les connaissances attendues par les pharmaciens hospitaliers.

L'évaluation avant la formation permet de situer le niveau de connaissances du personnel, afin d'adapter la formation.

Par ailleurs l'évaluation de la formation par le personnel, permet de connaître leur satisfaction et leurs attentes futures.

L'évaluation des acquis est effectuée à la fin de l'étape 2, lorsque du temps s'est écoulé entre la formation et l'application pratique de ces connaissances. Ce décalage est volontaire et permet de quantifier les savoirs réellement acquis par les juniors.

Quel que soit les objectifs pédagogiques de la formation concernant les savoirs, il est indispensable pour les futurs manipulateurs et aide manipulateurs, d'être séniorisé sur ces différents postes à responsabilités. En effet, il s'agit de postes où la manipulation et l'interaction avec son environnement de travail et ses collègues sont prépondérantes. Tous ces savoir-faire et savoir-être ne peuvent être réellement acquis que lors d'un apprentissage.

Étape 2 :

Quoi ? Qualification au poste d'aide manipulateur

Prérequis ? Étape 1

Qui ? Préparateur en pharmacie et IDE

Comment ?

A : Définition du référentiel du tutorat.

B : Durée de 4 semaines de tutorat (binôme sénior habilité ou qualifié-habilité, et son junior)

C : L'évaluation est conduite ainsi :

- Autoévaluation,
- Évaluation en en situation de travail,
- Évaluation écrite accompagné d'un entretien avec l'évaluateur,
- À la suite de la l'évaluation, le candidat est non qualifié-non habilité, ou qualifié-habilité au poste. En cas de franche réussite le candidat est éligible au tutorat de manipulateur.

La durée de 4 semaines de tutorat avec un senior est estimée par l'équipe comme suffisante pour permettre au senior de présenter les activités de son poste tout en assurant la conduite

de son poste. Jour après jour, le junior acquiert des savoirs faire, et au bout des 4 semaines est censé pouvoir tenir le poste d'aide manipulateur.

L'autoévaluation est importante afin que le junior puisse confronter son niveau ressenti par rapport à son niveau évalué.

L'évaluation est effectuée en simulation de travail, afin de juger des savoir-faire et du savoir être du junior aide manipulateur dans l'application de son poste. L'acquisition des savoirs transmis à l'étape 1, est réalisée à ce moment.

Les connaissances et bonnes pratiques non évaluées, ou non évaluables, en situation de travail sont ensuite évaluées lors d'un écrit. Cet écrit est accompagné d'un oral, où le junior et l'évaluateur discute des différents points de la grille d'évaluation, du poste d'aide manipulateur.

Un intérêt particulièrement important est donné à cette évaluation. Un résultat d'évaluation avec la mention : *acquisition de qualité* ; permet d'assurer les pharmaciens des savoirs, savoir-faire et savoir être de l'aide manipulateur et l'autorise à suivre la qualification au poste de manipulateur.

Étape 3 : Qualification au poste de manipulateur :

Quoi ? : Qualification au poste de manipulateur

Prérequis ? Étape 2 avec mention « acquisition de qualité, soit >15/20 »

Qui ? Préparateur en pharmacie et IDE qualifié au poste d'aide manipulateur.

Comment ?

A : Définition du référentiel du tutorat.

B : Tutorat d'une durée de 4 semaines, extensible à 8 semaines.

C : L'évaluation est conduite ainsi :

- Autoévaluation,
- Évaluation en simulation de travail ,
- Entretien avec l'évaluateur,

D : Qualification par dosage analytique.

À la suite de la l'évaluation, le candidat est non qualifié-non habilité, ou qualifié-habilité au poste.

Auto-évaluation : Cf. Étapes 2

La simulation de travail est retenue car elle permet d'étudier la capacité de « barrière » du manipulateur en plus du respect des bonnes pratiques de préparations.

Cette simulation est débriefée par un entretien, avec discussion des points forts et points faible du manipulateur.

La qualification par un dosage analytique permet de formaliser la qualité qualitative et quantitative d'une simulation de chimiothérapie.

4.1.3. Calendrier prévisionnel de la qualification :

Un calendrier prévisionnel a été établi en fonction des disponibilités des différents personnels (IDE, préparateurs, pharmacien, encadrement). Ce calendrier reste théorique est soumis aux aléas du monde du travail (conгés maternité, arrêt maladie, départs et arrivées de personnels...)

CALENDRIER PREVISIONNEL DE QUALIFICATION DES MANIPULATEURS												
2014	janv-14	févr-14	mars-14	avr-14	mai-14	juin-14	juil-14	août-14	sept-14	oct-14	nov-14	déc-14
Début du projet de qualification												
2015	janv-15	févr-15	mars-15	avr-15	mai-15	juin-15	juil-15	août-15	sept-15	oct-15	nov-15	déc-15
Formation fondamentale	3 juniors et 3 préparateurs déjà habilités											
Tutorat aide manipulateur			junior N°1	junior N°2				Junior N°3				
Qualification aide manipulateur			junior N°1	junior N°2				Junior N°3			Préparateur habilités N°1	Préparateur habilités N°2
Tutorat manipulateur					junior N°1	junior N°2				Junior N°3		
Qualification manipulateur					junior N°1	junior N°2				Junior N°3	Préparateur habilités N°1	Préparateur habilités N°2
Début du projet de développement de la formation continue												
2016	janv-16	févr-16	mars-16	avr-16	mai-16	juin-16	juil-16	août-16	sept-16	oct-16	nov-16	déc-16
Formation fondamentale	2 juniors et 2 préparateurs déjà habilités											
Tutorat aide manipulateur			Junior N°4			Junior N°5						
Qualification aide manipulateur	Préparateur habilités N°3			Junior N°4			Junior N°5	Préparateur habilités N°5	Préparateur habilités N°6			
Tutorat manipulateur				Junior N°4			Junior N°5					
Qualification manipulateur	Préparateur habilités N°3			Junior N°4			Junior N°5	Préparateur habilités N°5	Préparateur habilités N°6			

Figure 6: Calendrier prévisionnel de la qualification.

4.2. Processus détaillé de qualification étapes par étapes :

ETAPE 1 : Formations théoriques

Quoi ? Évaluation avant la formation. Formation fondamentale et théorique

Pré requis ? Aucun

Qui ? Préparateur en pharmacie et IDE

Comment ?

Séparation du pool IDE et préparateurs en deux groupes, en fonction des disponibilités en personnel, pour :

A : Autoévaluation et évaluation sur les connaissances de biologies fondamentales et théoriques de pharmacologie et pharmacotechnie.

B : Formation centré sur les savoirs.

C : Une évaluation de la formation est effectuée par le personnel

L'évaluation du personnel sur les connaissances acquises lors de cette formation est effectuée lors de **l'étape 2**

A : Évaluation initiale et autoévaluation des connaissances fondamentales :

L'évaluation initiale porte sur les connaissances de :

- Biologies de base :
 - Constitution d'une cellule et rôles des principaux organites,
 - Nature et rôle de l'ADN,
 - Principes du cycle cellulaire,
 - Origine et nature du cancer.
- La préparation des médicaments anticancéreux,
- Pharmacologie,

- Pharmacotechnie,
- Bonnes pratiques d'hygiène et de fonctionnement d'une ZAC.

L'autoévaluation, ainsi que l'évaluation initiale, a permis de cerner les lacunes au niveau de l'enseignement du secondaire du programme de science et vie de la terre. La formation commencera donc par un rappel du fonctionnement de base des cellules saines.

Cette évaluation initiale n'a pas été sanctionnée par une notation.

B : Conduite de la formation fondamentale et théorique :

Les formations ont eu lieu le mercredi et jeudi de 12h30 à 14h30 en 7 séances, entre Janvier et Février 2015 pour le premier groupe, qui représente 50% de l'effectif préparateur et IDE, dont du personnel habilité, et du personnel non habilité.

L'objectif pédagogique des cours est basé sur le programmes d'IFSI de premier semestre (65)(66), il est axé sur :

- La présentation des différents ordres de grandeurs au sein d'un organisme vivant (organes, tissus, cellules, organites, molécules, atomes), et structure et rôles des organites cellulaires en 2 heures (cours « self-made » en ANNEXE N°1).
- Information génétique, ADN et synthèse protéique, et cycle cellulaire en 2 heures (cours « self-made » en ANNEXE N°2).

Les rappels de biologie fondamentale sont indispensables pour la compréhension de la pathogénèse cancéreuse qui est rapidement introduite en 2 heures (cours « self-made » en ANNEXE N° 3).

La pathogénèse cancéreuses est elle-même un préambule indispensable à la présentation des :

- Médicaments cytotoxiques (Formules chimiques, pharmacologie, effets indésirables, pathologies traitées, principaux protocoles, modalités de reconstitution) en 2 heures (cours « self-made » - ANNEXE N°4).

- Anticorps monoclonaux (définition, pharmacologie, effets indésirables, pathologies traitées, principaux protocoles, modalités de reconstitution) en 2 heures. [Item sur les thérapies ciblées de l'ECN (67)] et [Livret à destination des médecins prescripteurs du groupe Basse Normandie (68)]

La connaissance pharmacologique profonde des traitements anticancéreux est importante pour la culture générale du personnel. Toutefois les connaissances primordiales pour le personnel manipulant les anticancéreux restent encore leurs modalités de préparations.

Il a donc été fourni aux manipulateurs un récapitulatif, issu du logiciel de préparation CYTOPRATIC® actuel du CH d'Agen, un tableau récapitulant des modalités de préparations des médicaments anticancéreux comprenant (« self-made » - ANNEXE N° 5)

- DCI,
- Nom commercial,
- Dose,
- Médicaments Hors GHS,
- Modalité de conservation,
- Solvant de reconstitution,
- Stabilité et température de conservation des reliquats de dilution,
- Solvant de dilution,
- Stabilité et température de conservation des reliquats de dilution,
- Dégradation à la lumière (médicament, reliquats, préparations),
- Produit vésicant – irritants,
- Informations particulières de manipulation (ne pas agiter pour les anticorps, dilution difficile pour le cyclophosphamide...), ainsi que les spécificités du CH d'Agen,
 - o Le rituximab au CH d'Agen est systématiquement préparée à la concentration de 1mg.mL^{-1} afin de simplifier la programmation des débits des pompes à perfusions par les services de soins.
 - o Les alcaloïdes de la pervenche sont systématiquement préparés dans une poche de G%-50mL pour limiter au maximum une injection intrathécale aux conséquences dramatiques (69) .

L'intérêt pédagogique de ce tableau reste toutefois très limité devant la somme d'informations brutes qu'il faut mémoriser. Afin de faciliter l'apprentissage et de maximiser l'interaction entre le personnel, il est décidé de fournir via un publipostage WORD® du tableur EXCEL® un jeu de cartes à jouer, où une carte correspond à toute les informations à mémoriser pour un médicament. L'édition de ce jeu de carte est très inspirée de la présentation au GERPAC 2014 de C. Nowak et L. Danguy des Déserts pharmacien et interne au CH d'Angoulême (70).

Un échange des différentes cartes de ces deux établissements à eu lieu lors de la réunion de partages d'expériences des pharmaciens du Réseau de Cancérologie Aquitain en décembre 2014. L'avantage des cartes du CH d'Angoulême est principalement la qualité portée à leur mise en forme sous POWERPOINT®, au détriment de la rapidité d'élaboration des cartes à partir d'un publipostage EXCEL® → WORD®.

Alimta® = Pemetrexed

<p>Solvant</p> <input type="checkbox"/> EPPI NaCl 0.9% G5% <input type="checkbox"/> 100mL <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 250mL <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 500mL <input type="checkbox"/>	<p>Indications</p> <input type="checkbox"/> Pulmonaire <input type="checkbox"/> Sein <input type="checkbox"/> Rénal <input type="checkbox"/> Ovaire <input type="checkbox"/> ORL <input type="checkbox"/> Digestif <input type="checkbox"/> Vessie <input type="checkbox"/> Prostate <input type="checkbox"/> Hématologique <input type="checkbox"/> Dermatologique <input type="checkbox"/> Cérébral	<input type="checkbox"/> Monothérapie <input type="checkbox"/> Protocole multiple <p>Conservation avant utilisation du flacon:</p> <input type="checkbox"/> T° ambiante <input type="checkbox"/> Réfrigérateur <p>Conservation après utilisation du flacon:</p> <input type="checkbox"/> T° ambiante <input type="checkbox"/> Réfrigérateur <input type="checkbox"/> Elimination
<p>DMS</p> <p>Tubulure</p> <input type="checkbox"/> Standard <input type="checkbox"/> Sans PVC <input type="checkbox"/> Opaque <p>Seringue</p> <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <p>Diffuseur</p> <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<p>Prêt à l'emploi?</p> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	

Alimta® = Pemetrexed

-Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
 -Mesothéliome

Antimétabolite

Conservation avant reconstitution:
T° ambiante

Solvant: NaCl 0.9% 100mL

Reconstitution:

500mg: reconstitution avec 20mL de NaCl

100mg: reconstitution avec 4mL de NaCl

Conservation après reconstitution: Frigo + 24h

Prémédication antiémétisante

Toxicités -hématologique

- cutanée

- digestive

Poso: 500 mg/m²

Monothérapie

ou

Association avec un sel de platine

Figure 8 : exemple d'une carte du CH d'Angoulême (70)

En plus de ces formations théoriques, une rapide présentation sur la recherche clinique est effectuée afin de montrer aux manipulateurs la méthode de réflexion dans la prise en charge du cancer. Cette présentation a pour but de rappeler les différents types d'essais cliniques et de souligner qu'en fonction des résultats des recherches, le pronostic d'un type de cancer peut être totalement changé en l'espace de quelques années. (« self-made » - ANNEXE N° 6 présentée en 2H)

Plus fonctionnellement, un support sur le fonctionnement des isolateurs et d'une ZAC et remis aux manipulateurs, ce support est présenté lors de leurs prise de fonction au poste de d'aide manipulateur [UE internat DES pharmacie, préparations et contrôle (71)]

Il en est de même pour les BPO (Bonnes Pratiques Opérationnelles) concernant en ANNEXE N°7 :

- BPO 127V1-2014 SE PROTÉGER LORS DE LA PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX EN ZAC
- BPO 022V2-2014 : PRENDRE EN CHARGE UN INCIDENT LIÉ AUX MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX, A L'EXTERIEUR DE L'ISOLATEUR (SANS CONTACT PHYSIQUE)
- BPO 031V1-2014 PRENDRE EN CHARGE UN INCIDENT DE MANIPULATION LIÉ AUX CYTOTOXIQUES
- BPO 034V2-2014 PRENDRE EN CHARGE UNE EXTRAVASATION DE MEDICAMENTS CYTOTOXIQUES (MESURES GÉNÉRALES URGENTES KT VEINEUX)

Bilan des enseignements fondamentaux :

Formation fondamentale et théorique	Durée
Généralités sur la cellule	2h
ADN et protéines	2h
Oncogenèse et évolution du cancer	2h
Médicaments cytotoxiques	2h
Thérapies ciblées	2h
Le traitement du Cancer et recherche clinique	2h
TOTAL	12H

Tableau 5: Bilan des cours théoriques.

L'évaluation de cette formation ne se fait qu'au moment de l'évaluation au poste d'aide manipulateur. L'évaluation de ces connaissances est incluse dans la grille d'évaluation de l'aide manipulateur (ETAPE 2).

C : Évaluation de la qualité de la formation fondamentale et théorique :

Chacun des agents ayant suivi la formation doit remplir à l'issu de celle-ci un document d'évaluation de la formation. Cette grille d'évaluation est issue de la grille d'évaluation de fin de formation de l'INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé) en ANNEXE N°8.

Les points positifs de cette formation sont :

- L'organisation,
- L'animation,
- Le contenu et les éléments d'informations.

Les points négatifs de cette formation sont :

- Les horaires,
- Les locaux.

Des points mitigés ressortent néanmoins sur les documents remis pour la formation.

- Les items de biologies fondamentales, oncogénèse, et recherche clinique sont parfois considérés comme trop complexe.
- L'item sur le fonctionnement des ZAC et l'hygiène est jugé trop succinct et mériterai d'être explicité par une formation spécifique de 2 heures.

Les thèmes, activités et informations délivrées lors de cette formation sont reçus très positivement.

ETAPE 2 : Qualification au poste d'aide-manipulateur :

Quoi ? Qualification au poste d'aide manipulateur

Pré requis : Étape 1

Qui ? Préparateur en pharmacie et IDE

Comment ?

A : Définition du référentiel du tutorat

B : Durée de 4 semaines de tutorat (binôme sénior habilité ou qualifié-habilité, et son junior)

C : L'évaluation est conduite ainsi :

- Autoévaluation
- Évaluation en en situation de travail
- Évaluation écrite accompagné d'un entretien avec l'évaluateur

NB : À la suite de la l'évaluation, le candidat est non qualifié-non habilité, ou qualifié-habilité au poste. En cas de franche réussite le candidat est éligible au tutorat de manipulateur

Après les formations théoriques un préparateur ou infirmier prend le poste d'aide manipulateur pour 4 semaines. Ce poste est doublé par un aide manipulateur habilité qui sera son sénior tout le long de son tutorat.

Le rôle du sénior est triple :

- Stimuler le junior dans une démarche d'amélioration des connaissances et des compétences,
- Vérifier les taches effectuées par le junior,
- Suppléer le junior si besoin.

A : Référentiels du tutorat :

Le rôle du sénior est de stimuler son junior en lui transmettant au fur et à mesure des semaines, les connaissances indispensables, la rigueur, et l'importance de l'organisation, pour conduire le processus de production des chimiothérapies.

Pour cela le sénior et le junior dispose d'un référentiel de tutorat :

- Les connaissances fondamentales, et de pharmacologie sont à la charge du junior qui a préalablement suivi la formation théorique.
- Il en est de même pour les connaissances de pharmacotechnie. Toutefois le rôle du sénior est de stimuler le junior à ce niveau :
 - Quels sont les solvants utilisés avec ce médicament ?
 - Quels sont les protocoles, doses et volumes classiquement retrouvés?
 - Dois-tu remettre le reliquat au réfrigérateur ?
 - Conserve t'on se produit à l'abri la lumière
 - ...
- Concernant les autres savoirs, savoir-faire, et savoir être en zone de fabrication, ils sont tous sujet à être abordés en stimulation par le sénior.

Référentiels du tutorat d'aide manipulateur		
QUALIFICATION UCPMA CH d'AGEN	Qui pilote ?	Comment
- Connaissance en biologie fondamentale.	Junior	approfondir cours théorique
- Connaissance des médicaments anticancéreux (pharmacologie et pharmacotechnie).	Junior + Sénior	approfondir cours théorique et stimulation en production
- Conduite du processus de fabrication.	Sénior	Présentation et stimulation en production
- Fonctionnement de la ZAC et des isolateurs.	Sénior	Présentation et stimulation en production
- Réaction en cas de panne – dysfonctionnement-incident.	Sénior	BPO dédiées + stimulation en production
- Hygiène, habillage et BPF, BPP, BPPH.	Sénior	BPO dédiées + stimulation en production
- Gestion des compétences sur CYTOPRATIC® et CHIMIO®	Sénior	stimulation en production
- Interaction avec le reste du personnel de l'unité.	Sénior	stimulation en production

Tableau 7 : Référentiel du tutorat d'aide manipulateur.

Le principe de stimulation est assez simple :

Étape 1 : Le sénior décrit une activité pour la première fois

Étape 2 : Lorsque cette même étape se représente dans le futur, le sénior stimule junior pour :

- Expliquer sa démarche
- Exécuter les savoir-faire

Lorsque le junior est capable donner les bonnes réponses avec le bon savoir-faire, son sénior considère comme acquis les connaissances.

L'exemple le plus simple est celui de la check-list d'entrée dans la salle le matin. La première personne (manipulateur ou aide manipulateur) qui pénètre dans la ZAC le matin remplit une check-list qui comprend :

- la conformité des pressions dans la ZAC,
- la conformité des pressions dans les isolateurs,
- la conformité de la température du réfrigérateur, et l'absence d'alarme.

- ...

Après la présentation de la zone le premier jour, l'aide manipulateur demande tous les matins à son junior :

- Que faut-il faire en rentrant dans la ZAC le matin ?
- Où se trouve le document ?
- Quels sont les items à renseigner ?
- Quels est l'intérêt de renseigner cette check-list ?
- En cas de non-conformité, quelle est la démarche à suivre ?

Au bout de quelques jours, le junior connaît parfaitement la démarche à suivre, le sénior ne pose plus ces questions et peut se concentrer sur un autre savoir-faire.

B : Déroulement du tutorat et savoir-faire associés :

Le tutorat se déroule donc en 4 semaines, durant lesquels le junior est progressivement stimulé par de nouvelles tâches afin de ne pas le noyer par de multiples informations et de le lui laisser un temps suffisant pour prendre confiance et intégrer les connaissances.

Le premier jour se concentre sur la présentation de l'unité (ZAC, hygiène, sécurité) et sur le circuit de la fabrication des chimiothérapies.

L'objectif intermédiaire du tutorat est la maîtrise de la méthodologie de vérification de la conformité des ordonnances et fiches de fabrication la fin de la deuxième semaine.

La troisième semaine est consacrée à :

- L'application des connaissances pratiques (solvant dilution-reconstitution, volume et posologie usuelle, DMS utilisés, durée de conservation des reliquats protocoles habituels de l'établissement)
- Contre vérification indépendante.
- Préparation des plateaux, de séances de décontamination, connexion des fûts de déchets ou des sas RTP® (Dispositif de connexion-déconnexion utilisé pour les reliquats réfrigérés).

La quatrième semaine se concentre sur la gestion des flux physiques et des interactions entre personnel :

- Gestion des stocks de médicaments et dispositifs médicaux, dans l'isolateur, dans l'unité, dans le stock de réserve.
- Communication avec les manipulateurs et le pharmacien.
 - o Priorisation des tâches à effectuer
 - o Communication des tâches en cours,
 - o Anticipation de l'activité.

Items du tutorat et des savoir-faire associés		Semaine
Savoir évoluer dans la ZAC	- Maitrise de la connaissance de la ZAC, du jeu des pressions, et des bonnes pratiques d'hygiène et de sécurité associées.	1
Savoir contrôler les fiches de fabrications et les préparations	- Contrôles de la conformité des fiches de fabrication en fonction des prescriptions et des connaissances sur les médicaments anticancéreux.	1 et 2
	- Connaissances des concentrations et volumes usuels, solvant de dilution et reconstitutions...	3
Savoir contrôler l'activité	- Préparations des plateaux et gestion du sas de décontamination.	3
	- Gestions des stocks d'anti-cancéreux, de solvant, et des dispositifs médicaux utilisés dans l'isolateur.	4
	- Gestions des reliquats et connaissance de leurs temps de conservation.	4
	- Anticipation de l'activité et capacité de priorisation des tâches.	4

Tableau 6 : Item du tutorat et savoir-faire associés.

C : Processus d'évaluation au poste d'aide manipulateur :

1. Apport des certificats de compétences professionnelles (CQP) :

Le processus d'évaluation au poste d'aide manipulateur est inspiré des grilles de qualification des Certificats de Qualification professionnelle du LEEM (Les Entreprises du médicament).

À ce jour il existe plus de 400 CQP encadrés par la loi(72) qui attestent de l'acquisition des compétences indispensables à l'exercice d'une activité. Les CQP ont vu le jour, afin de reconnaître par la certification qu'une personne maîtrise les savoir-faire correspondant à une qualification, propre à une profession, qui n'est pas déjà sanctionnée par un diplôme ou un titre homologué (73).

Le processus d'évaluation de l'aide manipulateur et du manipulateur s'inspire en grande partie de la méthodologie des CQP du LEEM, en particulier le CQP de conduite de procédé de fabrication en biotechnologies (74).

Ce certificat de qualification professionnelle est composé de deux documents distincts. Le premier est un document de 40 pages « Certificat de Qualification Professionnelle, conduite de procédé de fabrication en biotechnologies » (75), disponible sur le site internet du LEEM qui présente en autres:

- Les référentiels de compétence,
- Les référentiels de formation,
- Les référentiels d'évaluation.

Ces référentiels sont classés en 8 modules différents.

- Identification des produits biologiques et des procédés de production,
- Conduite d'un procédé de production,
- Intervention en ZAC,
- Capacité de réalisations d'interventions techniques,
- Application des règles qualités (BPF, ISO), hygiène, et sécurité,

- Utilisation d'un système informatisé,
- Traitements des informations et communications,
- Optimisation de l'environnement de production.

Le repérage, et la méthodologie d'évaluation est présente sur un deuxième document de 16 pages, pages « Certificat de Qualification Professionnelle, conduite de procédé de fabrication en biotechnologies, repérage des compétences du candidat » (76). La méthodologie d'évaluation repose sur :

- Une auto-évaluation du candidat,
- Une évaluation par la hiérarchie,
- Une évaluation par l'évaluateur extérieur.

Ensemble ces trois personnes doivent trouver un consensus pour établir module par module, l'acquisition de la compétence par le candidat.

En plus d'un entretien, l'évaluateur observe en situation de travail, afin de faire une synthèse sur les aptitudes du candidat.

Le processus d'évaluation des aides manipulateurs et manipulateurs du CH d'Agen est bâti en adaptant le CQP de biotechnologies du LEEM à l'UCPMA, pour les raisons suivantes :

- Proximité de la préparation hospitalière de médicaments anticancéreux, et la fabrication industrielle de médicaments dits de biotechnologies (application des BPF pour les deux milieux professionnels),
- Mise à disposition libre de tout un modèle d'évaluation, reconnu par la Commission Paritaire Nationale de l'Emploi des industries de Santé pour orienter les salariés de l'industrie pharmaceutique sur des VAEs,
- Certificats reconnus par les entreprises du médicament,
- Synthèse et illustration des différents référentiels de compétences, formation, évaluation pour deux milieux professionnels proches,
- Synthèse et illustration des différents modules d'évaluation,
- Intégration de l'auto-évaluation et des entretiens dans l'évaluation.

Concernant les différences de pratiques entre le CQP et la qualification au CH d’Agen, il faut noter que tous les modules ne sont pas repris, les modules analysés au CH d’Agen sont :

- Hygiène et habillage,
- Fonctionnement de la ZAC et des isolateurs,
- Réaction en cas de panne – dysfonctionnement,
- Connaissance en biologie fondamentale,
- Connaissance des médicaments anticancéreux (pharmacologie et pharmacotechnie),
- Conduite du processus de fabrication,
- Interaction avec le reste du personnel de l’unité.

Le tableau suivant compare les différents modules analysés par le CQP du LEEM et le processus de qualification de l’UCPMA.

Modules d'évaluation	
CQP BIOTECHNOLOGIE DU LEEM	QUALIFICATION UCPMA CH d'AGEN
- Identification des produits biologiques et des procédés de production.	- Connaissance en biologie fondamentale. - Connaissance des médicaments anticancéreux (pharmacologie et pharmacotechnie).
- Conduite d'un procédé de production.	- Conduite du processus de fabrication.
- Intervention en ZAC	- Fonctionnement de la ZAC et des isolateurs.
- Capacité de réalisations d'interventions techniques.	- Réaction en cas de panne – dysfonctionnement.
- Application des règles qualités (BPF, ISO), hygiène, et sécurité.	- Hygiène et habillage et BPF, BPP, BPPH.
- Utilisation d'un système informatisé	- Gestion des compétences sur CYTOPRATIC® et CHIMIO®
- Traitements des informations et communications.	- Interaction avec le reste du personnel de l'unité.
- Optimisation de l'environnement de production.	- <i>Rôle spécifique des manipulateurs référents</i>

Tableau 8 : Comparaison des modules de l'évaluation.

Concernant les moyens humains, il n’a pas été possible de bâtir une évaluation en trinôme (candidat, évaluateur externe, hiérarchie). L’évaluation repose sur un binôme candidat et formateur ; le formateur initial prend le rôle d’évaluateur.

Les différences de contenu entre les modules sont principalement retrouvées au niveau :

- Des capacités d’interventions techniques :
 - o Maitrisé pour LEEM.

- Le personnel de la PUI n'est en aucun cas habilité à intervenir sur le système de traitement d'air, ou sur l'isolateur en cas de panne ou problème manifeste. Il doit par contre connaître la démarche à suivre en cas de panne, rupture de confinement...
- De l'utilisation d'un système informatisé :
 - À ce jour, les manipulateurs ont peu d'interaction le système d'information. En effet les fiches de fabrication sont éditées par le pharmacien validant la chimiothérapie. Toutefois, le logiciel CHIMIO® va remplacer le logiciel CYTOPRATIC® courant 2015, les modifications engendrées imposeront de rajouter cet item de qualification. Les pharmaciens devront donc s'assurer que tout le personnel qualifié est apte à changer de logiciel.
- De l'optimisation de l'environnement de production :
 - L'optimisation de l'environnement de production est laissée au pharmacien responsable de l'UCPMA, ainsi qu'au personnel référent de l'UCPMA. En effet la PUI fonctionne aussi par identification de référents qui ont pour objectifs l'optimisation de l'environnement de travail dans différents domaines :
 - Pharmacotechnie,
 - Rétrocessions,
 - Approvisionnement – gestions de stocks,
 - Relations avec services de soins,
 - Inventaire et gestions des périmés,
 - ...

Le processus d'évaluation du poste d'aide manipulateur est composé :

- De l'auto-évaluation du candidat sur les modules suivants et de l'évaluation par le formateur des connaissances :
 - Fondamentales (base de biologie),
 - Théoriques (pharmacologie),
 - Pratiques (modalités de manipulation des médicaments).

- Évaluation par le formateur en situation de travail :
 - De l'hygiène,
 - Du fonctionnement de la ZAC,
 - De la conduite du poste d'aide manipulateur,
 - De l'interaction avec le reste du personnel.
- D'un entretien de débriefing qui a pour but :
 - De faire le rapprochement entre auto-évaluation et les résultats de l'évaluation,
 - Vérifier la compréhension des tâches observées en situation de travail,
 - De vérifier que les résultats de l'évaluation écrite correspondent bien aux savoirs réellement acquis,
 - D'écourter l'évaluation écrite pour limiter le temps de rédaction, lorsque qu'une réponse orale peut être formulée.

2. Grille d'évaluation du poste d'aide manipulateur :

Lors du tutorat, il est remis au junior et au sénior une grille de savoir et savoir-faire à acquérir lors du tutorat. Cette grille est construite à partir des différents modules du référentiel du tutorat de l'aide manipulateur. Cette grille est la même que celle qui est utilisé par le junior pour renseigner son auto-évaluation et son évaluation.

Cette grille est le support qui est utilisé pour la notation :

- De la qualité du travail lors de la production,
- De l'écrit,
- De l'entretien.

Des items plus spécifiques sont présents sur la grille de l'évaluateur dans la rubrique pharmacotechnie. Ces items concernent les spécificités de préparations (dilutions, solvant, dosage, particularités...) des anticancéreux les plus utilisés (cyclophosphamide, 5FU, rituximab) ou les plus à risques (intrathécales, alcaloïdes de la pervenche) qui sont discutés lors de l'entretien

MODULES : GRILLE D'EVALUATION DE L'AIDE MANIPULATEUR	SITUATION DE TRAVAIL et ENTRETIEN	ECRIT et ENTRETIEN	répartition des points par module
Module 1 : Biologie Fondamentale		105	4%
Module 1 : Oncogénèse		90	4%
Module 1 : les traitements des cancers et recherche clinique :		20	1%
Module 2 : Pharmacologie et pharmacotechnie des anticancéreux :		670	28%
Module 4 : Fonctionnement de la ZAC et des isolateurs	240		10%
Module 5 : Réaction en cas de panne et autres dysfonctionnement		100	4%
Module 6 : Hygiène et habillage	250		10%
Module 7 : Compétences sur CYTOPRATIC® et CHIMIO® (évaluation des 2 SI)	400		16%
Module 3 et 8 : Conduite du processus de fabrication et interactions avec le personnel de l'unité.	450	100	23%
TOTAL	1350	932,5	100,00%
Répartition entre simulation et écrit	55,44%	44,56%	
TOTAL EVALUATION	2435		
Evaluation par item	coefficient de multiplication		
non acquis	points max *	0	
acquisition médiocre		0,25	
acquisition		0,5	
acquisition de qualité		0,75	
acquisition excellente		1	

Tableau 9 : Grille d'évaluation de l'aide manipulateur.

Le détail de la grille d'évaluation est disponible en ANNEXE N°9, est comprend la répartition des points :

- En fonction des différents modules du référentiel,
- En fonction du mode de notation (situation, écrit, et entretien)

La durée prévisionnelle de cette évaluation est de :

- Une matinée complète en production,
- Un après-midi complet pour l'écrit et l'entretien.

ETAPE 3 : Qualification au poste de manipulateur:

Étape 3 : Qualification au poste de manipulateur :

Pré requis : Étape 2 avec mention « acquisition de qualité, note > 15/20 »

Qui ? Préparateur en pharmacie et IDE qualifié au poste d'aide manipulateur.

Comment ?

A : Définition du référentiel du tutorat.

B : Tutorat d'une durée de 4 semaines, extensible à 8 semaines.

C : L'évaluation est conduite ainsi :

- Autoévaluation
- Évaluation en simulation de travail
- Entretien avec l'évaluateur

D : Qualification par dosage analytique

À la suite de la l'évaluation, le candidat est non qualifié-non habilité, ou qualifié-habilité au poste.

Dans un processus d'acquisition progressif des compétences, les pharmaciens du CH d'Agen ont décidé que seuls un aide manipulateur présentant une évaluation très correcte au poste d'aide manipulateur est éligible à un tutorat de manipulateur. La note à été fixée à 15/20.

En effet l'aide manipulateur qualifié pour le tutorat de manipulateur présente des résultats d'évaluation qui permettent d'assurer les pharmaciens, de sa bonne compréhension du fonctionnement de l'unité, de la nature des médicaments et dispositifs médicaux à manipuler, ainsi que la capacité à travailler en équipe dans la ZAC.

Le savoir-faire consistera en l'apprentissage des bonnes pratiques de reconstitutions des médicaments anticancéreux et de tous les savoir-faire associés.

A : Référentiels du tutorat :

1. Référentiels écrit du tutorat :

Avant ce travail, il existait au sein de l'UCPMA, des modes opératoires de préparations des médicaments anticancéreux, médicaments par médicaments, axés sur les particularités de manipulation des médicaments. Au-delà de ces modes opératoires de préparation, il n'existe pas de socle commun à la manipulation des anticancéreux.

Lors de la rédaction du référentiel, il est apparu de nombreuses divergences dans les modes de préparation, d'un manipulateur à l'autre, en particulier dans la succession des différentes étapes de manipulation, et sur le mode opératoire de purge de l'air des poches et de purge des tubulures.

De plus ces discussions ont permis de repérer des risques latents pour le manipulateurs et le patient dans la conduite des préparations, en particulier :

- Non port systématique de gants stériles par-dessus les manchettes, qui induit un risque de contamination élevé de l'isolateur,
- Non rinçage de la tubulure, qui dans la lumière entre la valve anti retour et la poche véhicule, contient un anticancéreux avec des concentrations très élevées. Il s'agit d'une situation à risque pour les produits vésicants et les anticorps dont la vitesse d'administration doit être contrôlée.
- Non sur-identification des poches nourricières utilisés lors de la reconstitution des anticancéreux, poches arrimées à proximité des poches en cours de préparation.

Dans le cadre de la formalisation des bons gestes et de l'uniformisation des pratiques, il est mis à disposition des manipulateurs un référentiel de BPO (Bonne Pratique

Opérationnelles), pour chaque étape clef de la manipulation, établit selon un macroprocessus de préparation des anticancéreux.

Pour des modes opératoire, complexes et/ou comportant des gestes manuels, il est difficile d'être exhaustif dans la description, sans aboutir à la sur-qualité (77). Le choix de la PUI du CH d'Agen est d'intégrer dans son Manuel Qualité des Bonnes Pratiques Opérationnelles. Ces BPO permettent de répondre à la question « comment bien faire ? », sans pour autant prétendre répondre à la question « comment tout faire ? »

Ce référentiel de BPO s'organise autour d'une Bonne Pratique de Pilotage « Macroprocessus de la préparation d'anticancéreux » qui décrit les grands axes des savoir-faire liés à la préparation d'une chimiothérapie.

A ce jour, les BPO :

- Sont rédigée par les manipulateurs référents de l'UCPMA et les pharmaciens.
- Sont en cours de validation par le pharmacien gérant de la PUI.

Le macroprocessus place les BPO les unes par apport aux autres. On distingue de grands types de BPO. Les BPO noté provisoirement de 1 à 5 constituent le cheminement global d'une préparation. Les BPO noté de 6 à 9 constituent des BPO redondantes à plusieurs BPO, mais dont l'importante impose une description rigoureuse.

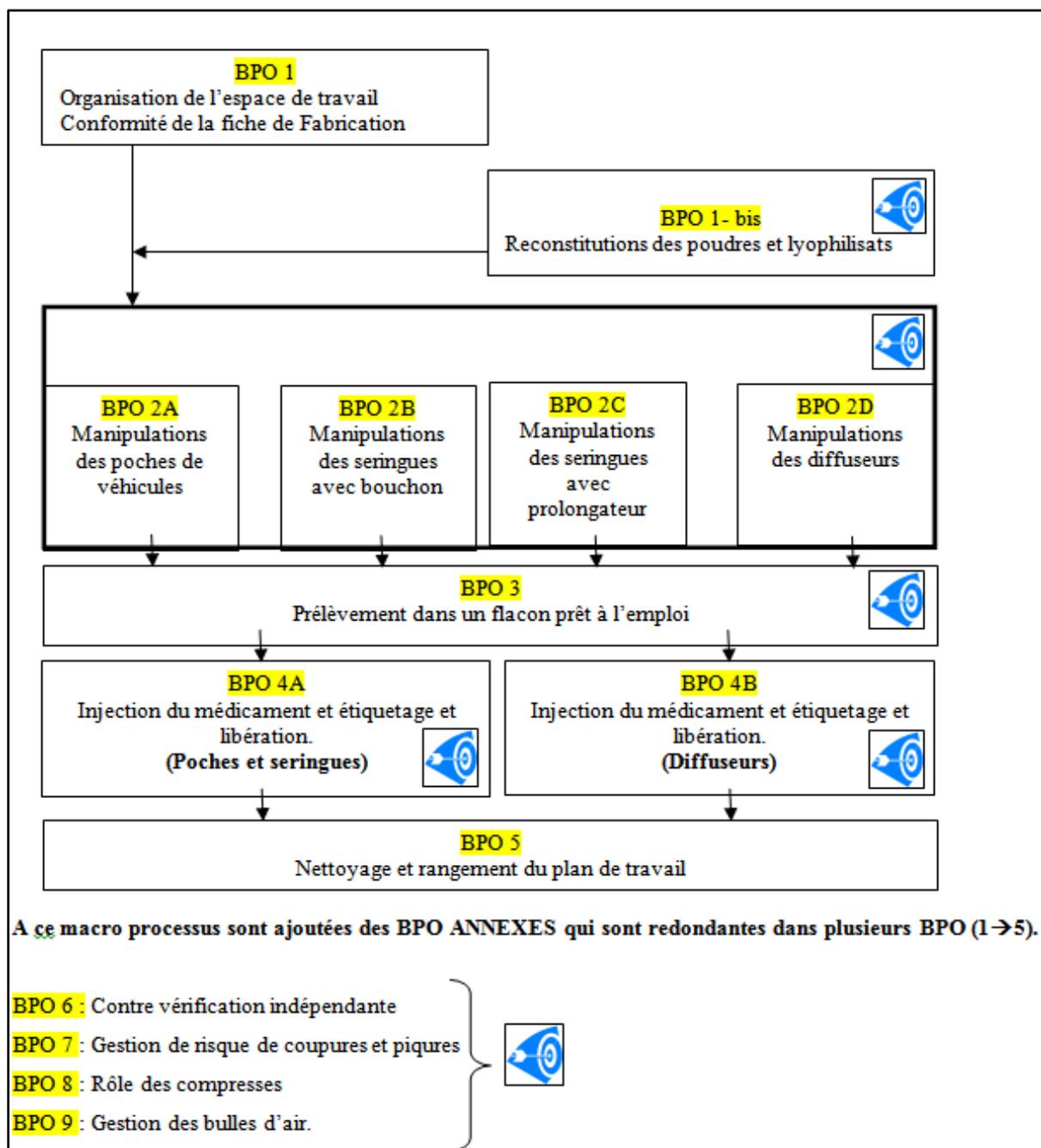


Figure 2 : Extrait du macroprocessus de préparation d'anticancéreux.

2. Référentiels vidéo du tutorat :

À cette formalisation des bonnes pratiques sur le papier, un projet d'aide par des vidéos illustrant les gestes techniques à maîtriser sera mis à disposition. Ces vidéos sont disponibles sur la plate-forme de partage de vidéos YOUTUBE® ou VIMEO®. Ces vidéos sont filmées par caméra GOPRO® en 720p/170°/29.9fps/.MP4 et sont montés via le logiciel libre de droit SHOTCUT® en format .m2t avec les mêmes paramètres que les rushes afin de ne pas avoir de perte de qualité à la compression vidéo.

Dans l'attente de la mise à disposition de ces documents et vidéos, la PUI utilise un support vidéo extérieur. Il s'agit du DVD (Digital Versatile Disc) édité par « Spécific développement » en 2008 dans la collection « Gestes de votre pratique quotidienne – Acteur de son métier » dirigé par Christian Magne, cadre de santé en pharmacie hospitalière. Ce DVD contient 31 minutes de séquences filmées et expliquées en temps réel :

- La présentation d'une ZAC, isolateurs et hôtes, (acquis lors du tutorat d'aide manipulateur),
- Modalités d'hygiène et d'habillage, (acquis lors du tutorat d'aide manipulateur),
- Modalités d'organisation de l'espace de travail,
- Modalités de reconstitution d'une poudre,
- Modalités de préparations d'une seringue et d'une poche,
- Modalités de prise en mains des flacons, spike et aiguilles, compresses.

Ce support vidéo ne contient pas de démarche de présentation de :

- La gestion des déchets et des reliquats.
- La purge des tubulures.
- De la reconstitution des diffuseurs.
- La « stérilisation générale »
- Des prélèvements de surface.
- De changement des manchettes

Ce DVD est remis au junior manipulateur à sa prise en fonction du poste.

B : Déroulement du tutorat et savoir-faire associés :

Le tutorat au poste de manipulateur se déroule au minimum en quatre semaines complètes. Le junior est secondé par un manipulateur habilité (puis qualifié par la suite) tout au long de ces 4 semaines. Le manipulateur habilité/qualifié est chargé d'instruire les bonnes pratiques de préparation par un encadrement ciblé, et de veiller à la qualité des préparations réalisées par le junior.

Le tutorat commence par une simulation de préparations au préparatoire afin de familiariser les juniors aux différents dispositifs médicaux. (Manipulation des aiguilles et pistons de seringues...). Les IDE peuvent être dispensés de cette simulation sur accord junior-sénior-pharmacien.

À la suite de cette familiarisation, si le sénior juge le junior apte, le sénior est placé en production. Le sénior lui présente l'organisation de l'isolateur, les règles de sécurité pour la manipulation des anticancéreux.

Des consignes sont transmises en cas de surcharge brutale de travail, pour que le sénior et le junior échangent leurs postes. Cet échange se fait à l'initiative du sénior, du junior, ou du pharmacien responsable de l'UCPMA.

En effet, faire manipuler des anticancéreux en début de formation du junior, en production, lors du stress brutal lié à une suractivité, ne peut être acceptable dans une démarche de qualité et de sécurité des soins.

Au bout de 4 semaines, un entretien a lieu avec le sénior, le junior manipulateur, le pharmacien responsable de l'UCPMA pour faire le point sur l'autonomie du junior manipulateur. En fonction de cette délibération, le junior est évalué si l'autonomie, la rigueur, les acquis sont jugés suffisants, en particulier par le sénior. Dans le cas contraire, et en fonction des plannings de la PUI, le tutorat peut être prolongé de 4 semaines, ou reporté.

De la même manière que lors du tutorat de l'aide manipulateur, le sénior stimule le junior afin de s'assurer de sa bonne compréhension des étapes les plus simples, au plus complexes. De jours en jours il peut lui laisser de plus en plus de responsabilité.

Peu à peu le junior prépare sous encadrement dirigé du sénior les préparations, lors des périodes creuses d'activités (tôt le matin préparation des J+1 des cures hebdomadaires de azacitidine par exemple).

En fonction de sa dextérité et de ses capacités le junior est amené à assurer la production lors d'activité de plus en plus soutenue.

Référentiels du tutorat de manipulateur			
QUALIFICATION UCPMA CH d'AGEN	Qui pilote ?	Comment	semaine d'acquisition
- Manipulation fictive hors isolateur (préparatoire)	Sénior	Simulation	1
- Organisation de l'isolateur	Sénior	Présentation en production.	1
- Règle de sécurité de manipulation dans l'isolateur.	Sénior	Présentation en production.	1
- Application des Bonnes Pratiques Opérationelles de préparation	Sénior	Présentation en production.	2
- Réalisation de préparations lors de période d'activité creuse	Junior et sénior	Production	2
- Réalisation de préparations lors de période d'activité "normale"	Junior et sénior	Production	3-4
- Echange des postes en cas d'activité trop soutenue pour le junior	Junior et sénior	La production repasse en présentation	

Tableau 10 : Référentiels du tutorat de manipulateur.

C : Processus d'évaluation au poste de manipulateur :

L'évaluation pour obtention de la qualification au poste de manipulateur s'effectue en simulation de travail. À la suite de cette simulation, le candidat est reçu en entretien avec l'évaluateur et le responsable de la pharmacotechnie. Le poste de simulation est filmé tout au long de la manipulation,

1. Déroulement de la simulation :

Le manipulateur est seul dans la ZAC, assisté silencieusement par l'évaluateur au cours de la simulation qui prend le poste d'aide manipulateur.

L'évaluation est prévue à la fin des quatre ou huit semaines de tutorat. Elle a lieu un après-midi et simule une production classique, soit de 5-10 patients pour 15 préparations.

Les préparations sont effectuées en condition réelles dans l'isolateur de la ZAC avec les médicaments cytotoxiques habituels. Toutefois, si le coût unitaire d'une poche et reliquats est supérieur à 10 euros, il est fourni au manipulateur des anticancéreux fictifs, qui présentent en terme de manipulation les mêmes caractéristiques que le médicament à manipuler (recyclage de médicament périmés, ou de coût limité).

L'évaluation pourrait s'effectuer en condition de travail, comme le poste d'aide manipulateur. Toutefois le manipulateur est un garant important de la qualité des préparations, les pharmaciens doivent s'assurer de sa capacité à repérer des préparations non conforme, aberrante, ou particulièrement inhabituelle, à différents niveaux, en plus de la qualité de réalisation de la préparation. Ainsi des fiches de fabrication non conforme sont soumises au manipulateur lors de l'évaluation.

2. Déroulement de l'évaluation :

Un débriefing se déroule en plusieurs étapes, dans les jours qui suivent l'évaluation, idéalement le lendemain :

2.1. Évaluation du respect des bonnes pratiques de manipulation :

Analyse vidéo :

Le manipulateur, l'évaluateur, et le pharmacien responsable de la pharmacotechnie s'entretiennent au sujet des différents points clef de la réalisation des préparations via les vidéos enregistrées lors de la simulation.

Grille de notation :

Ces vidéos sont analysées en fonction de grille de notation issues des BPO de manipulation des anticancéreux. Le résumé de cette grille reprend la cotation de chaque BPO issue du macroprocessus de manipulation des anticancéreux.

La grille est différente en fonction de la préparation, en effet tous les anticancéreux ne sont pas prêts à l'emploi, nombre d'entre eux sont à reconstituer (selon la BPO 1bis).

La répartition des points est d'environ :

- 40% pour la gestion du risque septique et de contamination de l'environnement,
- 50% pour la justesse du travail de manipulation,
- 10% sur l'application de la contre vérification indépendante.

Chaque BPO compte pour 8 à 16 % des points de la grille. La préparation du véhicule (poches, seringues, diffuseurs) décrite dans les BPO 2A à 2D, compte systématiquement pour 200 points, même si la difficulté de préparation des différents véhicules ne sont pas comparables. Cette note est fixée à 200 points afin de simplifier la notation des préparations par l'évaluateur.

Cette grille d'évaluation est remplie pour chacune des 15 préparations de la simulation. La concaténation des résultats de chaque item de la grille permet de déterminer points forts et points faible du manipulateur.

Le détail des grilles est disponible en ANNEXE N° 10.

Grille issue des BPO de manipulation des anticancéreux	Reconstitution		Prêt à l'emploi		Sphère de compétences
	Points	%age	Points	%age	
Organisation du plan de travail	105	8,1%	105	8,8%	Gestion des risques (asepsie et contamination)
Role des compresses	150	11,6%	150	12,6%	Gestion des risques (asepsie et contamination)
Nettoyage du plan de travail	90	7,0%	90	7,5%	Gestion des risques (asepsie et contamination)
Gestion du risque de coupure et piqure	100	7,8%	100	8,4%	Gestion des risques (asepsie et contamination)
Reconstitution des poudres et lyophilisats	145	11,2%	0	0,0%	Pharmacotechnie (justesse du travail)
Préparation du véhicule	200	15,5%	200	16,7%	Pharmacotechnie (justesse du travail)
Prélèvement du médicament dans la solution prête à l'emploi	150	11,6%	150	12,6%	Pharmacotechnie (justesse du travail)
Injection du médicament, étiquetage et libération.	100	7,8%	150	12,6%	Pharmacotechnie (justesse du travail)
Purge des lignes et des seringues	100	7,8%	100	8,4%	Pharmacotechnie (justesse du travail)
Contre vérification indépendante	150	11,6%	150	12,6%	Travail d'équipe
Total	1290	100,0%	1195	100,0%	

Répartition des points en fonction des sphère de compétences	Reconstitution		Prêt à l'emploi	
Gestion des risques (asepsie et contamination)		34,5%		37,2%
Pharmacotechnie (justesse du travail)		53,9%		50,2%
Travail d'équipe		11,6%		12,6%
Total		100,0%		100,0%

Tableau 11 : Résumé de la grille de notation de la qualité d'une préparation.

Conditionnement des seringues avec bouchon et prolongateur	Points
1/ Peler le connecteur femelle/femelle (F/F) et le bouchon, les poser sur une compresse, ainsi que la tubulure adapté, l'embout de la tubulure doit être posé sur la compresse.	50
2/ Prélever le volume de solvant adéquat + 5 à 10mL à partir de la poche nourricière avec une seringue adaptée via le connecteur luer lock® (LL).	25
3/ Connexion au prolongateur et effectuer la purge.	25
5/ Bouchonner le prolongateur et le déconnecter de la seringue, l'embout doit impérativement être posé sur une compresse propre et sèche.	50
4/ Connexion de la seringue avec le solvant et du connecteur F/F, que l'on pose sur une compresse.	25
7/ Connexion des deux seringues via le connecteur F/F	25
	200

Tableau 1 : Grille de notation de du conditionnement d'une seringue.

Barème de notation :

Le barème de notation est le suivant, sur 20 points disponible :

- Parfait, c'est-à-dire aucun commentaire de la part des évaluateurs : 20/20
- Bon mais imparfait c'est-à-dire des remarques : 0/20 sur l'item

- Mauvais, c'est-à-dire avec une erreur : 0 sur l'ensemble des items des BPO concernées
- Critique : erreur majeure, 0 sur la note de la préparation, de plus les évaluateurs doivent se poser la question de l'élimination.

Illustration d'une notation :

Parfait : Aucune remarque concernant la justesse des gestes et la gestion du risque septique ou de contamination.

Remarque : (0 sur l'item)

- BPO 1 : Mauvaise interprétation du matériel à disposer qui relance une décontamination.
- BPO 1bis : Non utilisation immédiate d'un reliquat d'un médicament à fort taux de rotation.
- BPO 2A à D : Création importante de bulles dans la tubulure, mais purgées correctement.
- BPO 3 : Prélèvement du médicament laborieux.
- BPO4 : Non essuyage du site d'injection avec une compresse.

Erreur : (0 sur la BPO)

- BPO 1 : Préparation sur un champ manifestement souillé (goutte de liquide)
- BPO1bis :
 - o Mauvaise gestion du duo aiguille et prise d'air, avec risque de projection à l'injection du solvant (si la prise d'air est plus enfoncée que le solvant par exemple).
 - o Non utilisation d'un reliquat d'un produit onéreux de faible stabilité.
- BPO 2A à D : manipulation du matériel entraînant un risque septique, de contamination.

Erreur critique : (0 sur la préparation)

- BPO 1 bis : erreur dans la dilution de la poudre.
- BPO2A à 2D :
 - Mauvais solvant
 - Mauvais diffuseur

Interprétation des notations :

Abordé lors de la discussion.

2.2. Évaluation de la capacité de « barrière » du manipulateur :

À la suite de cette évaluation de la qualité de la manipulation, le trio discute des erreurs sur les fiches de fabrication. La décision de l'élimination du candidat sur la réalisation d'une préparation comportant une erreur revient au responsable de l'unité de pharmacotechnie et au pharmacien gérant.

Il n'y a pas de grille établie quant à la pénalisation des erreurs à ce niveau, toutefois certaines peuvent être éliminatoires.

- Préparation en seringue d'un alcaloïde de la pervenche (interdit au sein de l'établissement, mais pas forcément dans tous les établissements) et toutes erreurs augmentant le risque des injections intratéchales (69).
- Non utilisation d'une prise d'air pour la reconstitution d'une poudre (lorsque l'utilisation d'un dispositif d'accès au conditionnement primaire est inadapté) et utilisation du jeu de pression-dépression pour un produit pulvérulent (78) (interdit au sein de l'établissement, mais pas forcément dans tous les établissements)
- Et toute autre erreur pouvant nuire au patient :
 - Reconstitution dans du glucose pour le cisplatine ou bévacizumab, chlorure de sodium pour l'oxaliplatine...(79).
 - Non prise en compte de spécificité de préparations, qui peuvent augmenter significativement le risque de survenue d'un événement indésirable pour le patient ou la chaîne de soins. (non-respect des concentrations fixes utilisé pour le rituximab et la bendamustine suite à un accord service de soins-PUI)

- Préparation d'une dose « adulte » (SC supérieure à 1.9 m²) de cytotoxique pour un enfant.
- Erreur dans l'étiquetage du produit, du patient.

D'autres peuvent être fortement pénalisées :

- Protocole aberrant préparé (R-FOLFOX par exemple).
- Service destinataire ou profil de patient aberrant, Cure de VIDAZA® dans le traitement des syndromes myélodysplasiques à destination du service de gastroentérologie pour un patient de 6 mois par exemple.

Les différentes préparations aberrantes que le manipulateur doit, ou devrait stopper ne sont pas listées dans ces résultats. En effet, ces préparations sont originales à chaque qualification afin d'éviter un « bachotage » des préparations à réaliser.

D : Qualification analytique des préparations du manipulateur:

Le CH d'Agen est actuellement en plan de retour à l'équilibre, l'achat de matériel analytique (Ex : UV-visible +/- IR) est actuellement hors de propos dans l'immédiat. Il en est de même pour l'acquisition de temps opérateur dédié (gamme d'étalonnage, validation des dosages, test en production, mise en place d'un contrôle analytique libératoire, gestion des non conformités...)

Toutefois lors de la simulation du manipulateur, il est possible de faire réaliser au manipulateur une pseudo-préparation de médicament anticancéreux. La difficulté est de garder un mode opératoire strictement similaire à la réalisation de la préparation classique.

En lieu et place d'un médicament à analyser et doser par spectrométrie ou chromatographie, il est effectué un dosage des ions chlorures Cl⁻ par complexométrie au nitrate d'argent (AgNO₃), en utilisant comme révélateur le chromate de potassium (Cr₂O₄K₂), en milieu neutre. Il s'agit de la méthode de Möhr enseignée en travaux pratiques dans les facultés de pharmacie (16). Cette méthode élaborée au XIX siècle est toujours valable pour le dosage des chlorures dans l'eau à destination humaine (80), et fait l'objet de l'accréditation COFRAC (81) pour les laboratoires d'analyses (eau potable).

L'objectif de ce dosage est de démontrer la robustesse du dosage des ions chlorures par la méthode de Möhr, pour une dilution d'une poudre (qui ne contient aucun chlorure) avec du KCl 10%, ensuite reconstituée dans un véhicule qui est l'eau pour préparation injectable (EPPI, eau PPI).

Ce dosage est soumis à de nombreuses variabilités qui ne sont pas maîtrisables pour les manipulateurs et l'évaluateur.

- Erreurs liées à la reconstitution :
 - o Erreur liés aux matériels de prélèvement (seringues),
 - o Erreur liées au manipulateur,
 - o Erreur liés au volume non exact de la poche d'EPPI qui rend impossible tout calcul de concentration exacte.
- Erreurs liés au dosage :
 - o Erreur dans l'interprétation visuelle du point d'équivalence,

- Erreur liés aux matériels de prélèvement (seringues),
- Erreur liées à l'évaluateur lors du dosage.

1. Principes chimique, mode opératoire et méthodologie du dosage des ions chlorures par la méthode Möhr

1.1. Principe du dosage des ions Cl⁻ par Ag⁺, par le chromate de potassium :

- Le K_i de précipitation de AgCl est bien supérieur à celui de de Ag₂CrO₄.

équation de la réaction de dosage : $Ag^+(aq) + Cl^-(aq) = AgCl(\text{précipité solide blanc})$

- Lorsque tous les ions Cl⁻ sont complexés, survient la complexation de Ag₂CrO₄

équation de cette réaction de précipitation : $2Ag^+(aq) + CrO_4^{2-}(aq) = Ag_2CrO_4(\text{précipité solide rouge sang})$

L'apparition de ce se précipité rouge signe la fin de réaction, est permet de calculer la quantité d'ion Cl⁻.

1.2. Mode opératoire :

Mode opératoire effectué par l'évaluateur, hors isolateur :

Reconstituer 1 flacon de poudre d'AMOXICILLINE 1g avec 10 mL de KCl ^{10%}.

Ré-étiqueter le flacon en « AMOXICILLINE 100 mg/mL, solution de 10 mL prête à l'emploi, non destiné à l'usage humain»

Mode opératoire de la pseudo-préparation effectuée par le manipulateur, dans l'isolateur :

Purger la tubulure d'une poche d'eau PPI 50 mL, et clamper la tubulure

Étiqueter la préparation.

Prélever X mg d'amoxicilline et diluer dans la poche de 50 mL d'eau PPI.

Homogénéiser par aspiration-refoulement puis par retournement.

Libérer la préparation.

Cette préparation est effectuée 2 fois, pour 2 patients fictifs (X = 500 mg pour le premier patient fictif, X=700 mg pour le deuxième).

Mode opératoire du dosage :

Prélever un volume de 5 mL dans la poche d'EPPI, transférer le contenu dans un erlenmeyer propre et sec, prélavé à l'eau PPI.

Verser une petite quantité de chromate de potassium dans l'erlenmeyer, qui servira d'indicateur du point d'équivalence.

Titrer avec une solution de nitrate d'argent 0.1M.

Le dosage des ions chlorure permet de vérifier que le manipulateur a bien :

- Prélevé un volume attendu de la dilution d'amoxicilline 100mg/ml prête à l'emploi »,
- Injecté dans une poche de nature correcte et de bon volume,
- Homogénéisé la solution.

1.3. Note de méthodologie :

Pour des raisons de pratique :

Le dosage s'effectue avec des ions chlorures concentrés (ici le KCl 10%), qui sont ensuite dilués dans un faible volume d'eau pour préparation injectable. En effet le dosage est réalisé par un évaluateur qui n'a pas la fiabilité d'un automate. Pour son confort, et pour valider le dosage, il doit disposer d'une concentration suffisante d'ions Cl⁻ pour limiter ses propres erreurs, lors de la validation du dosage.

Pour des raisons de logique :

Ces ions Cl⁻ concentrés doivent être conditionnés de façon stérile, car la préparation à lieu au sein de l'isolateur. Les seules formes disponibles sont des ampoules qui font parties des formes à bannir dans les isolateurs de cytotoxiques (risques de piqûres élevées, risque de contamination de l'isolateur élevé). Ces ampoules sont bannies au sein de l'isolateur en production, il n'est pas logique de les introduire lors de la qualification.

Pour ces multiples raisons il est décidé de fournir aux manipulateurs une solution prête à l'emploi d'amoxicilline 100 mg/mL, avec une mention « non destiné à l'usage humain », et d'introduire deux de ces flacons dans l'isolateur lors de la simulation.

Pour des raisons de chimie analytique :

Concernant la réaction de complexométrie en elle-même :

- La fin de complexation des ions Cl^- par les ions Ag^+ , révélée par le $\text{Cr}_2\text{O}_4^{2-}$, doit être effectuée en milieu neutre (6-8). Un pH trop acide ou basique rend le précipité de chromate d'argent :
 - Soluble à pH acide, et donc délicat à interpréter car la solution vire du jaune, à l'orange puis au rouge, sans virage complexométrique franc.
 - Non interprétable à pH basique (formation du complexe AgOH avec un K_i supérieur à AgCl et Ag_2CrO_4)
- Le médicament reconstitué doit donc avoir un pH proche de la neutralité, et ne doit contenir aucun ion Cl^- , c'est le cas de l'amoxicilline (82)(83).
- Le vecteur qui est de l'EPPI, à un pH théorique de 7 qui correspond à la zone de validité du dosage (pH compris entre 6-8).

Le dosage sur les deux poches préparées en simulation, est considéré comme validé si la quantité d'ion chlorure dosée est de plus ou moins 10% de la valeur théorique.

1.4 Validation du dosage :

Le dosage ne consiste pas à valider la méthode de Möhr, en effet sa validité n'est pas à prouver(80)(81). La validation de ce dosage consiste à démontrer la robustesse du dosage, malgré toutes les sources d'erreurs humaines, et d'incompatibilités chimiques, liées à la simulation de la préparation d'une poche de chimiothérapie dans un isolateur:

- Volume non constant des poches d'eau PPI,
- Volume non constant utilisé lors de la purge de la tubulure,

- Erreur lié à la reconstitution de la solution d'amoxicilline dans la poche d'EPPI,
- Introduction d'amoxicilline pouvant perturber le dosage, jusqu'à preuve du contraire,
- Échantillon prélevé pour le dosage de 5 mL, non exact,
- Erreur liée au dosage par l'évaluateur, dans l'interprétation du volume à l'équivalence.

Calculs préparatoires :

Volume moyen des poches d'eau PPI EASYFLEX® 50 mL – MACOPHARMA®

Le volume moyen des poches est mesuré sur 10 poches.

Le volume moyen est mesuré à 57.08 mL en considérant que la distribution du volume suit une loi Normale selon une loi de Student à 9d.d.l.

La variation du volume est déjà estimé à plus ou moins 0.64mL = 1.28%.

	Volume en mL		
N°1	56,80		
N°2	57,00		
N°3	56,50		
N°4	57,30		
N°5	57,90		
N°6	56,80		
N°7	57,60		
N°8	56,60		
N°9	57,60		
N°10	56,40		
Moyenne	57,08		
s	0,57		
s/v(n)	0,28		
Ecart type à 97,5% et 9ddl	0,64	soit +/-	1,28%
variation moyenne du volume de poches			2,56%
Bornes de l'écart type	56,44	à	57,72

Tableau 3 : Volume moyen des poches de G5%

Le volume moyen utilisé lors de la purge de la tubulure est calculé à 3 mL avec la même méthode.

Calcul du point d'équivalence théorique des points de la gamme :

La masse molaire du KCl est de 74.5513 g/mol (84)

1g de KCl correspond alors à 0.1341 mol.

1ml de KCl 10% - 10 mL contient donc 0.01341 mol = 13.41 mmol.

Les différents points de la gamme sont réalisés en injectant dans une poche de 50 ml d'EPPI purgée, une quantité X de 1, 3, 5, 7 mL de KCl 10%-10mL.

Après homogénéisation, un volume de 5ml est prélevé dans cette poche puis dosé par du nitrate d'argent 0.1M.

Les quantités attendues de KCl injecté, des concentrations de KCl, et du calcul du point théorique du point d'équivalence de l'AgNO₃ 0.1M sont présentés dans le tableau suivant :

Volume KCl 10% injecté en mL	x=1	x=3	x=5	x=7	commentaires
	1	3	5	7	
N KCl injecté en mol	0,001341358	0,004024075	0,006706791	0,009389508	par poche de 50ml
Volume poche (vmoy+X-purge)	55,08	57,08	59,08	61,08	vmoy=57,08, purge=3ml)
Concentration KCl en mol/mL	2,43529E-05	7,04989E-05	0,000113521	0,000153725	
Volume prélevé en mL	5	5	5	5	
N KCl prélevé en mol	0,000121765	0,000352494	0,000567603	0,000768624	
N AgNO ₃ équiv en mol	0,000121765	0,000352494	0,000567603	0,000768624	
V AgNO ₃ 0,1N en L	0,001217645	0,003524943	0,005676025	0,007686237	
V AgNO ₃ 0,1N en mL	1,22	3,52	5,68	7,69	volume du virage théorique

Tableau 4 : Volume d'AgNO₃ à l'équivalence.

Spécificité :

Un blanc est réalisé afin de vérifier qu'il n'existe pas d'interférence avec le dosage. Cette étape est validée par le virage d'une solution (amoxicilline reconstituée avec de l'eau PPI diluée dans une poche d'eau PPI) dès la première goutte de nitrate d'argent.

Trois dosages à blanc ont été effectués. Ces trois dosages ont virés à l'équivalence à la première goutte de nitrate d'argent.

Le dosage est donc spécifique.

Linéarité de la gamme :

La linéarité de la gamme est validée si le R^2 est supérieur à 0.995, pour la moyenne des volumes d'AgNO₃ versés de chaque point de la gamme (X =1, 3, 5, 7mL de KCl 10% par poche d'EPPI - 50ml purgée)

La linéarité de la gamme est validée, les valeurs moyennes des 4 points de la gamme permettent le calcul d'un R^2 de 0.9992.

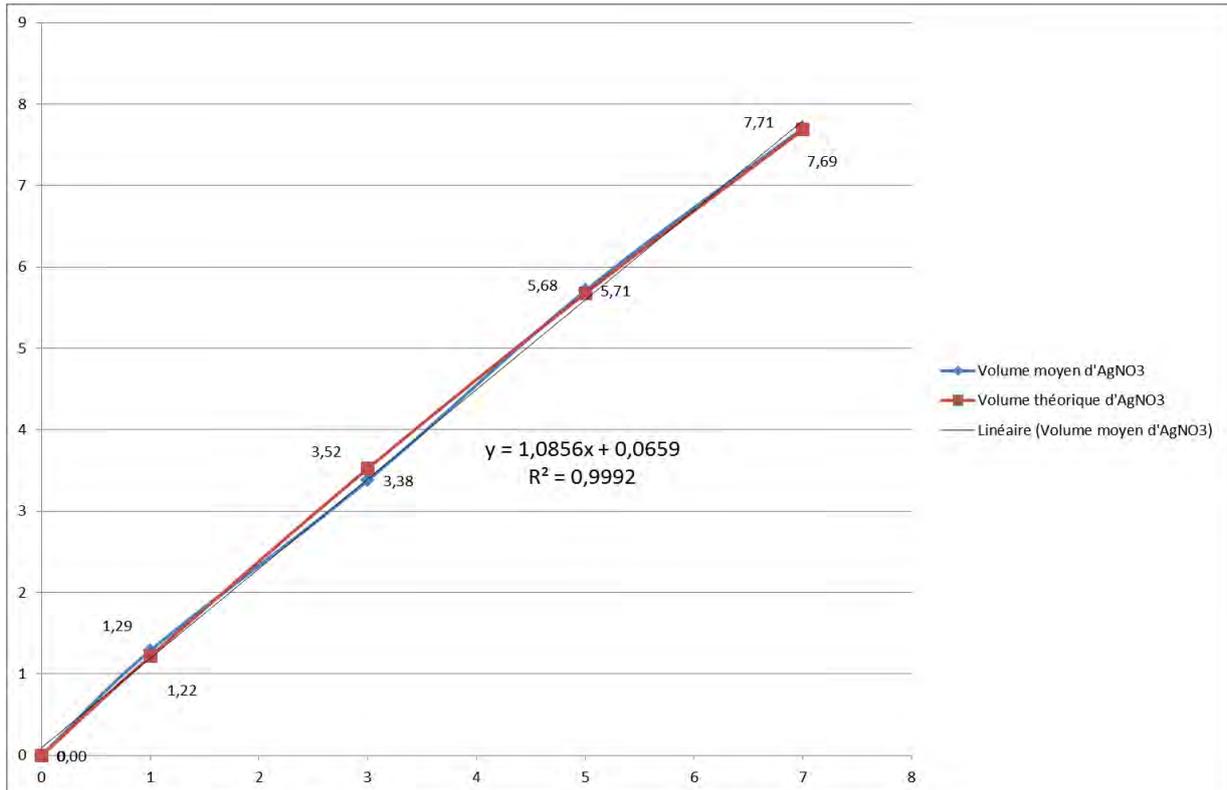


Figure 5 : volume d'AgNO₃ avec l'équivalence en fonction du volume de KCl 10% injecté

X = volume KCl injecté	Y=Volume l'équivalence	à Y=Volume théorique
0	0	0,00
1	1,29	1,22
3	3,38	3,52
5	5,71	5,68
7	7,71	7,69

Répétabilité :

La répétabilité est vérifiée par 5 dosages sur la même poche sur une série de 3 poches pour les points X = 1, 3, 7 mL.

La répétabilité est vérifiée si le coefficient de variation de ces 3 séries de poches est inférieur à 5%. Le coefficient de variation est le pourcentage de l'écart type divisé par la moyenne.

(CV en % = $s/m \cdot 100$)

La répétabilité pour les points X = 1, 3, 7 mL.

Les coefficients de variations sont inférieur à 5% et sont respectivement de 4.15%, 2.22% et 1.68%. À noter : pour la poche N°2 du dosage X=1mL, un CV moyen supérieur à 5%

volume KCL 10% injecté	Volume d'AgNO3 à l'équivalence								
	échantillon	1	2	3	4	5	MOY	ec	CV
X=1ml	poche1	1,3	1,25	1,2	1,3	1,27	1,2640	0,04	3,29%
	poche2	1,27	1,2	1,25	1,4	1,3	1,2840	0,07	5,79%
	poche3	1,4	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3200	0,04	3,39%
							1,2893	0,05	4,15%
X=3ml	poche1	3,4	3,5	3,4	3,3	3,4	3,4000	0,07	2,08%
	poche2	3,4	3,3	3,5	3,5	3,3	3,4000	0,10	2,94%
	poche3	3,4	3,4	3,3	3,3	3,4	3,3600	0,05	1,63%
							3,3867	0,08	2,22%
X=7ml	poche1	7,5	7,4	7,6	7,4	7,4	7,6400	0,09	1,17%
	poche2	8	7,6	7,8	7,8	7,6	7,8400	0,17	2,13%
	poche3	8	8	7,8	7,9	7,7	7,8800	0,13	1,65%
							7,7000	0,13	1,68%

Tableau 2

Reproductibilité :

La reproductibilité est vérifiée par 3 dosages sur la même poche sur une série de 5 poches pour le poids X = 5 mL. Le dosage est effectué par le même opérateur, avec le même matériel à J0, J2 et J6.

La répétabilité est vérifiée si le coefficient de variation de ces 3 séries de poches est inférieur à 5%. Le coefficient de variation est le pourcentage de l'écart type divisé par la moyenne.

$$(CV \text{ en } \% = s/m \cdot 100)$$

La reproductibilité est vérifiée pour le point X = 5 mL à J0, J2 et J6.

volume KCL 10% injecté	Volume d'AgNO ₃ à l'équivalence						
	échantillon	poche1	poche2	poche3	poche4	poche5	Moy
X=5ml	J0	5,8	5,8	5,5	5,7	5,8	
	J2	5,7	5,7	5,8	5,6	5,7	
	J6	5,5	5,7	5,9	5,7	5,8	
	moy	5,6667	5,7333	5,7333	5,6667	5,7667	5,7133
	ec	0,1528	0,0577	0,2082	0,0577	0,0577	0,1068
	cv	2,70%	1,01%	3,63%	1,02%	1,00%	1,87%

Tableau 16 : Reproductibilité du dosage.

Exactitude :

L'exactitude est définie par la comparaison statistique des résultats des dosages de répétabilité et reproductibilité, par rapport au volume attendu d'AgNO₃ à l'équivalence.

La répartition du dosage est considérée comme suivant une loi normale à n-1=14 degrés de liberté. Il est effectué un test de Student, pour vérifier que l'intervalle de confiance avec un risque alpha de 2.5% bilatéral inclut la valeur théorique du dosage.

$$\tau (\alpha=2.5\%; 14ddl) = (\text{volume moyen} - \text{volume théorique}) / (s/\sqrt{n}) < 2,145$$

Si τ calculé < 2.145, alors le dosage est considéré comme exact.

Si τ calculé > 2.145, alors le dosage est considéré comme inexact.

L'exactitude est démontrée pour les points X=5 et X=7mL. Les points X=1 et X=3 bien que répétables (faible écart type, faible dispersion des résultats), n'ont pas leur exactitude démontrée.

n	X=1ml	X=3ml	X=5ml	X=7ml
1	1,27	3,4	5,8	7,5
2	1,3	3,4	5,7	8
3	1,3	3,4	5,5	8
4	1,3	3,5	5,8	7,4
5	1,4	3,3	5,7	7,6
6	1,3	3,4	5,7	8
7	1,2	3,4	5,5	7,6
8	1,25	3,5	5,8	7,8
9	1,3	3,3	5,9	7,8
10	1,25	3,3	5,7	7,4
11	1,2	3,5	5,6	7,8
12	1,3	3,3	5,7	7,9
13	1,3	3,4	5,8	7,4
14	1,27	3,3	5,7	7,6
15	1,4	3,4	5,8	7,7
Moyenne dosée	1,29	3,39	5,71	7,70
Volume théorique	1,22	3,52	5,68	7,69
s	0,06	0,07	0,11	0,22
s/v(n-1)	0,02	0,02	0,03	0,06
t _{2,5%} 14ddl	$t = (\text{moy dosée} - \text{vol th}) / (s/\sqrt{n}) < 2,145$			
	4,72625987	6,96132467	1,10818328	0,16977494
	Non exact	Non exact	Exact	Exact

Tableau 17 : Justesse du dosage.

La méthodologie de la validation du dosage est adaptée du Protocole pour la validation d'une analyse à destination des programmes d'accréditation des laboratoires d'analyse du Québec (85).

2. Place du dosage analytique dans la qualification du manipulateur

Le résultat du dosage suit une loi du tout ou rien. Si les préparations sont dosées à +/- 10% elles sont considérées comme justes. En cas de dépassement de cette fenêtre, le manipulateur est éliminé.

Troisième partie : Discussion

Cette discussion sera présentée en suivant le plan de ce travail. À chaque partie du plan sera discutée les points forts, points faibles de ce travail, les biais possible et certains, ainsi que les diverses interprétations des sujets traités dans ces diverses parties.

1. Peut-on qualifier des IDE à la préparation d'anticancéreux en PUI ?

Une des questions parallèle à ce travail a été : Les IDE peuvent-ils dans le cadre de leurs compétences, réaliser des préparations d'anticancéreux au sein d'une PUI?

Pour répondre à ces questions, les textes réglementaires ont été consultés, en particulier les, Article R4311-1 à R4311-14 du CSP relatifs aux règles d'exercices de la profession d'IDE, ainsi que le référentiel de compétence des IDE publié par le Bulletin Officiel santé – Protection sociale – Solidarité N°2009/7 du 15 aout 2009 à partir de la page 266.

L'article R4311-7 du CSP indique la compétence pour réaliser « *scarifications, injections, et perfusions, autres que celle mentionnées au deuxième alinéa de l'article R4311-9* ». L'alinéa 2° de l'article R4311-9 ne mentionne pas les chimiothérapies. Il n'y a donc aucune information quant à la possibilité ou l'interdiction de préparation de médicaments anticancéreux dans textes.

Le référentiel de compétence (p 269) indique que les IDE, doivent :

- Analyser les prescriptions médicales et repérer les anomalies.
- Préparer et mettre en œuvre les thérapeutiques médicamenteuses selon les règles de sécurité, d'hygiène et d'asepsie.

La nature des thérapeutiques médicamenteuses n'est pas indiquée dans ce référentiel.

Les bonnes pratiques(12)(13)(14) dans les différents chapitres « *personnel* », n'indiquent pas les types de catégories professionnelles de personnel à qualifier.

Devant ce flou juridique, la PUI du CH d'Agen, en accord avec la direction des soins, et le responsable du système management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse estiment qu'un IDE qualifié par ce travail, peut occuper les postes de manipulateur et aide manipulateur.

2. Comparaison entre la revue de la littérature et les domaines de qualification retenue :

Sont discutés dans ce chapitre, les domaines de qualification retrouvés dans la bibliographie non inclus dans le processus de qualification du CH d'Agen.

Légende :

EN GRAS : Modalités retenues dans la qualification du personnel de l'UCPMA.

EN ITALIQUE : Modalités NON retenues dans la qualification du personnel de l'UCPMA.

Catégories	Supports	Contenu	Moyens d'évaluation	Critères d'évaluations	Exploitation
Théorique	Article scientifiques (49)	Risques patients et personnels (49)(50)(51)(52)(53)	Test écrits d'évaluation des connaissances. (3)(5)(49)(53) (54)(55)(56)	Note chiffrée (57)(58)	Attribution d'un niveau de compétence (57)(59)
	Système d'assurance qualité (57) (60)	Pharmacologie et pharmacotechnie des médicaments (48)(53)(58)(60)			
	Auto-questionnaires (56)(58)	Circuit des médicaments, validation, préparation, transport, déchets (49)(51) (58)(59) (60)			
	Supports numériques et multimédia (3)(49)	Fonctionnement des ZAC et isolateurs, hôtes. Qualification des appareils, et organisation du travail. (48)(51)(54) (58)(59)	Entretien avec un pharmacien. (51)(58)	Grille de satisfaction (51)(52)	Évaluation certifiante (5)(49)
	Cours magistraux (5)(48)(49)(50) (59)(60)	Hygiène et conduite à tenir en cas d'accident. (3)(48)(50)(51) (60)			
	Manuel pédagogique (59)	Assurance qualité, étiquetage, contrôle (3)(48)(51) (59) (60)			
Pratique	Tutorat (51) (3)(61)		Observation situation/simulation de travail. (48)(49)(50)(51) (52) (3)(57)	Note chiffrée (55)(57)	
			Questionnaire (59)		
	Travaux pratiques dirigés (3)(5)(49)(50) (56)		Test de préparation aseptique (50)(53)(3)(5)(54)(55)(56)	Absence de contamination microbiologique (3)(5)(50)(53) (54)(55)(56)	
			Test à la fluorescéine (55)(56)(57)(60)	Absence de contamination chimique (55)(56)(57)(60)	
	Dosage analytique (57) (60)(61)	Dosage analytique (57)(60)(61)			

Tableau 18 : Comparaison entre revue de la littérature et les domaines retenus, d'après ginestet et al.(48)

L'établissement d'un manuel pédagogique n'a pas été fait, devant la somme d'informations à réunir et formaliser. Les agents disposent toutefois :

- D'un polycop des formations théoriques,
- D'une initiation pratique à la manipulation dispositifs médicaux lors de leur première semaine de tutorat au poste de manipulateur,
- Du macro processus de préparations des anticancéreux avec support vidéo (externe dans l'immédiat, avec projet en interne)

Il n'a pas été mené de TRA (test de remplissage aseptique), bien qu'étant cité par les BPP(13). L'intérêt du TRA lors de préparation dans un isolateur est limité. En effet, le résultat de ces TRA est le plus souvent négatif (50)(53)(3)(5)(54)(55)(56). L'asepsie dépend en premier lieu de la capacité à garder l'isolateur aseptique, puis par la suite de la qualité de préparation du manipulateur(86). Cette qualité de manipulation est évaluée par la grille de manipulation (bon usage des compresses, aucun contact entre les sites d'injections avec un support ou les gants). Cet élément reste déterminant dans la notation du manipulateur (environ 35-40% des points de la grille de manipulation)

La littérature (55)(56)(57)(60) rapporte de nombreuses études sur l'impact de la contamination chimique de l'environnement (ZAC ou isolateurs) via la révélation de la présence de fluorescéine par UV. Cette aspect de la qualification a été envisagé. Toutefois l'UCPMA situé au rez de chaussée, ne dispose pas de volets. Il est difficile d'assombrir suffisamment la pièce pour suivre une éventuelle contamination de l'environnement ou de l'isolateur par une révélation de traces de fluorescéine par UV. De plus, La PUI ne dispose pas actuellement de lampe UV, qui émet à la fréquence de réémission de la fluorescéine. Cet aspect de formation mérite toutefois d'être encore réfléchi pour être intégrer dans un processus de formation. En effet, le risque invisible lié à la contamination peut être démonté par ce moyen. La littérature rapporte des résultats intéressant dans l'amélioration des pratiques liées à cette sensibilisation.

3. Établissement des référentiels, définition des champs de compétences :

Il n'existait pas réellement de définition des différents référentiels de savoir, savoirs faire, et savoir être, au sein de l'UCPMA avant ce travail. Il était donc primordial les définir avant d'établir un processus de qualification du personnel sur les différents postes. Considérant la définition de la qualification comme « *la capacité d'une personne à exercer un métier ou un poste déterminé(...) (37). Les responsables d'unités ne peuvent pas évaluer ces capacités sans avoir préalablement défini le référentiel de ces capacités.*

Pour définir les référentiels de ces capacités, il convient de répartir les compétences qui dépendent, du savoir, du savoir-faire, et du savoir être. Après avoir délimité ces compétences, il est possible d'élaborer le référentiel de connaissances théoriques à maîtriser, ainsi que les référentiels de connaissances pratiques pour chacun des postes. Ces référentiels sont utilisés lors de la formation théorique et du tutorat de chaque. En parallèle ces référentiels permettent la construction des grilles d'évaluations.

Cette démarche s'inspire en grande partie du travail mené par le réseau ONCOLOR (59) et des CQP du LEEM(75) qui ont défini tous les référentiels de compétences du processus de préparation d'anticancéreux (de la validation de l'ordonnance, au transport des chimiothérapies), alors que ce travail se limite au seul poste de manipulateur et aide manipulateur en période de production.

Des dysfonctionnements au sein de l'UCPMA, engage la PUI à définir, dans un second temps, les différents référentiels pour ces postes lors de périodes de non production. Il s'agit en particulier :

- Du suivi microbiologique de la ZAC et des isolateurs,
- Des problématiques liées au bon usage du matériel de production :
 - o Périodicité de changement des manchettes,
 - o Suivi de commandes des consommables.
- Du suivi des péremptions de médicaments onéreux.

Lorsque ce travail sera terminé, il conviendra de délimiter le référentiel de capacités des pharmaciens, et du personnel transportant les préparations à destinations des unités de soins, ainsi que du personnel en charge de l'hygiène de la salle de préparation.

Logiquement, le référentiel de capacités des pharmaciens aurait dû être défini en premier afin de mieux définir celui de ses subordonnés. Toutefois devant le manque de temps et l'importance de la qualification avant l'été 2015, il n'a pas été possible de définir ce référentiel pharmacien.

Il est à noter que ce processus de qualification repose sur deux séances de 1 mois de tutorat à chaque poste. À aucun moment le concept du « savoir-faire-faire » n'est abordé concernant le sénior. En effet ce travail n'aborde pas le développement de qualités pédagogiques liées à la séniorisation d'un poste, avec transmission du savoir. Ce travail n'a pas été fait compte tenu de la somme de travail effectué en amont (définition des référentiels, mise en place des formations et tutorats, évaluation...).

Afin de contourner ce problème, les référentiels du tutorat s'organisent ainsi, pour faciliter la transmission des savoirs :

- Définition des compétences à transmettre, en particulier les savoir-faire, via la communication d'une partie des grilles d'évaluation,
- Définition du processus de transfert des compétences, avec montée en puissance de semaine en semaine, cadrée dans le référentiel du tutorat,
- Passage progressif de la situation d'observation du travail, en situation de travail, guidé par le sénior,
- Tutorat par des manipulateurs habilités volontaires,
- Participation des manipulateurs et aide manipulateurs habilités dans la rédaction des référentiel de tutorats, ainsi que dans la rédaction des BPO de manipulation des anticancéreux,
- Durée de tutorat de 1 mois.

4. Processus de qualification retenu :

La manipulation des médicaments anticancéreux, est un prérequis indispensable à la sécurité qualification du personnel des soins, en milieu hospitalier. Toutefois ce sujet reste traité de manière anecdotique. En effet il existe assez peu d'articles dédiés récent à sujet, rapportés au nombre d'articles publié sur l'oncologie ou la sécurité du circuit du médicament. Il faut toutefois noter l'apport du GERPAC dans ce domaine, qui au delà d'articles scientifiques, permet de récupérer de nombreux partage d'expérience sur ce sujet. Ce recrutement de différentes expériences hospitalières (nationales ou étrangère, suisse et québécoise en particulier) a permis de cerner facilement les différents grands axes de la qualification.

Il n'a pas été possible de trouver un processus de qualification « clef-en-main » des postes de manipulateurs et aide-manipulateur. Ce travail pourrait servir, via ces annexes (cours théorique, référentiel de tutorat, bonnes pratiques, grilles d'évaluations), à proposer à d'autres établissement un référentiel de qualification des manipulateurs.

Ce travail ne peut être considéré comme « livré clef en main », car il a été bâti pour correspondre à l'UCMPA du CH d'Agen, qui a une activité d'hématologie adulte et pédiatrique, ainsi que d'oncologie digestive. Ainsi un établissement ayant un tropisme sénologique devra adapter cette démarche de qualification, à son activité.

ETAPE 1, formation centrée sur les savoirs :

A : Auto-évaluation et évaluation avant la formation :

Cette évaluation a permis de cerner les lacunes du personnel dans les bases fondamentales de biologie (programme de Science et Vie de la Terre de collège et du Lycée).

En effet, aucune des personnes évaluées (50% de l'effectif préparateur, préparateur hospitalier, et IDE, déjà habilité, ou non) n'a pu être en mesure d'expliquer :

- La différence entre un atome et une molécule,

- Le fonctionnement de base d'une cellule,
- La synthèse protéique à partir de l'ADN,
- Que l'ADN est le support de l'information génétique,
- D'indiquer que l'origine du cancer résultait d'anomalies dans le contrôle du cycle cellulaire.

Devant la faiblesse de ces connaissances, les résultats de l'évaluation n'ont pas été communiqués et le projet de notation des savoirs avant la formation a été abandonné. Il n'y aura donc pas possibilité de confronter des résultats d'évaluation type « avant-après formation ».

Cet abandon se justifie pour ne pas démotiver avant même la formation, les préparateurs et infirmiers par une culpabilisation excessive (87), lié aux mauvais résultats de cette primo-évaluation. Il a été décidé par la suite, avant chaque cours théorique de discuter en groupe des connaissances des uns et des autres afin de cerner les lacunes globales, sans sanctionner cette discussion par une notation qui serait mal perçue (88). Le personnel était de plus, unanime dans l'autoévaluation pour signaler ces lacunes et participatif pour à terme les corriger.

B : Formation fondamentale et théorique

Il a été difficile d'inclure ce temps de formations dans les plannings des agents. Au-delà de ces difficultés, les formations se sont très bien déroulées. La densité de ces formations est importante ; les premières évaluations au poste d'aide manipulateur faisant état de lacunes dans la compréhension des bases de biologie cellulaire et moléculaire. Ces difficultés peuvent s'expliquer par le nombre restreint d'heures de formation, associé avec un niveau de base faible, avec un objectif de progression important. Il est de plus difficile, pour le personnel d'appliquer ces connaissances théoriques, lors de leur tutorat.

L'objectif principal de ces formations est de faire comprendre au personnel, l'origine biologique, ainsi que les risques, des préparations d'anticancéreux qu'il effectue.

Les évaluations du poste d'aide manipulateur ont montrés des lacunes dans la compréhension du fonctionnement des ZAC. Les notions de différentes classes des ZAC ne sont pas acquises, tout comme leurs applications dans la pratique. Il faudra éventuellement songer à reformer les agents à ce niveau plus tard, et songer à inclure cet item dans la formation théorique. En effet, cet item n'était présenté qu'à l'oral lors du premier jour de tutorat au poste d'aide manipulateur, avec remise d'un document sur le sujet. Force est de constater sur les premières évaluations que ces connaissances sont mal maîtrisées. L'ajout de cette formation, est prévu de base pour le deuxième groupe à former début 2016 (cf. calendrier prévisionnel).

Il existe une petite déception au niveau de l'intérêt porté par les agents aux niveaux des « cartes à jouer » sur les cytotoxiques. L'émulation attendu n'a pas eu lieu, et ces cartes non pas été réellement utilisés. Il s'agit sans doute d'un problème visuel de mise en forme. Le support du CH d'Angoulême sera utilisé pour le second groupe (70).

C : Évaluation de la formation

Comme écrit dans le chapitre des résultats de cette évaluation, il est intéressant de constater que les points faibles repérés dans les évaluations des agents (ZAC, initiation à la biologie moléculaire et cellulaire), sont les points faibles qui ressortent dans l'évaluation de la formation. Il y a donc matière à revoir les supports, et la méthode de formation pour le prochain groupe.

ETAPE 2 : Qualification au poste d'aide-manipulateur :

A : Référentiel du tutorat :

Le référentiel du tutorat a permis d'aider le sénior en charge du tutorat. En effet, ce référentiel a dû être retravaillé en cours de tutorat pour permettre au sénior de cadrer la progression du junior au fil des semaines. Le junior se concentre sur ces premières tâches, et au fur et à mesure de l'acquisition de compétences, son sénior l'oriente sur une tâche plus complexe.

C : Évaluation du junior

Ce référentiel de tutorat a permis de cerner les items principaux de la grille d'évaluation. Cette grille d'évaluation a été construite ainsi :

Évaluation des connaissances transmises lors de l'étape 1 :

- À distance pour certaines pour mesurer l'acquisition de ces dernières,
 - Après le tutorat pour les autres, certaines connaissances (pharmacotechnie en particulier) ne pouvant s'acquérir qu'avec la pratique,
 - Représente 37% des points de l'évaluation, dont 20% sur les connaissances de pharmacotechnie.
- Les compétences liées aux capacités d'analyses des ordonnances, de vérification des fiches de fabrications sont importantes, elles représentent 16% de points.
 - La conduite de la production et l'interaction avec le personnel de l'unité intervient pour le quart de la note.

Ces trois grands modules représentent plus de 60% de la notation de l'évaluation. Le reste des modules (biologie fondamentale, hygiène, habillage, réaction en cas de panne ou accident) est jugé moins déterminant.

MODULES : GRILLE D'EVALUATION DE L'AIDE MANIPULATEUR	SITUATION DE TRAVAIL et ENTRETIEN	ECRIT et ENTRETIEN	répartition des points par module
Module 1 : Biologie Fondamentale		105	4%
Module 1 : Oncogénèse		90	4%
Module 1 : les traitements des cancers et recherche clinique :		20	1%
Module 2 : Pharmacologie et pharmacotechnie des anticancéreux :		670	28%
Module 4 : Fonctionnement de la ZAC et des isolateurs	240		10%
Module 5 : Réaction en cas de panne et autres dysfonctionnement		100	4%
Module 6 : Hygiène et habillage	250		10%
Module 7 : Compétences sur CYTOPRATIC® et CHIMIO® (évaluation des 2 SI)	400		16%
Module 3 et 8 : Conduite du processus de fabrication et interactions avec le personnel de l'unité.	450	100	23%
TOTAL	1350	932,5	100,00%
Répartition entre simulation et écrit	55,44%	44,56%	
TOTAL EVALUATION	2435		

Tableau 39 : Synthèse de la grille d'évaluation de l'aide manipulateur.

Il est à noter qu'il n'apparaît pas de bonnes pratiques de contre vérification indépendante. Il s'agit tout d'abord d'un oubli. Les premières évaluations ont permis d'identifier une hétérogénéité dans la mise en œuvre de la contre vérification indépendante :

- Non indication de la nature des liquides prélevés par le manipulateur,
- Lecture du volume à contrôler avant vérification des seringues.

Comme il s'agit d'un travail à deux agents (le manipulateur et son aide), il n'aurait pas été logique de sanctionner durement l'aide manipulateur lors de son évaluation. Toutefois, cette dérive va tenter d'être prévenue par la rédaction et la formalisation entre manipulateur et pharmaciens des bonnes pratiques de contre vérification indépendante. Ces bonnes pratiques apparaissent dans les BPO du macroprocessus de manipulation des anticancéreux. Ces BPO sont toutefois à destination des deux postes et seront désormais jugés avec rigueur pour les prochaines évaluations du poste d'aide manipulateur.

ETAPE 3 : Qualification au poste de manipulateur.

À ce jour, aucune évaluation n'a été menée, le processus de qualification au poste de manipulateur n'est donc encore qu'au stade de projet. Il sera sans doute modifié en suivant la première évaluation.

A : Référentiel de tutorat.

L'établissement du macroprocessus de préparation a permis de réunir les préparateurs habilités et de définir les bonnes pratiques de manipulation des anticancéreux. Ces échanges ont permis de confronter les différences de gestuelles et de manipulation des préparateurs, et de décider quel est le référentiel à transmettre au junior.

Ce point de départ a aussi permis de corriger certaines dérives au sein de l'isolateur lors de la manipulation des anticancéreux.

- Port de gants stérile non systématique,
- Non rinçage du site d'administration des poches de perfusion,
- Non traçabilité et double contrôle des retraits de solvants des poches dont le volume final est défini (rituximab, bendamustine)

Les vidéos relatives aux BPO ne sont à l'heure actuelle non tournées. En plus des difficultés de montage vidéo, se pose la question du montage audio qui risque d'être chronophage et de piètre qualité. Ce projet n'ira probablement pas à son terme.

B : Évaluation des bonnes pratiques de manipulations et évaluation de la capacité de barrière du manipulateur :

La grille d'évaluation est relativement dense et complexe. Le remplissage de cette grille n'est pertinent que si l'évaluateur se pose ces questions :

- Le manipulateur est-il irréprochable pour cet item ?
 - Si oui, tous les points sont accordés
 - Si non, quel est le degré de reproche :

- Remarque : les transmettre au manipulateur afin d'établir une démarche d'amélioration de la manipulation, en particulier pour des remarques récurrentes.
- Erreur :
 - Analyse de l'origine de l'erreur.
 - Importance et fréquence de l'erreur.
 - Une erreur isolée (ex : faute d'asepsie) ne devrait peut-être pas éliminer le manipulateur de facto,
 - Des erreurs récurrentes, par contre, traduisent d'un manque de maîtrise. Il faut se poser la question, à partir de combien d'erreur le manipulateur n'est pas jugé fiable ?
- Erreur critique :
 - Analyse de l'origine de l'erreur.
 - Une erreur critique (ex : solvant contre indiqué, erreur de dose de médicament, erreur de volume final de la préparation...) remet en cause la fiabilité immédiate du manipulateur.

D : Dosage analytique :

Le dosage analytique par la méthode de Möhr est rudimentaire, et comporte de nombreuses imperfections dans sa méthodologie de validation.

- La limite de détection du dosage n'est pas établie (plus petite quantité de chlorure détectée),
- La limite de quantification du dosage n'est établie (plus petite quantité de chlorure quantifiable),
- Il n'y a pas de calcul du pourcentage de récupération (permet de déterminer le parasitage du dosage par un composé inconnu)
- La limite de linéarité de la gamme d'étalonnage n'a pas été établie.

- La vérification de la justesse d'un dosage d'échantillon d'ions chlorures de composition connue et certifié, n'a pas été effectuée.

Les guides d'élaboration de la méthodologie d'un dosage analytique COFRAC et ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) n'ont pas été appliqués à ce dosage, même si elles font références pour la libération d'un résultat « médical et validé ». En effet, ces méthodes de validation sont particulièrement longues et complexes. Elles ont été écartées au profit d'une validation plus simple, pour un dosage qui n'a pas vocation à libérer une préparation magistrale à destination d'un patient.

Malgré ces différents biais dans la validation du dosage, il reste suffisamment robuste pour doser des simulations de préparations.

5. Interprétations des résultats de la qualification:

5.1. Aide manipulateur :

Les résultats de la qualification au poste d'aide manipulateur a permis de cerner certaines lacunes pour les deux agents qualifiés à ce jour. Des mesures seront prises afin de d'améliorer les connaissances sur ces points défailants.

Les résultats de l'autoévaluation ont permis de montrer une certaines sous-estimation des agents concernant leurs acquis.

5.2. Manipulateur :

La présence d'une erreur critique lors de l'évaluation sera problématique. La non qualification sera perçu comme une rétrogradation personnelle et engendrera probablement de nombreux conflits au sein du service.

Ce problème de non qualification risque d'être très problématique si il se pose pour un manipulateur précédemment habilité, et qui plus est ayant séniorisé un tutorat de manipulation.

Concernant la concaténation des résultats d'évaluation des différentes préparations il conviendra :

- D'éviter une notation rigide. En effet, l'évaluation d'un travail manuel se prête peu à ce genre de notation, car il n'est pas assez souple pour refléter la complexité de la gestuelle. La notation existe à titre indicatif afin de hiérarchiser l'importance des items, puis des BPO entre eux,
- De rassembler l'ensemble des remarques afin d'établir des axes d'amélioration du manipulateur,
- Que les pharmaciens s'assurent que la pratique du manipulateur n'est pas à risque d'erreur critique.

L'objectif de ce travail n'est pas d'éliminer des manipulateurs juniors ou les manipulateurs habilités par le passé. En effet, la problématique actuelle du CH d'Agen est le manque de personnel habilité pour tenir les postes d'aide et de manipulateur.

Cet objectif doit :

- Assurer les pharmaciens de la PUI, que la qualité du travail rendu à ses postes soit conforme aux exigences de qualité et de sécurité des soins,
- Initier une démarche d'analyse des pratiques, et de réduction des risques.

6. Difficultés rencontrées:

Une des principales barrières à l'avancée de cette démarche est la résistance au changement. Une modification d'organisation, qui n'est pas comprise par le personnel, a des chances de ne pas être appliquée. Un important travail de communication a été effectué afin de donner au personnel les moyens de comprendre la démarche et les modifications pouvant en découler(89)(90).

La disponibilité du personnel ainsi que la difficulté à les impliquer restent un frein important aux projets(91)(92)(93)(94). La réticence aux changements est également très présente lorsqu'une modification de pratiques est instaurée(15). D. Cabelguenne met en avant la difficulté du rôle du chef de projet : la conduite des réunions et des séances de travail est une tâche difficile qui nécessite beaucoup d'énergie.

L'intégration de ce processus de qualification au sein du planning des agents a été aussi relativement problématique, et a été source de tension avec l'encadrement, et de rivalité entre les agents. Un important travail de communication a été effectué à ce niveau afin de maintenir la cohésion de l'équipe.

D'autre part, les pharmaciens hospitaliers ne disposent pas, lors de leur cursus initial ou de spécialisation (DES), de formation au management ou à l'enseignement (91)(94)(15).

7. Etat des lieux de l'avancée du projet :

Actuellement, deux nouveaux agents ont été qualifiés aux postes d'aide manipulateurs. Leur évaluation les autorise à suivre le tutorat au poste de manipulateur. Un agent est actuellement en cours de tutorat avec évaluation prévue en juin 2015.

8. Perspectives d'avenir :

8.1. Insertion d'un processus de qualification des manipulateurs de l'UCPMA dans un plan de gestion prévisionnelle des métiers et compétences (GPMC) :

La PUI du CH d'Agen s'est intégrée en 2015 dans un projet de Gestion Prévisionnelle des Métiers et Compétences (95)(96). En effet les pharmaciens du CH d'Agen constatent que les métiers en PUI sont spécialisés, particulièrement sensible, et d'accès long à la compétence. Les pharmaciens souhaitent désormais gérer de manière proactive la gestion des métiers, des emplois, des compétences, et des individus. Le but de cette gestion est d'anticiper les problèmes liés à la gestion du personnel, tant au niveau des ressources humaines, que de la qualité et de la sécurité des soins.

Il s'agit d'anticiper et d'adapter au niveau des métiers :

- Les postes à l'évolution des activités,
- L'évolution ou l'apparition de nouveaux métiers reconnus par le répertoire des métiers de la fonction publique hospitalière (ex : agent de stérilisation hospitalière, gestionnaire de logistique).

Il s'agit d'anticiper et d'adapter aux niveaux des compétences :

- Les évolutions économiques liées au Plan de Retour à l'Équilibre (PRE) en cours sur l'établissement,
- Les évolutions sociales concernant le temps et les conditions de de travail,
- Les évolutions technologiques (informatisation, robotisation...),
- Les évolutions organisationnelles liées à la démocratisation de la démarche qualité.

Il s'agit d'établir une politique claire dans l'optimisation des dispositifs de formation. En particulier la VAE pour obtention du diplôme de préparateur en pharmacie hospitalière.

La GPMC s'inscrit en parallèle des projets médicaux des établissements de santé et des GHT (groupements hospitaliers de territoire), afin d'anticiper l'évolution des activités sans oublier l'évolution du personnel qui les exécutera (97).

Les résultats attendus de cette politique sont liés à une volonté d'établir un recrutement clair, adapté, et attractif, en fidélisant des professionnels par l'engagement d'un développement de carrière.

L'établissement d'un processus de qualification à l'aide ou à la manipulation des médicaments anticancéreux, s'inscrit fortement dans cette démarche de gestion des métiers et des compétences. En effet il s'agit d'une activité à forte valeur ajoutée pour le personnel dont les compétences à la conduite de ces postes méritent d'être reconnues par l'encadrement et l'administration de l'établissement.

8.2 Valorisation de la qualification des postes de manipulateurs et aide manipulateurs en Développement Professionnel Continu (DPC):

Le développement Personnel Continu est un dispositif de formation créé par la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires (HPST) en 2009 et effectif depuis le 1^{er} janvier 2013. Il s'agit d'un dispositif dédié aux professionnels de santé de France (au sens du Code de Santé Publique, chapitre IV).

Le Développement Professionnel Continu (DPC) est un dispositif de formation réglementé. Chaque professionnel de santé doit suivre un programme de DPC par an pour remplir son obligation annuelle. Les précédents dispositifs de formation conventionnels (FPC et FCC) ont été abandonnés au bénéfice du DPC et le système de crédit / point n'existe plus.

Le DPC est

- une démarche active tout au long de l'exercice professionnel ;
- une formation professionnelle continue intégrant l'acquisition ou l'approfondissement de connaissances et/ou de compétences et l'analyse par les professionnels de santé eux-mêmes de leurs pratiques professionnelles.

Le Développement Professionnel Continu (DPC) a pour objectif principal l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins ainsi que la maîtrise médicalisée des dépenses de santé (98).

Un dossier de DPC a été déposé en mars 2015 sur le site de l'OGDPC. (ANNEXE N° 11).

8.3. Formation continue :

Ce travail constitue le préambule de la formation continue du personnel. Après analyse des pratiques du personnel, il convient de déterminer les modalités de la formation continue.

Ces modalités pourront être développées sous la forme :

- De formations extérieures périodiques dans le cadre du DPC du personnel, actées lors de réunion sur la GPMC entre direction des soins, ressources humaines, et la PUI,
- De formation et approfondissement des points faibles des évaluations, en interne :
 - o Fonctionnement et rôle des ZAC, pointé comme insuffisant pour deux évaluations au poste d'aide manipulateur,
 - o Fonctionnement de la prise en charge médicale et paramédicale globale d'un patient atteint d'un cancer, pointé comme insuffisant pour deux évaluations au poste d'aide manipulateur,
 - o Mise en place d'une stratégie de communication, et de partage d'expériences entre les IDE des services de soins et la PUI.

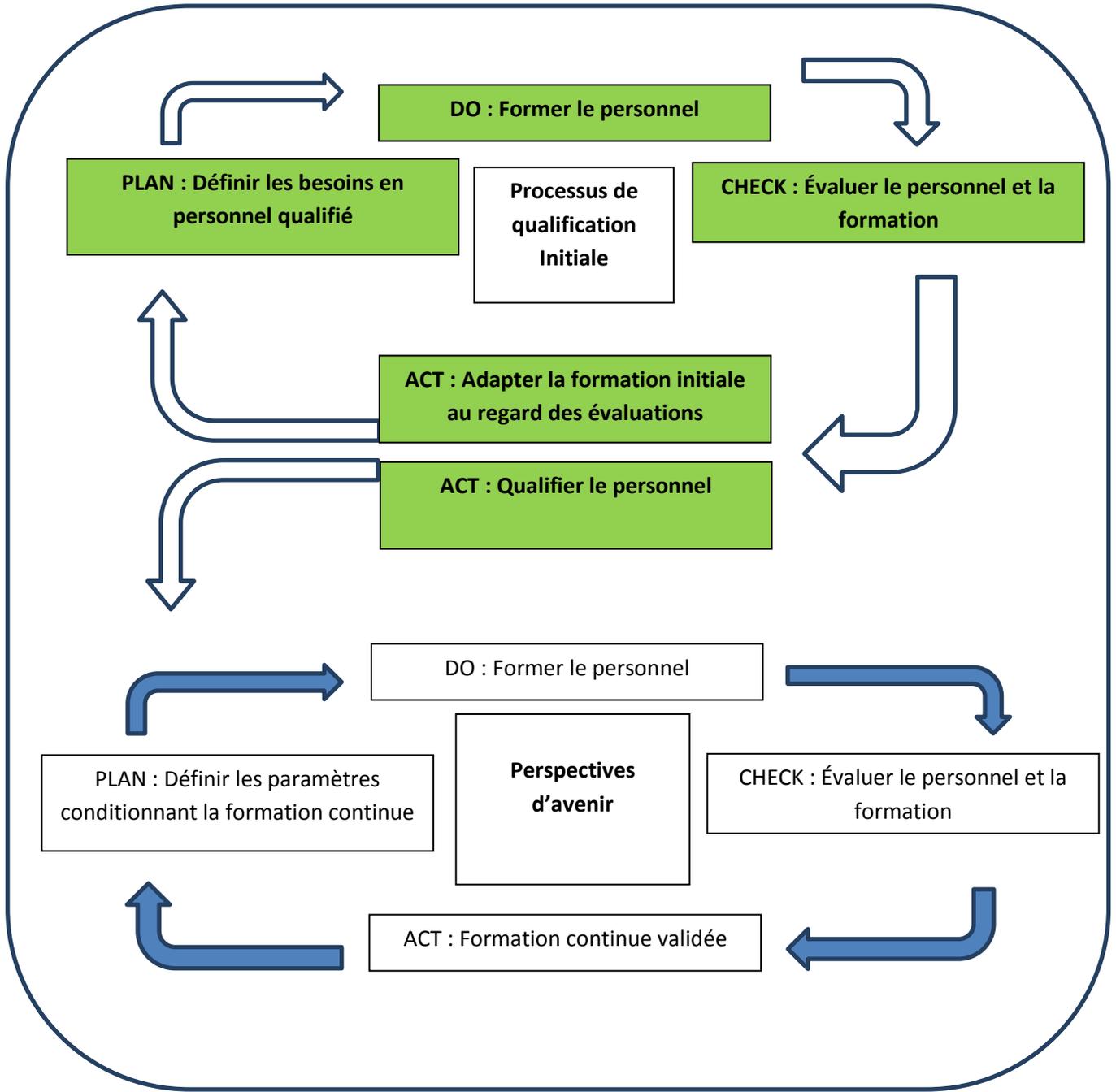


Figure 61 : La roue de Deming appliquée au processus de qualification du personnel

Le processus de qualification peut être considéré comme le premier tour de la roue de Deming. Il sera porté des modifications à ce premier tour au fur et mesure de la qualification des agents. Le second tour de cette roue sera constitué par la formation continue.

9. Limites de ce travail :

La principale limite de ce travail est qu'il se focalise sur les postes de manipulateur et aide manipulateur en situation de production. Ainsi des points importants n'ont pas été abordés par une évaluation, il s'agit :

- De la gestion du stock de médicament et dispositif médicaux de l'unité,
- De la gestion des cycles de décontamination générale de l'isolateur,
- Des modalités de suivi microbiologique de l'isolateur et de la ZAC,
- De la gestion des non conformités au sein de l'UCPMA.

Il existe aussi une limite méthodologique dans le parcours du processus de qualification. En effet, la qualification des manipulateurs aurait dû commencer par les manipulateurs habilités les plus expérimentés.

Les agents chargés de l'hygiène de la ZAC n'ont pas été ciblés par ce travail. Il est important d'envisager cette qualification à l'avenir, les bonnes pratiques étant très claires à ce sujet.

De plus les pharmaciens de la PUI, n'ont pas été ciblés par ce travail de qualification, alors qu'ils sont responsables de la conduite de l'unité. Il s'agit d'un biais important, qui n'a pu être traité faute de temps devant l'importance de qualification de nouveaux agents.

Conclusion

L'objectif d'intégration dans l'activité de l'UCPMA d'un processus de formation initiale et d'évaluation du personnel pharmaceutique est atteint, mais reste à poursuivre. Les données issues de la bibliographie ont été précieuses pour orienter ce travail, en particulier au niveau méthodologique par les travaux de Ginestet et al., du réseau ONCOLOR et des grilles d'évaluation des CQP du LEEM.

Le personnel évalué et formé au poste d'aide manipulateur a déjà permis de cerner les points forts et points faibles du processus de formation et d'évaluation à ce poste. La réalisation des grilles d'évaluation des manipulateurs a permis dans un premier temps d'homogénéiser les pratiques du personnel préparant les chimiothérapies, via la formalisation de la succession des grandes étapes de préparation des anticancéreux.

La limite principale de ce travail, est son focus sur la période de production de l'unité. À l'avenir une démarche qualification du personnel, hors temps de production devra enrichir ce travail. Ce travail doit permettre de formaliser les grands axes de formation continue qui seront proposés au personnel de l'unité, afin de garantir une démarche d'amélioration de la qualité dans le respect des bonnes pratiques.

La diffusion de la méthodologie de formation et d'évaluation des manipulateurs pourrait à l'avenir s'intégrer dans une démarche régionale de qualification du personnel affecté à la préparation des anticancéreux en PUI. Ce travail adapté au CH d'Agen devra être critiqué et reformaté, pour s'intégrer dans une démarche de qualification adaptée aux différents centres hospitaliers du territoire, tout en prenant en compte les thèmes proposés par les organismes de formation.

Bibliographie

1. Circulaire n° 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier.
2. Institut pour l'utilisation sécuritaire des médicaments. Liste des médicaments de niveau d'alerte élevé de l'ISMP. 2012.
3. Morris A, Schneider P, Pedersen C, et al. National survey of quality assurance activities for pharmacy compounded sterile preparations. *Am J Health Syst Pharm* 2003 ; 60 : 2567-76.
4. Thomas M, Sanborn M, Couldry R. IV admixture contamination rates : traditional practice site versus a class 1000 cleanroom. *Am J Health Syst Pharm* 2005 ; 62 : 2386-92.
5. Trissel L, Gentempo J, Saenz L, et al. Effect of two work practice changes on the microbial contamination rates of pharmacy compounded sterile preparations. *Am J Health Syst Pharm* 2007 ; 64 : 837-41.
6. Loi n°91-748 du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière, version consolidée au 2 août 1996 (J.O. n°179 du 2 août 1991, p.10255).
7. Dolan, S., G. Felizardo, S. Barnes et al., « APIC Position paper : Safe injection, infusion, and medication vial practices in health care », *Am J Infect Control*, 2010, vol. 38, no 3, p. 167-172.
8. Bussièrès, J.F. et S. Prot, « Perspectives sur les préparations magistrales en pharmacie au Québec », *Pharmactuel*, vol. 37, dossier 1, mai-juin-juillet 2004.
9. Selenic, D., D.R. Dodson, B. Jensen et al., « Enterobacter cloacae bloodstream infections in pediatric patients traced to a hospital pharmacy », *Am J Health Syst Pharm*, 15 juillet 2003, vol. 60, no 14, p. 1440-1446.
10. Patel, P.R., A.K. Larson, A.D. Castel et al., « Hepatitis C virus infections from a contaminated radiopharmaceutical used in myocardial perfusion studies », *JAMA*, 26 oct. 2006, vol. 296, no 16, p. 2005-2011.
11. Kastango, E.S., « The cost of quality in pharmacy », *IJPC*, vol. 6, no 6, novembre/décembre 2002.
12. BPPH Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière. Disponible sur: <http://nosobase.chu-lyon.fr/Reglementation/2001/Rapport/bpph.pdf>
13. Ministère de la Santé. Bonnes Pratiques de Préparations. 2007.
14. BPF I et II - SAJE - PM - 21 04 11 - Bonnes pratiques de fabrication [Internet]. Disponible sur: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/sts_20110008_0001_p000.pdf

15. Cabelguenne D. Stratégie de mise en place d'un système qualité à la stérilisation centrale du CH de Bourgoin-Jallieu. Th D Pharm. Lyon I: 1998.
16. Programme des Etudes pharmaceutiques. Faculté des sciences pharmaceutiques de Rennes.<http://pharma.univ-rennes.fr/themes/enseignement/etudes+pharmaceutiques/>.
17. Autier F. Vous avez dit « capital humain ? » Gérer et comprendre 2006, 85 : 63-72.
18. Danvers F. 500 mot-clés pour l'éducation et la formation tout au long de la vie. Paris : 2ème ed. Editions PU du septentrion ; 2003.
19. Carre P. et Caspar P., Traité des sciences et techniques de la formation Paris, Dunod, 1999.
20. Le Boterf G., 1995, De la compétence, essai sur un attracteur étrange, Paris, Editions d'organisations.
21. Le Boterf G., 1997, compétence et navigation professionnelle, Paris, Editions d'organisation.
22. Le Boterf G., 2000, construire les compétences individuelles et collectives, Paris, Editions d'organisations.
23. Katz R.L., Skills of an effective administrator, Harvard Business Review, Vol. 51, 1974.
24. De Montmollin M., 1984, l'intelligence de la tâche. Eléments d'ergonomie cognitive, Berne, Peter Lang.
25. Samurcay R. et Pastre R., 1995, Outiller les acteurs de la formation pour le développement des compétences ", in Education permanente N° 123.
26. MEDEF. Objectif Compétences, Journées internationales de la formation 2008 (12) : 4.
27. AFNOR - Norme NF X50-750 : Formation professionnelle - terminologie. AFNOR, Paris, 1996 : 1-19.
28. Darnes M., Regarder l'avenir, c'est déjà le changer. 2011.
29. Peretti J., Former. In : Tous DRH. 3ème éd. Paris : Editions d'Organisation ;2006.
30. Moulinier R. L'évaluation du personnel. Paris : Chiron éditeur ; 2002.
31. Décret n°2008-824 du 21 aout 2008 relatif à la formation professionnelle tout au long de la vie des agents de la fonction hospitalière. J.O. n° 196 du 23 aout 2008.
32. Parcours d'intégration : les cursus deviennent monnaie courante. Le moniteur des Travaux Publics et du Bâtiment Campus. Mars 2008.
33. AFNOR - Fascicule de documentation : Stérilisation des dispositifs médicaux. Guide pour la maîtrise des traitements appliqués aux dispositifs médicaux réutilisables. FD, Indice S98 - 135. Paris, avril 2005.

34. Association Française en Stérilisation. Les ressources humaines en stérilisation. Document du groupe de travail 2009.
35. Arrêté du 2 aout 2006 relatif à la formation conduisant au diplôme de préparateur en pharmacie hospitalière. J.O. n°185 du 11 aout 2006.
36. CEDIP. Évaluer la formation. <http://www.cedip.equipement.gouv.fr/evaluer-la-formation-a11.html>
37. Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales.
38. Art L. - 5126-5 du Code de la Santé Publique, issu des lois n° 92-1279 du 8.12.1992, n° 2002-73 du 17.02.2002, n°2004-806 du 09.08.2004.
39. Loi N° 2002-73 du 17 Janvier 2002 modifié par les articles R.5126-8, R5126-9, R5126-10.
40. Article R 5126-48 à R-5126-52.
41. APHP. Plan Cancer et Pharmacies, Gestions Hospitalières. mars 2006;
42. SFPO. Procédure opératoire standard de centralisation de la préparation des médicaments cytotoxiques. 2000.
43. SFPO. Recommandations SFPO : Adaptation des ressources liées à la pharmacie oncologique. 2012.
44. Indicateurs de mesure des activités d'une PUI. SFPC (2008).
45. Guillaudin C. et al. SYNPREFH. Indicateurs d'activités en pharmacie hospitalière.
46. ARS ILE DE FRANCE. Optimisation des cures de chimiothérapies en hôpital de jour. Recueil de bonnes pratiques organisationnelles. 2014.
47. Boronat G.. Réunion concernant la gestion prévisionnelle des métiers et compétences de la PUI du CH de Nérac. Direction des soins, CH Agen; mars 3, 2015.
48. Ginestet H., Lamand V., Broto H., Almeras D., Conception et mise en œuvre d'un dispositif de formation pour des préparateurs en pharmacie au poste des chimiothérapies anticancéreuses. J Pharm Clin 2014 ; 33 (4) : 207-16.
49. Vigneron J, Perrin A, Hoffman MA, et al. Formation et évaluation du personnel dans une unité centralisée de préparation des médicaments cytostatiques ; élément clé de la Qualité. La pharmacie hospitalière française 1991 ; 96 : 1507-16.
50. Isanhart C, McCall K, Kreschmer D, et al. Parenterals laboratory course to reduce microbial contamination rates in media fill tests performed by pharmacy students. Am J Pharml Educ 2008 ; 72 : 1-4.
51. Ebel-Lao S., Collomp R., Dompe J., Ruitort S., Carrier P., Girma A., Koulibaly P., Darccourt J., Mousmier A. Formation initiale et continue des préparateurs en

- radiopharmacie : mise en place d'une démarche qualité. *J Pharm Clin.* 2008 ; 27 (4) : 235-43.
52. Sigward E, Fourgeaud M, Vazquez R, et al. Aseptic simulation test challenged with microorganismes for validation of pharmacy operators. *Am J Health Syst Pharm* 2012 ; 69 : 1219-24.
 53. ISOPP Standards of practice (International society of oncology pharmacy practitioners) Section 4 - Education and training. *J Oncol Pract* 2007 ; 13 :12-4.
 54. US Pharmacopeia : Pharmaceutical compounding - sterile preparations. USP 34 NF 29.
 55. Fourtage M. Graff V. Couturier F. Evaluation et validation des Préparateurs en Pharmacie Hospitalière (PPH) travaillant en Unité de Préparation des Cytotoxiques (UPC) - GERPAC [<http://www.gerpac.eu/spip.php?article870>]
 56. A. Venet, M. Grouvel, C. Bedoucha, B. Roussely, A. Jourand. Qualification des nouveaux préparateurs en pharmacie en Z.A.C. congrès 2013 > Communications scientifiques orales courtes.
 57. Favier B., Gilles L., Latour JF. Mise en place d'un système d'évaluation des manipulateurs dans une unité de reconstitution de cytotoxiques. *J Pharm Clin.* 2003, 22 : 107-112.
 58. Mriceo E., Baudon-Lecame M., Frimas V., Daouphars M., Lheritier E., Baroukh MD., Cedrus-Legros V. Préparation centralisée des chimiothérapies : mise en place d'une formation continue régionale. *Pharm Hosp* 2008 ; 43 (174) : 141-146.
 59. Henn-Menestre S., Noirez V., Husson J., et al. Formation du personnel des pharmacies à la gestion d'une unité centralisée : expérience du réseau Oncolor. *Bull Cancer.* 2003 ; 90 : 910-916.
 60. Harrison B, Godefroid R, Kavanaugh E. Quality-assurance testing of staff pharmacists handling cytotoxic agents. *Am J Health Syst Pharm* 1996 ; 53 : 402-7.
 61. Gilles L, Favier B, Catillon F, et al. Optimisation des procédures de manipulation des chimiothérapies anticancéreuses : impact des contrôles environnementaux. *Bull Cancer* 2009 ; 96 : 839-49.
 62. Aiken L.H. and al. Nurse staffing and education and hospital mortality in nine European countries : a retrospective observational study. *The Lancet.* févr 2014;
 63. Mouchet B., Bouchoud L., Bonnabry P. Une formation théorique permet-elle d'améliorer les performances de calculs des opérateurs en production. Congrès GSASA-PharmaSuisse. nov 2014;
 64. Bonnabry P. Comment la simulation peut nous aider à améliorer la sécurité des processus. 2014; GERPAC.
 65. Biologie Fondamentale (Item 2.1 Premier semestre, IFSI) [Internet]. Disponible sur: <http://www.infirmiers.com>

66. Lambrey.Y. Génétique, cours IFSI. 2006.
67. Pr J.E. Kurtz. Thérapies ciblées du cancer (item ECN N° 141).
68. Groupe de travail bas normand. Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées. Potenciel d'action editions; 2011.
69. OMEDIT CENTRE, Nerver event voie intrathécale. 2013.
70. Nowak C., Danguy Des Dessert L. Mise en oeuvre d'un outil pédagogique pour la formation des préparateurs en unité de préparation des cytotoxiques. 2014.
71. Puisset F. UE internat DES pharmacie, préparations et contrôles. Environnements exigibles en fonction des principaux procédés de fabrication. Documentation des préparations à l'hôpital. 2012 janv.
72. Avenant n°49 du 04/09/2014 relatifs aux certificats de qualification professionnelle.
73. Les certificats de qualification professionnelle. Disponible sur: <http://www.leem.org/article/les-certificats-de-qualification-professionnelle-cqp>
74. Création d'un CQP « Conduite de procédé de fabrication en biotechnologies ». 2009. Disponible sur: <http://www.leem.org/article/creation-d-un-cqp-conduite-de-procedede-fabrication-en-biotechnologies>
75. LEEM. CQP de conduite de procédé de fabrication en biotechnologies. 2009.
76. LEEM. CQP conduite de procédé de fabrication en biotechnologies. Reperage des compétences du candidat. 2009.
77. mouvement français de la qualité. Savoir faire la chasse à la sur-qualité. Usine Nouvelle. mai 2007;
78. Medicines control agency. Handling cytotoxic drugs in isolators in NHS pharmacies. 2009.
79. Base de données STABILIS. Disponible sur: <http://stabilis.org>
80. Journal officiel du janvier 2000. Norme ISO 9297 : dosage des chlorures - titrage au nitrate d'argent avec du chromate de potassium.
81. COFRAC. Attestation d'accréditation n°1-1351 rév 4. ALPA CHIMIES. N°SIREN : 440160802. 2014 janv p. 6/55.
82. PANPHARMA. RCP Amoxilline 1G poudre pour solution injectable. 2009.
83. FONZO C. Incompatibilités des médicaments, que faut il savoir? 2009 nov 19; Hopital Universitaire de Genève.
84. Queen Mary Universty of London. IUPAC, Commision of Atomic Weights of the Elements. 2013.

85. Centre d'expertise en analyse environnementale du Québec. Protocole pour la validation d'une analyse en chimie. 2015 mars. Report No.: DR-12-VMC.
86. Groupe pharmacien réseau ONCAUVERGNE. Compte rendu de réunion. 2011.
87. Wolfs JL. Méthodes de travail et stratégies d'apprentissage: du secondaire à l'université ; recherche, théorie, application. 2001.
88. Pailleau I, Akoun A. Apprendre Autrement avec la Pédagogie Positive. 2013.
89. Bellaïche M. Manager vraiment par la qualité. AFNOR; 2008.
90. C Bertin C. Parcours intégration pour les agents de stérilisation. Mémoire de DES.
91. Dey N. Démarche qualité en stérilisation : expérience de la Clinique Mutualiste Eugène André à Lyon. Th D Pharm. Lyon I: 1999.
92. Nkontcho Djamkeba F. Actualisation du système qualité de la stérilisation centrale de l'hôpital Saint Joseph et Saint Luc de Lyon : refonte du système documentaire qualité et optimisation du circuit des dispositifs médicaux. Th D Pharm. Lyon I: 2004.
93. Pradelle L. Démarche qualité dans le service de stérilisation du Centre Hospitalier de Villefranche sur Saône. Th D Pharm. Lyon I: 2005.
94. Piallat E. Acceptabilité de l'implantation d'armoires à pharmacie gérées par le système plein vide dans deux services de chirurgie digestive et analyse des facteurs prédictifs d'une adhésion à ce changement TD pharm Grenoble, 2011.
95. Réunion concernant la GPMC. PUI, Coordination des soins, Direction des ressources Humaines. CH Agen; mars 19, 2015.
96. Réunion concernant la GPMC. PUI, Coordination des soins. CH Agen; févr 11, 215apr. J.-C.
97. Pigny F. En quoi la Gestion Prévisionnelle des Métiers et Compétences s'impose aujourd'hui à l'hôpital public? 2008.
98. OGDPC. Qu'est ce que le DPC ? [Internet]. [cité 9 avr 2015]. Disponible sur: https://ogdpc.fr/ogdpc/le_dpc/10

ANNEXES

1. Échelles en biologie et biologie fondamentale :

Fiche : Les différentes échelles en biologie.

L'ATOME. Ordre de grandeur : le nanomètre (0,000 000 001 m) Ex : Hélium



Légende :
● = Proton
● = Neutron
● = Électron
■ = Orbite

À gauche modèle planétaire, à droite modèle des orbitales.

Le mot atome vient d'un mot grec signifiant « indivisible », en effet, si on dissocie les protons, les neutrons et les électrons; l'atome perd ses propriétés.

Quels sont les atomes les plus représentés dans le monde vivant ?

LA MOLECULE. Ordre de grandeur : le nanomètre.

La plupart des atomes n'existent pas à l'état libre, ils sont liés chimiquement à d'autres atomes. On nomme molécule un tel ensemble de plusieurs atomes unis par des liaisons chimiques.

Ex : l'eau (à gauche), le gaz carbonique (à droite).



Lors de réactions de synthèse dans l'organisme des petites molécules peuvent se regrouper pour former des grosses molécules.

Ex : le regroupement de petites molécules appelées acides aminés en grosses molécules de protéines.

LES ORGANITES. Ordre de grandeur : le micromètre (0,000 001 m).

Présents à l'intérieur des cellules eucaryotes. Formes et fonctions variées. Exemple : à gauche une mitochondrie où se produit la réaction chimique de la respiration. À droite, un chloroplaste dans lequel se fait la photosynthèse.



Mitochondrie
(1 µm)



Chloroplaste.
(5 µm)

LA CELLULE. Ordre de grandeur : 10 à 100 micromètres (0,000 01 à 0,000 1 m)
 La cellule est elle-même constituée de molécules. (Par exemple, des molécules appelées acides gras, associées à des protéines s'assemblent pour former la membrane plasmique.)
 Par ailleurs, les cellules utilisent des nutriments (protides, lipides, glucides = petites molécules) pour produire de nouvelles molécules.



Tous les êtres vivants sont constitués de cellules, les plus petits ne sont constitués que d'une seule cellule.

LE TISSU.

Les cellules qui assurent la même fonction forment un tissu. Les cellules de ce tissu, semblables les unes aux autres, sont la plupart du temps « soudées » entre elles. (Ex : tissu épithélial, tissu musculaire).
 ci-contre : cellules absorbantes de l'intestin : les microvillosités augmentent la surface d'absorption. Les cellules sont liées entre elles par des jonctions. Elles reposent sur la lame basale.



L'ORGANE. Ordre de grandeur : plusieurs centimètres.

Les tissus peuvent se rassembler pour former des organes, par exemple, le tissu musculaire forme les muscles. D'autres organes sont formés de tissus différents. Ex : poumons et rein.



FIGURE 1.1 Niveau d'organisation biologique. Dans un organisme, les différents niveaux de complexité de l'organisation sont liés et influent les uns sur les autres.

L'ORGANISME ordre de grandeur : le mètre (100 cm)

L'ensemble des organes forme un organisme complet. (Un homme, une plante,...)

⇒ Bilan

Docs :
 SVT, 3^{ème} Ed. Bordas 1999.
 SVT, 2^{ème} Ed. Bordas 2000.
 Biologie moléculaire de la cellule, Alberts et C^o, Ed Flammarion médecine sciences 1986.
 Anatomie et physiologie humaine, Martini, Ed. De Boeck Université 1999.

COURS IFSI

Cours Ifsi - Biologie fondamentale - la cellule (partie 1)

50.05.12 Mise à jour le 03.04.14

DuA...

La biologie fondamentale (UE 2.1 S1) est un enseignement dense mais néanmoins indispensable aux étudiants en soins infirmiers. Ce premier cours s'inscrit dans une longue série qui, une fois par semaine s'enrichira d'une nouvelle contribution. Bonne lecture et bon travail d'assimilation !

1. Généralités sur la cellule

La cellule est une unité fondamentale, structurale et fonctionnelle des organismes vivants.

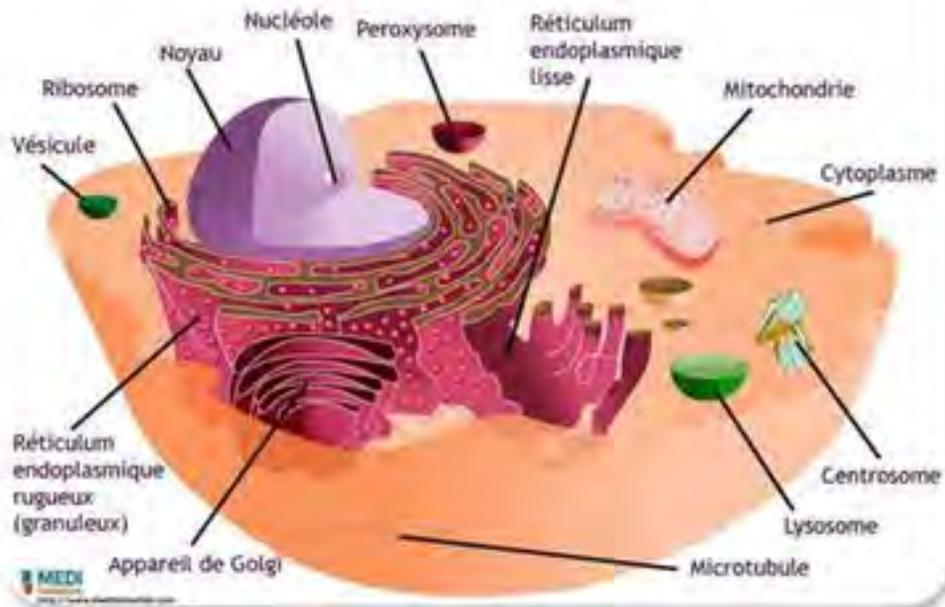
Elle peut remplir toutes les fonctions de l'organisme : le métabolisme, le mouvement, la croissance, la reproduction et la transmission héréditaire.

La cellule est une entité vivante qui fonctionne de manière autonome, mais, coordonnée avec les autres.

On distingue 2 types de cellules

- Les cellules eucaryotes : elles possèdent un noyau et le matériel génétique est délimité par une structure membranaire.
Exemple : l'homme, la levure
- Les cellules procaryotes : elles ont leur propre matériel génétique libre dans la cellule et sont dépourvues de noyau.
Exemple : Escherichia coli

Vue d'ensemble d'une cellule eucaryote



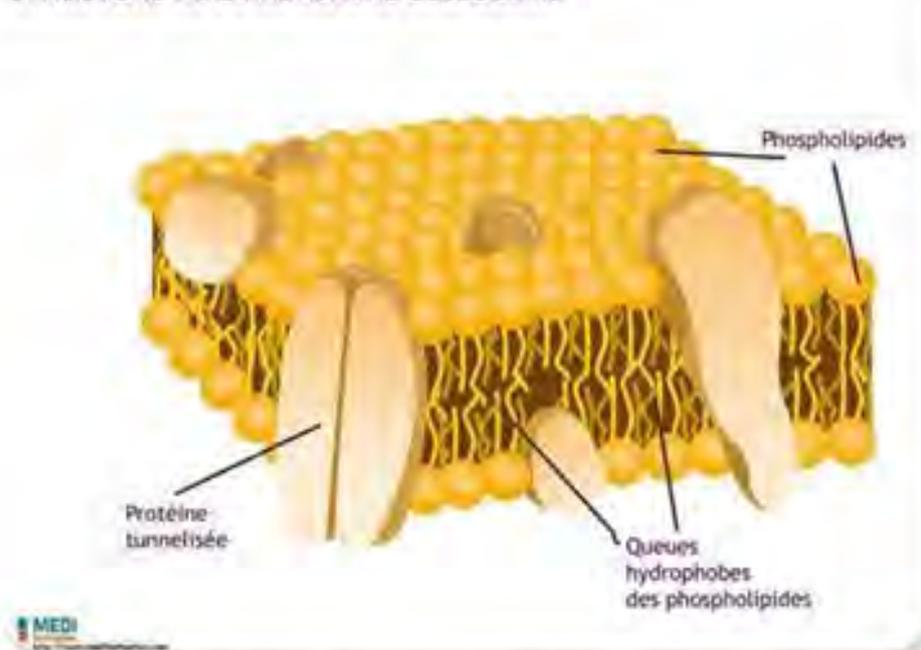
1. Nucléole - 2. Noyau - 3. Ribosome - 4. Vésicule - 5. Réticulum endoplasmique rugueux (granuleux) - 6. Appareil de Golgi - 7. Microtubule - 8. Réticulum endoplasmique lisse - 9. Mitochondrie - 10. Lysosome - 11. Cytoplasme (rempli par le cytosol) - 12. Peroxysome - 13. Centrosome

2. Structure de la cellule

2.1. La membrane cellulaire ou plasmique

La cellule est entourée par une membrane plasmique ou membrane cellulaire délimitant ainsi un espace intérieur et un espace extérieur.

STRUCTURE DE LA MEMBRANE CELLULAIRE



On distingue différentes formes d'associations protéiques à la membrane :

- Les protéines transmembranaires ;
- Les protéines membranaires intrinsèques ;
- Les protéines membranaires périphériques.

2.1.2. Fonctions de la membrane plasmique

La membrane plasmique a plusieurs fonctions :

- Protection de la cellule du milieu extérieur ;
- Entoure les cellules, formant des compartiments fermés en séparant les unes des autres les cellules et permettant ainsi leur individualité ;
- Échanges entre la cellule et le milieu extérieur soit par diffusion passive des molécules (pas besoin de transporteurs protéiques ni d'énergie) soit par transport actif (nécessité d'un transporteur protéique et d'énergie). Elle contrôle ainsi l'entrée des substances nutritives et le rejet des déchets ;
- Reconnaissance de certains produits auxquels elle va réagir par le biais de récepteurs présents dans la membrane. Elle est donc une sorte de capteur de signaux externes permettant à la cellule de se modifier en réponse aux modifications de l'environnement ;
- Identification de la cellule par la présence de cellules spécifiques telles que les protéines du système HLA, des groupes sanguins et rhésus.

2.1.3. Les transports membranaires

Il existe 2 modes de transport transmembranaire : les molécules peuvent traverser la double couche par un mouvement spontané vers l'équilibre sans apport d'énergie, dans le sens du gradient de concentration on parle dans ce cas de transport passif.

2.1.3.1. Le transport passif

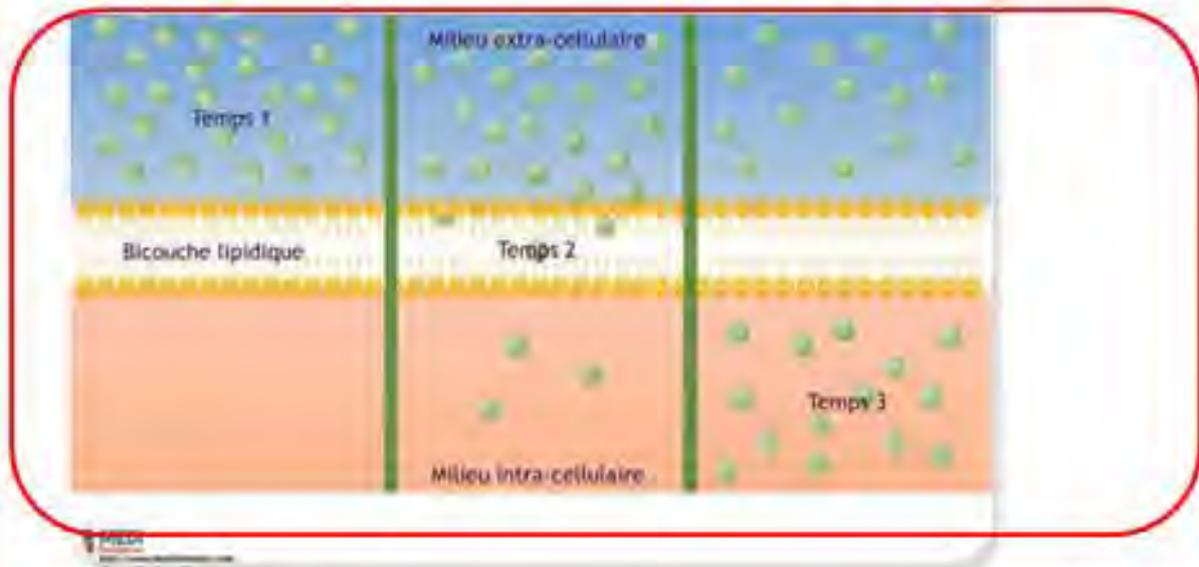
Il peut se faire sous forme de diffusion ou d'osmose.

2.1.3.1.1. La diffusion

La diffusion est le mouvement des molécules d'une zone où elles sont en concentration élevée vers une zone où elle est en faible concentration, elle suppose donc un gradient de concentration.

- La diffusion simple

Ce type de passage n'est possible que si la molécule est « soluble » dans la membrane phospholipidique, c'est-à-dire qu'elle peut traverser directement la bicouche de phospholipides.



- La diffusion facilitée

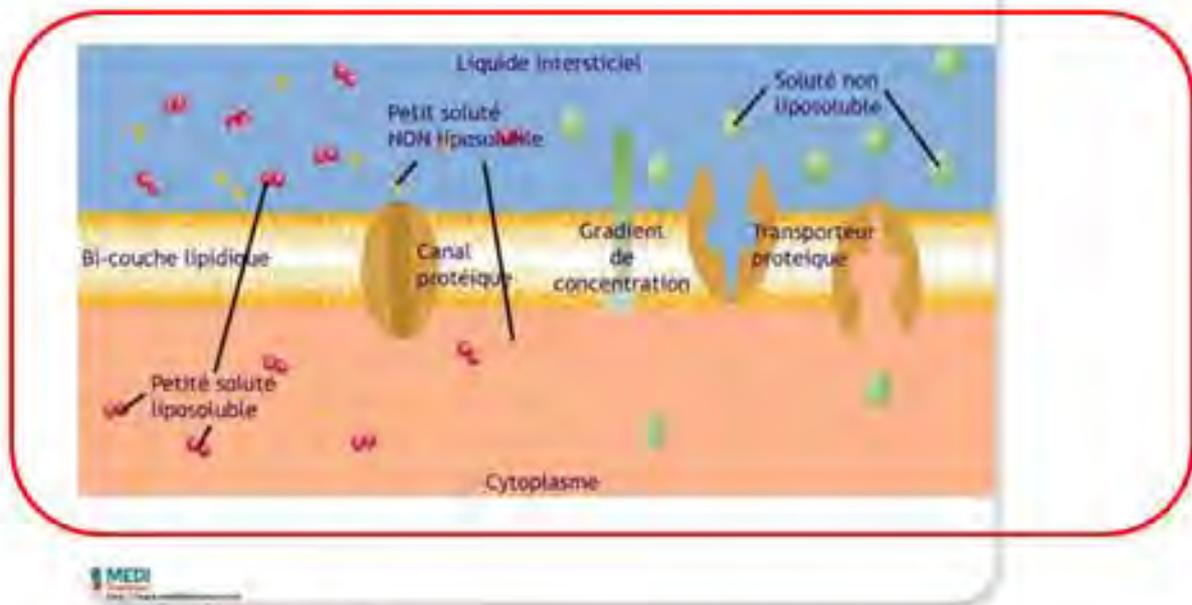
Comme la diffusion libre, la différence de concentration est le moteur du transport. Cependant, la molécule ne traverse pas directement la membrane, elle doit utiliser une protéine transmembranaire de transport :

- Les protéines de canal (canaux ioniques) : elles ne doivent pas changer de forme pour permettre le passage.

Ce transport par les protéines de canal est :

- très spécifique : elles ne laissent passer qu'une ou quelques sortes de molécules et pas d'autres ;
- extrêmement rapide ;
- et régulé, les protéines de canal ont la capacité de se fermer.

Diffusions SIMPLE et FACILITÉE



2.1.3.1.2. L'osmose

L'osmose est le processus de la diffusion appliquée à l'eau.

Les molécules d'eau se déplacent pour diluer le milieu le plus concentré jusqu'à ce qu'il y ait éventuellement équilibre des concentrations.

Ce mécanisme est à la base de l'équilibre hydro-électrolytique.

Exemple : les hématies.

Si on dépose une cellule (contenant des solutés) dans un liquide, la membrane cellulaire délimite un compartiment extracellulaire et un compartiment intracellulaire.

Il y a 3 cas de figure :

- Le liquide extracellulaire contient moins de soluté non diffusible que la cellule, de l'eau entre dans la cellule, on dit que la solution est hypotonique. La cellule gonfle. Elle augmente de volume et peut même éclater. On dit qu'il y a lyse cellulaire ou hémolyse.
- Le liquide extracellulaire a la même concentration en soluté que le liquide intracellulaire, on dit que la solution est isotonique.
- Le liquide extracellulaire est plus concentré en soluté que le liquide intracellulaire, on dit que la solution est hypertonique.

De l'eau diffuse hors de la cellule, la cellule se rétrécit.

Ces 3 cas sont très importants surtout en application lorsqu'on injecte des solutés aux patients.

2.1.3.2. Le transport actif

Un transport actif exige de l'énergie et l'intervention de protéines.

Le transport actif est un processus nécessitant de l'énergie fournie par hydrolyse de l'ATP pour rendre la structure transporteuse capable de fonctionner contre un gradient de concentration, en l'absence de gradient de concentration et quand la substance est incapable de diffuser à travers la membrane plasmique.

Ce transport nécessite un transporteur d'origine protéique, appelé souvent pompe. Il est situé dans la membrane plasmique et joue le rôle d'un passeur.

Son travail requiert de l'énergie.

Les acides aminés, le glucose (pour pénétrer dans la cellule) et les électrolytes comme le sodium et le potassium sont des substances nécessitant un transport actif.

- La pompe $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$

- La concentration des ions sodium est supérieure à la concentration du sodium à l'intérieur, ils devraient donc entrer dans la cellule ;
- Le sodium entre Mais, il est expulsé vers l'extérieur par la pompe qui fonctionne grâce à l'énergie qui provient du métabolisme ;
- Pour les ions potassium c'est l'inverse, c'est-à-dire qu'il est refoulé vers l'intérieur de la cellule.

- La pompe $\text{Ca}^{++}/\text{ATPase}$

- Même principe que la pompe sodium. Elle existe au niveau de la membrane plasmique et du réticulum endoplasmique ;
- Le Ca^{++} sort du cytoplasme vers le milieu extérieur. Il entre dans le réticulum endoplasmique.

- La pompe $\text{H}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$

- Les ions K^+ entrent et les ions H^+ sortent ;
- Cette pompe existe dans les cellules sécrétrices de l'estomac, dans les cellules de l'épithélium rénal.

FONCTIONNEMENT DES IPP ET RÔLE DANS LE pH GASTRIQUE

Le transport actif nécessite de l'énergie pour transporter des molécules contre le gradient de concentration (du milieu hypotonique vers le milieu hypertonique).

Ce transport se fait toujours par l'intermédiaire de protéines présentes dans la membrane cellulaire.

Ces protéines transpercent la membrane de part en part et fonctionnent comme des portes. Ce sont les protéines de transport.

Il y en a 3 différentes :

- protéine de type uniport: transport d'une seule substance dans une direction ;
- protéine de type symport: transport de 2 molécules différentes dans la même direction ;
- protéine de type antiport: transport de 2 molécules différentes dans des directions opposées.

2.1.3.3. Les autres types d'échanges

2.1.3.3.1. L'endocytose

L'endocytose se produit par invagination de la membrane plasmique.

En s'invaginant elle capture des éléments pour former des vacuoles que l'on retrouve à l'intérieur de la cellule.

Elle est de 2 types :

- La phagocytose correspond à la capture de particules solides plus ou moins grosses.
Exemple : cellules sanguines, cellules intervenant dans la défense immunitaire.
- La pinocytose correspond à la capture de petites quantités de liquide extra cellulaire.

2.1.3.3.2. L'exocytose

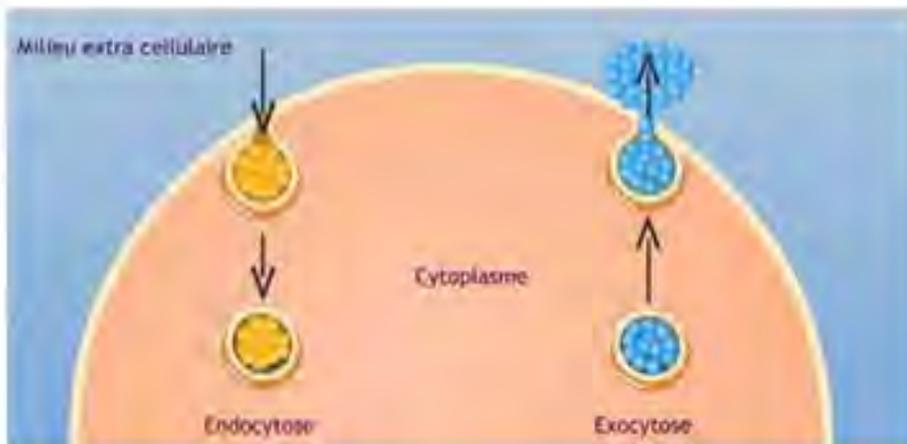
L'exocytose permet aux substances intracellulaires d'être déversées dans le milieu extra cellulaire.

Les produits à rejeter sont emprisonnés dans des vacuoles puis déversés hors de la cellule.

Il y a alors fusion de la membrane de la vacuole avec la membrane plasmique.

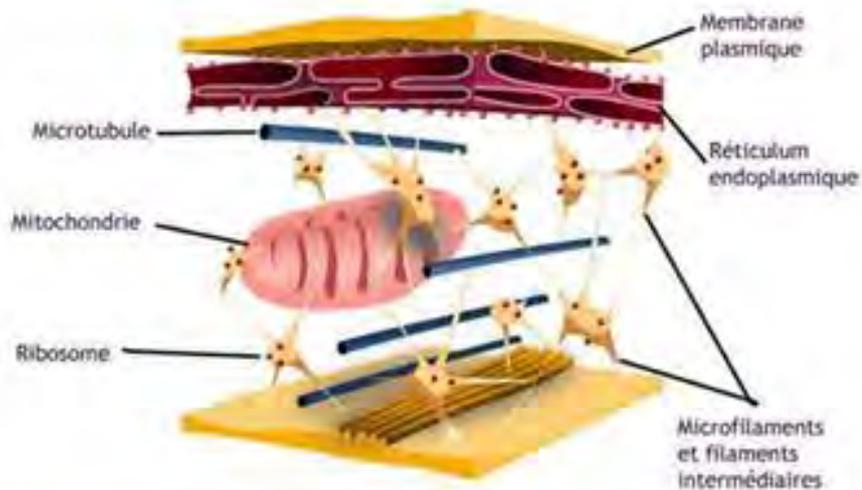
Exemple : libération d'hormones, de neurotransmetteurs.

ENDOCYTOSE ET EXOCYTOSE



Il sert à maintenir la forme de la cellule et il intervient également dans les mouvements internes, les déplacements, ainsi qu'au cours de la division cellulaire.

CYTOSQUELETTE

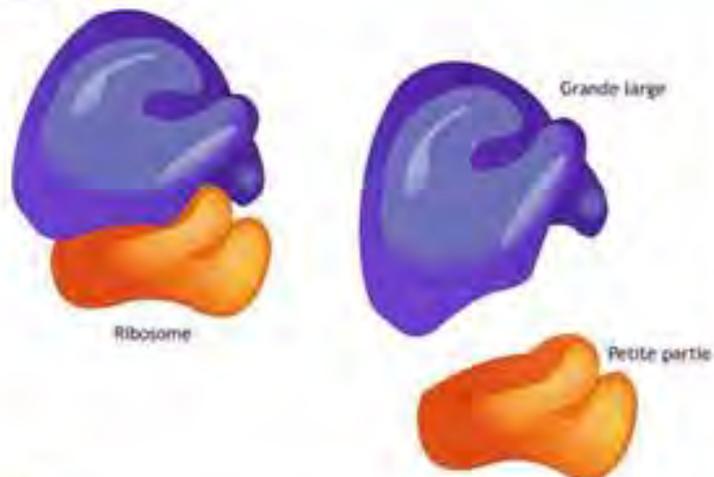


2.2.2.1.2. Les ribosomes

Ce sont des sphères qui peuvent être libres ou associées au RE et participent à la synthèse protéique à partir d'ARN (traduction).

Leur fonction est de synthétiser les molécules de protéines à partir des acides aminés. Ils utilisent les ordres donnés par le noyau.

RIBOSOMES



2.2.2.4. Mitochondries

Ce sont des organites en forme de haricot de très petite taille, ressemblant à de petits bâtonnets et possédant une double membrane intracellulaire.

La membrane interne forme des replis appelés " crêtes ", qui s'imbriquent dans une substance appelée " matrice ".

Au niveau de la membrane interne et dans la matrice, on trouve de nombreuses enzymes responsables de la dégradation des nutriments sous forme simple, tel le glucose.

Ces dégradations se déroulent en présence d'oxygène et portent le nom de " respiration cellulaire ".

Elles permettent aux mitochondries de former de l'ATP, source d'énergie de la cellule.

Le nombre de mitochondries d'une cellule dépend de l'intensité de son activité : une cellule musculaire, par exemple, en possède beaucoup.

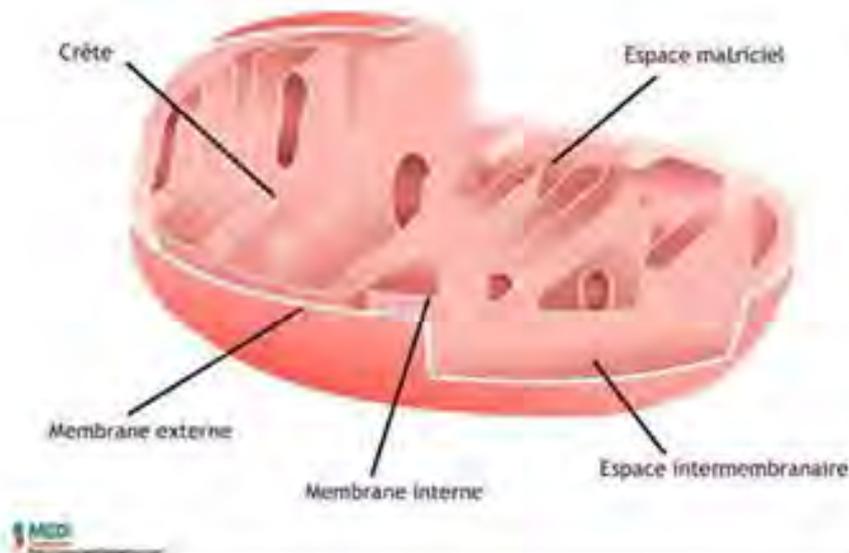
L'ATP est utilisé pour l'ensemble des activités de synthèse de la cellule ainsi que pour le transport actif.

Les mitochondries possèdent leur propre matériel génétique, qu'on appelle " ADN mitochondrial ".

Elles peuvent synthétiser environ 10 % de leurs propres protéines grâce à la dizaine de gènes de leur ADN.

Les autres protéines mitochondriales proviennent du travail de synthèse exécuté par les ribosomes.

MITOCHONDRIE



2.2.2.2.6. Noyau

Il est visible dans la cellule lorsqu'elle ne se divise pas (interphase).

Il est limité par l'enveloppe nucléaire et contient :

- la chromatine qui est constituée d'ADN (support génétique de la cellule) ;
- le nucléole qui est constitué d'ARN qui associé à des protéines donnera naissance aux ribosomes.

Il a un diamètre variant de 10 à 20 μm (le plus gros des organites) et est entouré par une double membrane appelée membrane nucléaire.

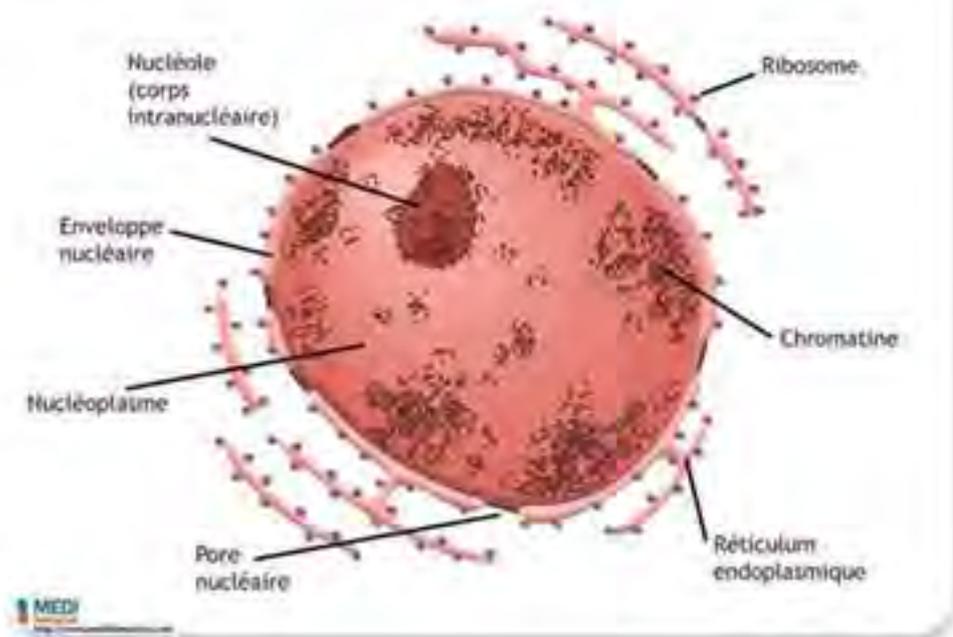
Cette membrane nucléaire contient des pores permettant les échanges nucléo-cytoplasmiques dans les 2 sens.

Le nucléoplasme est le liquide dans lequel baignent les éléments contenus dans le noyau.

Il a 2 fonctions principales :

- contrôler les réactions chimiques du cytoplasme ;
- stocker les informations nécessaires à la division cellulaire.

NOYAU



2. Information génétique, ADN, synthèse des protéines et cycle cellulaire.

3. Information génétique

3.1. ADN ou Acide Désoxyribonucléique

3.1.1. Définition/composition

Longue molécule contenant l'information génétique de la cellule et de l'organisme.

Chaque cellule d'une personne contient les mêmes molécules d'ADN sauf en cas de maladie.

Un gène est une portion d'ADN qui détermine la structure d'une seule protéine.

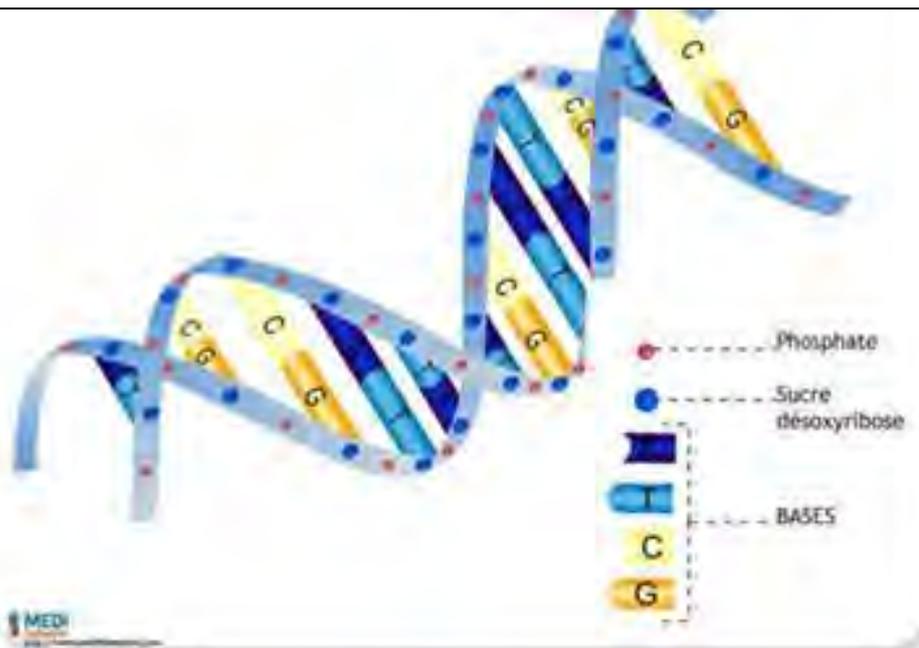
L'unité de base de l'ADN est le nucléotide qui est composé de 3 éléments :

- un radical phosphate ;
- un sucre, le désoxyribose ;
- une base : il existe 4 types de bases :
 - Adénine(A), et guanine(G) = bases puriques ;
 - Thymine (T) et cytosine (C) = bases pyrimidiques.

L'ADN est constitué de 2 chaînes polynucléotidiques (chaînes de nucléotides) formant une double hélice.

Les 2 chaînes sont liées par leurs nucléotides de la façon suivante :

- le "A" d'une chaîne se lie au "T" de l'autre et inversement ;
- le "G" d'une chaîne se lie au "C" de l'autre et inversement.



3.1.2. Fonction

L'ADN est le support de l'information génétique.

A chaque information génétique correspond un gène et à chaque gène une protéine.

La protéine est une succession d'acides aminés.

Certains gènes peuvent cependant être à l'origine de plusieurs protéines.

Le gène est donc une portion d'ADN qui détermine la structure d'une protéine.

La fabrication des protéines se déroule dans le cytoplasme au niveau des ribosomes, alors que l'information génétique pour toutes les protéines se situe dans le noyau sous forme d'ADN.

Comme l'ADN ne peut pas sortir du noyau pour réaliser la synthèse protéique, l'ARN ou Acide Ribonucléique intervient alors.

Les protéines synthétisées par les cellules se retrouvent sous différentes formes : enzymes, hormones...

C'est en se divisant que la cellule transmet son patrimoine génétique.

3.2. ARN ou Acide ribonucléique

3.2.1. Définition / composition

Il est synthétisé à partir de l'ADN et est l'intermédiaire nécessaire dans la fabrication des protéines.

L'unité de base est aussi le nucléotide MAIS, :

- le sucre est du ribose ;
- la base " T " est remplacée par de l'uracile « U » ;
- l'ARN ne possède qu'une seule chaîne de nucléotides.

3.2.2. Fonction

Il est synthétisé à partir de l'ADN : la transcription. Cette synthèse se déroule dans le noyau puis sort sous cette forme dans le cytoplasme pour être synthétisé en protéines.

3.3. De l'ADN à la protéine

2 étapes.

3.3.1. La transcription

La transcription permet la synthèse de l'ARN à partir d'un gène et a lieu dans le noyau.

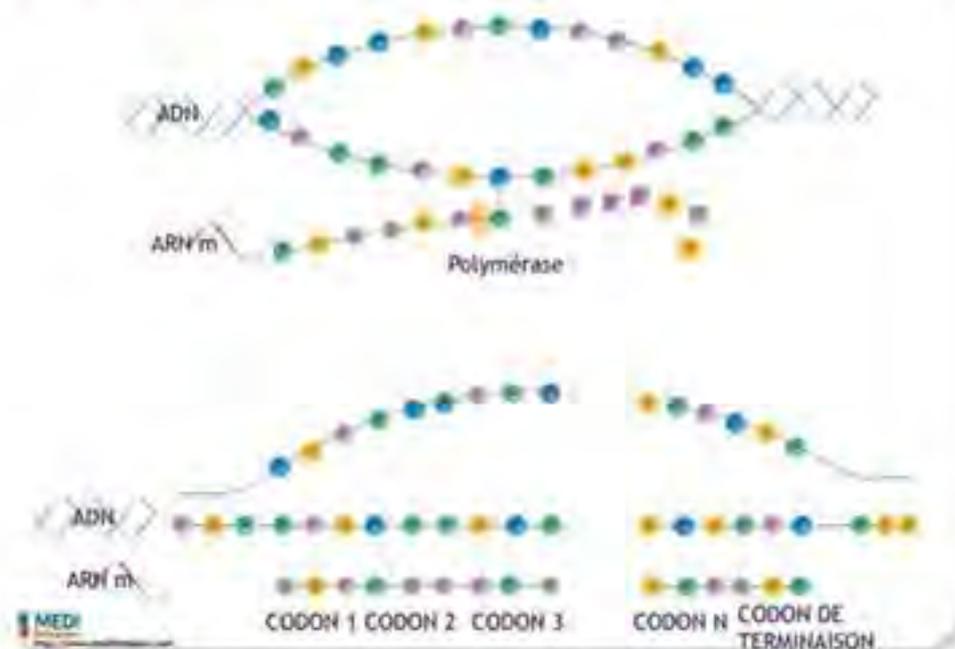
Les 2 brins d'ADN se rompent, un des 2 brins d'ADN sert alors de matrice pour synthétiser le brin d'ARN par complémentarité du brin d'ADN transcrit.

Les " G " vont être remplacés par des " C " et inversement, les " T " par des " A " et les " A " par des " U " car l'ARN ne comporte pas de " T ".

Elle se fait par l'intermédiaire de l'ARN polymérase qui est une enzyme.

La molécule ainsi synthétisée est appelée ARNm ou ARN messenger et passe alors dans le cytoplasme.

LA TRANSCRIPTION



3.3.2. La translation ou traduction

La translation ou traduction correspond à la traduction au niveau des ribosomes des codes de l'ARNm en séquences d'acides aminés pour la protéine et se situe dans le cytoplasme.

A chaque succession de 3 nucléotides correspond un acide aminé.

Ces 3 nucléotides forment un codon.

L'ensemble forme le code génétique qui correspond au code permettant à la cellule de transformer une séquence de nucléotides en une séquence d'acides aminés.

CODE GENETIQUE

1re base	2e base				3e base
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe Phe Phe Phe	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr Tyr Tyr	Cys Cys Cys Cys	C
C	Leu	Pro	His	Arg	A
	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His His His	Arg Arg Arg Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile Ile Ile Ile	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Asn Asn	Ser Ser Ser Ser	C
G	Val	Ala	Asp	Gly	A
	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Asp Asp	Gly Gly Gly Gly	G

MEDI

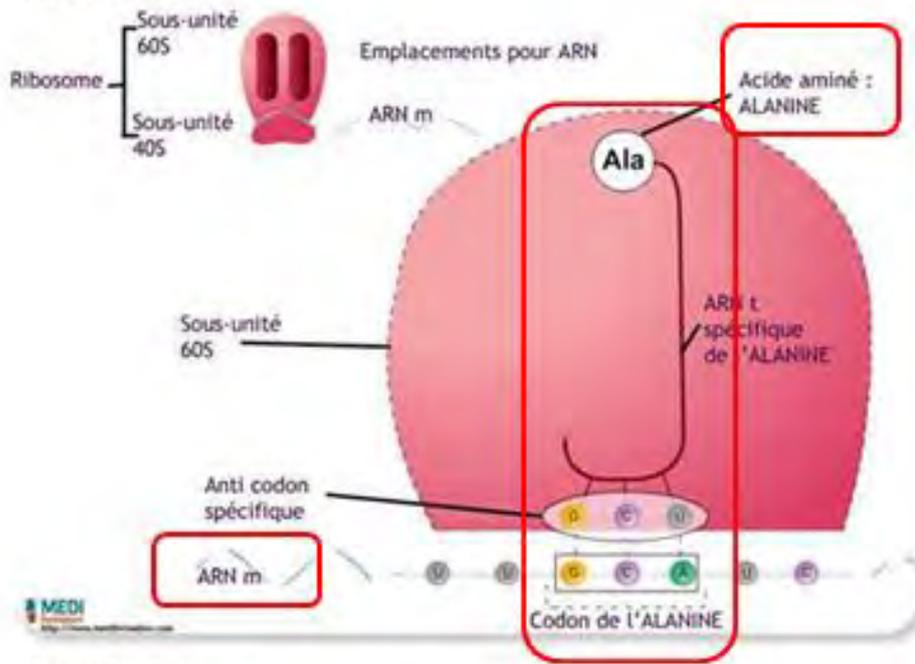
Sur le ribosome se fixe l'ARNt appelé ARN de transfert qui comporte une succession de 3 nucléotides complémentaires du codon (anticodon).

Le ribosome se déplace donc le long de l'ARNm de codon en codon et à chaque fois apporte l'acide aminé correspondant par le biais d'un ARNt.

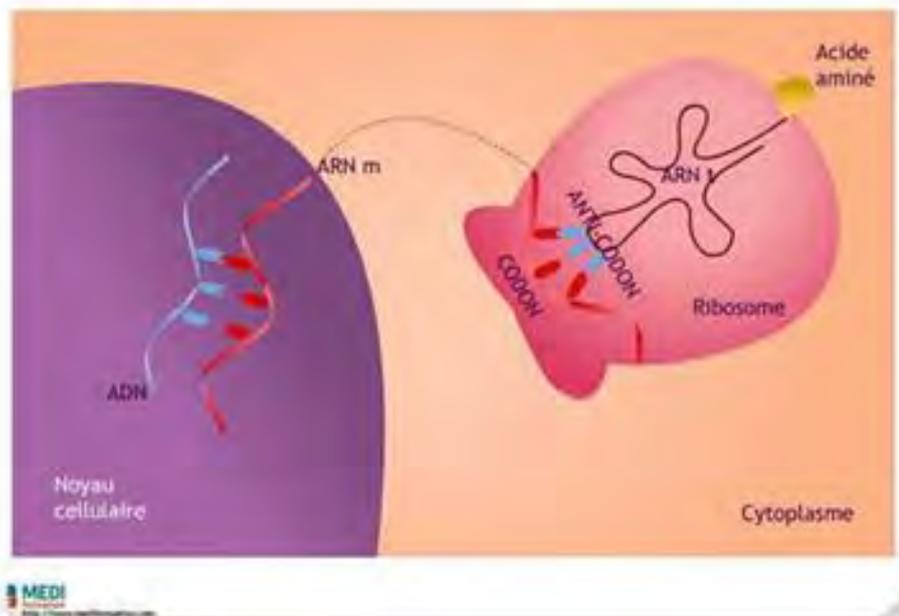
Cette opération se répète jusqu'à ce que la synthèse de la protéine soit terminée.

Le code original de l'ADN est alors retraduit.

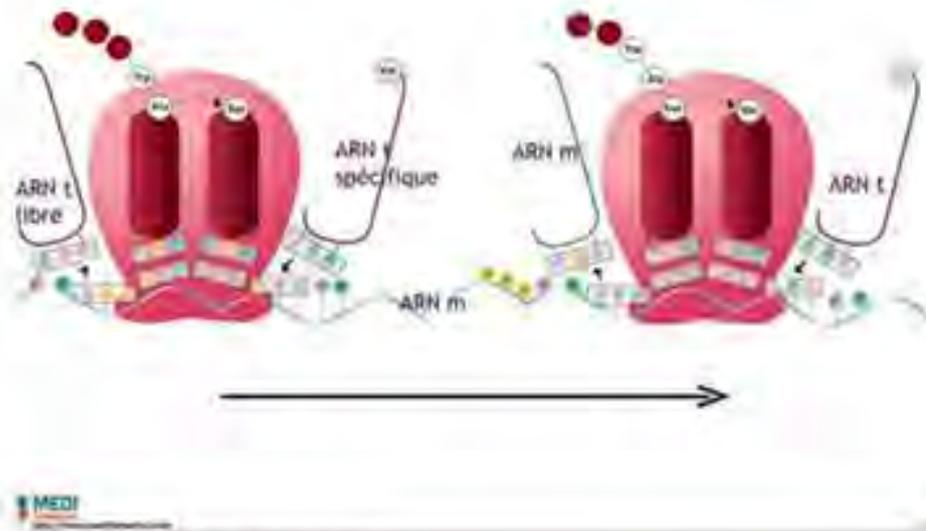
TRADUCTION



TRADUCTION 2



TRADUCTION 3



4. Le cycle cellulaire

Toutes les cellules, à l'exception des hématies, des cellules nerveuses et des fibres musculaires squelettiques, sont susceptibles de se diviser, c'est-à-dire de former par mitose deux cellules filles ayant les mêmes caractères morphologiques et physiologiques que la cellule mère.

La division cellulaire permet aux cellules de se reproduire et de se multiplier, car chaque jour des cellules meurent et chaque jour elles sont remplacées.

En se reproduisant elle transmet l'intégralité de son matériel cellulaire et notamment le matériel génétique (ADN).

C'est l'ensemble des modifications qu'une cellule subit entre sa formation, par division de la cellule mère, et le moment où cette cellule a fini de se diviser en deux cellules filles, grâce à la mitose au cours de laquelle les chromosomes se condensent et deviennent visibles en microscopie optique. Il comprend l'interphase et la mitose.

Lors de la mitose, il y a une étape qui consiste à reproduire à partir d'une molécule d'ADN une autre molécule d'ADN strictement identique, c'est la réplication.

La plus grande partie du cycle est occupée par l'interphase, période comprise entre la fin d'une division et le début de la suivante.

Le noyau est alors mécaniquement inactif, c'est-à-dire qu'il ne se divise pas.

4.1. La réplication de l'ADN

4.1.1. Principe

A partir d'une cellule contenant sa molécule d'ADN, on obtient 2 cellules identiques

contenant chacune la même molécule d'ADN.

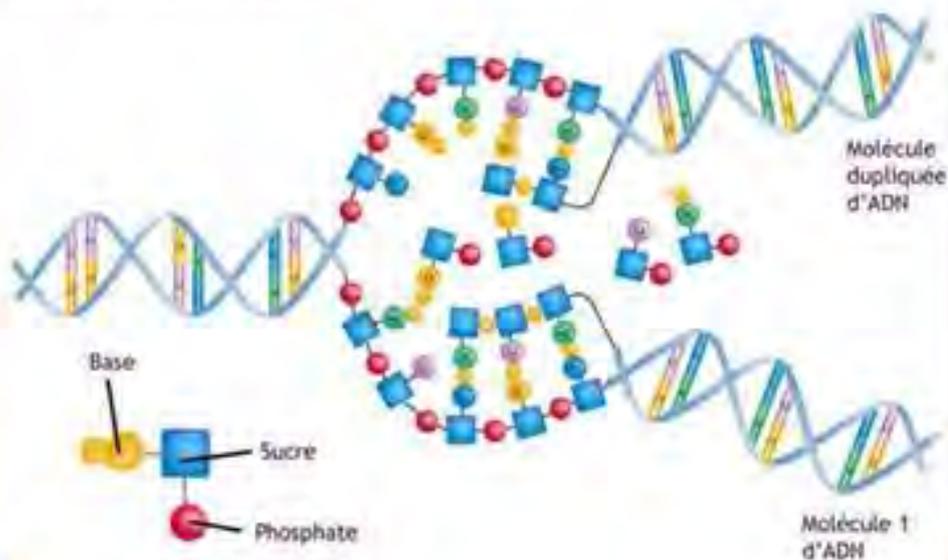
4.1.2. Mécanisme

Les 2 brins d'ADN se séparent grâce à l'ADN polymérase, qui est une enzyme.

Un brin d'ADN complémentaire va être synthétisé en regard de chaque brin d'ADN de la molécule mère en respectant l'appariement des bases.

On obtient donc au final 2 molécules filles.

REPLICATION DE L'ADN



4.2. La mitose

4.2.1. Principe

La mitose permet la réplication de l'ADN d'une part et d'autre part la fabrication de 2 cellules-filles à partir d'une cellule mère.

4.2.2. Les chromosomes

Dans le noyau, il existe la chromatine qui est composée de molécules d'ADN et de protéines.

Elle forme des filaments visibles appelés les chromatides.

Après chaque réplication, chaque molécule d'ADN forme 2 chromatides identiques reliés par le centromère.

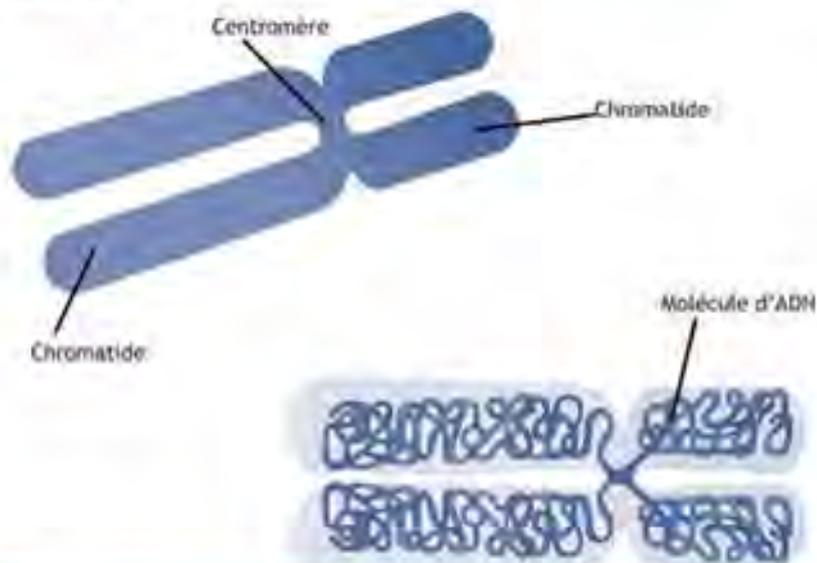
Lorsque la cellule se divise tous les chromatides se condensent formant une sorte de baguette appelée chromosome.

A l'exception des cellules reproductrices mâles et femelles, les cellules humaines comportent 46 chromosomes, c'est-à-dire 23 paires de chromosomes.

Un maternel + un paternel pour chaque paire de chromosome

En effet chaque paire réunit 2 chromosomes identiques.

CHROMOSOME



MEDI

4.2.3. Les étapes de la mitose

La phase de mitose est la phase pendant laquelle la cellule se divise, elle dure environ 1 heure. Elle n'est qu'une étape du cycle cellulaire.

Le cycle cellulaire passe par 4 phases successives.

Phase G1 : phase de préparation qui dure de quelques heures à quelques jours en fonction du type cellulaire. C'est l'intervalle de temps qui s'écoule entre la fin de la mitose et le début de la phase suivante. C'est pendant la phase G1 que la cellule contrôle sa taille et son environnement. Pendant cette phase, une cellule n'a pas encore commencé à répliquer son ADN et peut entrer dans l'état quiescent G0 qui peut durer de quelques jours à plusieurs années. Enfin, une cellule qui ne se divise plus reste en phase G1 jusqu'à sa mort.

Phase S : phase de synthèse où l'ADN est répliqué, qui dure 7 heures environ.

Phase G2 : elle prépare l'entrée en mitose et dure environ 3 heures. Pendant cette période, la cellule va vérifier que son ADN a été correctement répliqué (elle est donc provisoirement tétraploïde).

Phase M : phase de mitose pendant laquelle la cellule se divise, cela dure environ 1 heure.

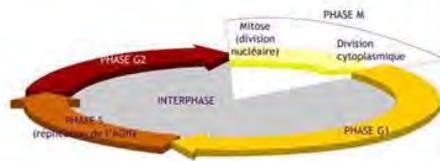
L'interphase :

Période entre la fin de la division et le début d'une autre division = phase G1, S et G2.

Les chromosomes ne sont pas individualisés.

Le matériel génétique est sous la forme de chromatine.

LA MITOSE



La réplication de l'ADN se déroule pendant 10 à 12 heures contrairement au processus de division cellulaire qui dure 1 heure environ.

La mitose se réalise selon 6 étapes distinctes.

1. La prophase

Condensation des filaments de chromatine et apparition des chromosomes dans le noyau.

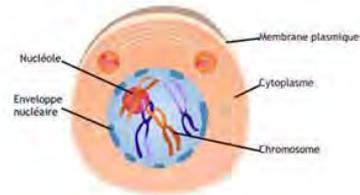
Réplication des centrioles en 2 paires de centrioles et répartition à chaque pôle du noyau.

Développement de microtubules en forme de fuseau, sortes de rails sur lesquels vont se déplacer les chromosomes.

La membrane nucléaire se désagrège.

LA PROPHASE

Les chromosomes ont un aspect condensé. L'enveloppe nucléaire n'est pas apparente.



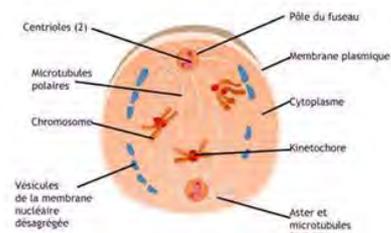
2. La prométaphase

Rupture de la membrane nucléaire en vésicules.

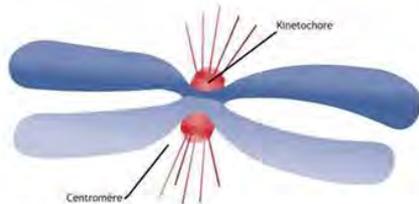
Les chromosomes sont très condensés se lient aux kinétochores (assemblage supramoléculaire de protéines au niveau des régions centromériques des chromosomes mitotiques).

Ils sont animés de mouvements désordonnés.

LA PROMETAPHASE



PROMETAPHASE 2



3. La métaphase

Des microtubules capturent les chromosomes au niveau du kinétochore.

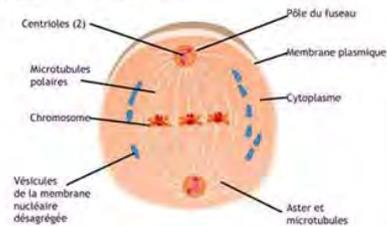
Lorsque la capture est réalisée des deux côtés, le jeu coordonné des microtubules place les chromosomes est à égale distance des pôles (à l'équateur), formant la plaque

équatoriale.

Tant que le dernier chromosome n'est pas en place, les autres chromosomes alignés attendent.

LA METAPHASE

Les chromosomes se déplacent et se regroupent vers la plaque métaphasique ou plan équatorial



4. L'anaphase

Séparation des 2 chromatides identiques du chromosome (issues de la réplication de l'ADN) par le centromère qui se clive et déplacement de ceux-ci vers les pôles opposés de la cellule (1 lot de 46 chromosomes avec 1 chromatide à chaque pôle)

Les chromosomes sont tous disposés à l'équateur de la cellule.

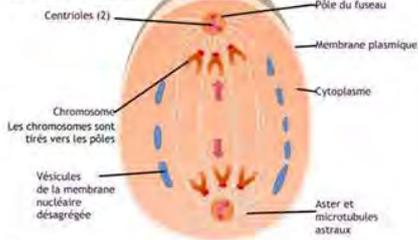
Les liens qui soudent les kinétochores sont détruits.

Les moteurs des kinétochores font monter les chromatides vers les pôles du fuseau.

Un diaphragme de fibrilles contractiles apparaît à la périphérie de l'équateur.

L'ANAPHASE

Eloignement des pôles (allongement du fuseau et de la cellule).
Raccourcissement des microtubules.
Séparation des chromatides soeurs



MEDI

5. La télophase

Formation d'une membrane nucléaire, le fuseau s'estompe ainsi que les chromosomes autour de chaque lot chromosomique.

Création d'une cloison entre les 2 cellules filles.

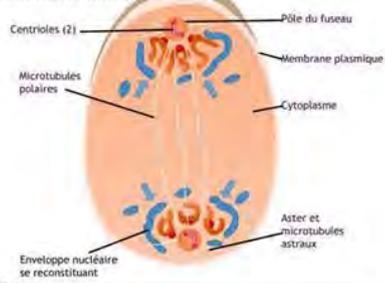
Tous les chromosomes fils sont aux pôles.

Les microtubules kinétochoriens ont disparu.

La membrane nucléaire se reconstitue. Création d'une cloison entre les 2 cellules filles.

LA TELOPHASE

Les chromosomes fils sont aux pôles.
L'enveloppe nucléaire se reconstitue.



MEDI

6. La cytotolérèse

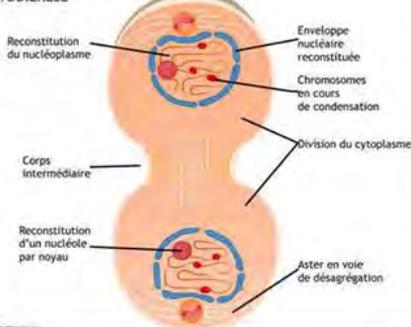
La mitose est terminée et la cellule entreprend son processus de clivage.

La plus visible des modifications est l'invagination progressive de la membrane plasmique, autour du centre de la cellule et dans le plan équatorial.

Un anneau contractile s'est formé et c'est lui qui est responsable de cette déformation.

La sillon de division ainsi créé se creuse de plus en plus, jusqu'à la séparation complète des deux cellules filles.

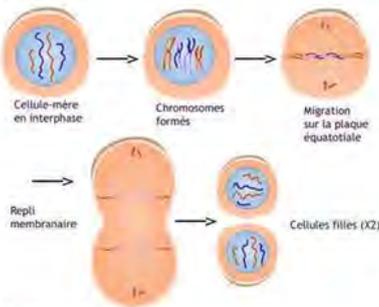
LA CYTODIERESE



MEDI

Les étapes de la mitose :

ETAPES DE LA MITOSE



MEDI

5. La mort cellulaire

2 types.

5.1. Apoptose ou mort cellulaire programmée

Mort cellulaire naturelle ou physiologique.

C'est un processus transformant les cellules avant qu'elles soient éliminées de l'organisme dans laisser de cicatrice.

Cet équilibre entre cellules qui meurent et celles qui se divisent permet la survie de l'être humain.

5.2. Nécrose

Mort cellulaire survenant lorsque la cellule est confrontée à des situations non physiologiques extrêmes, par exemples des brûlures ou infection.

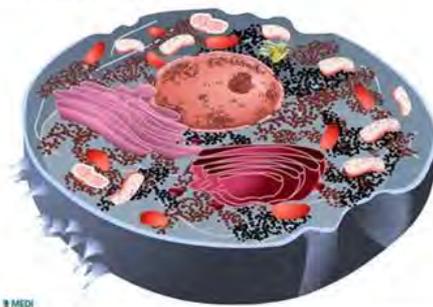
Elle entraîne la formation d'une cicatrice.

6. Les communications intercellulaires

6.1. Généralités

Ce sont l'ensemble des interactions existant entre les cellules ainsi qu'entre les cellules et le milieu extra cellulaire.

COMMUNICATION INTERCELLULAIRE

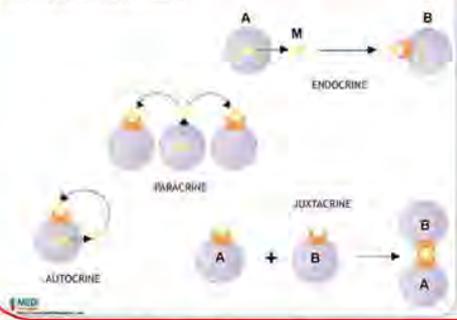


MEDI

Il existe 2 types d'interaction :

- celle utilisant un messageur :
 - autocrine : le messageur agit sur les cellules qui l'ont libéré ;
 - paracrine : le messageur agit sur les cellules voisines de celles qui l'ont libéré ;
 - endocrine : le messageur libéré par une cellule agit à distance sur une autre cellule après avoir été véhiculé par le sang
- celle se faisant directement par contact :
 - juxtacrine : interaction comporte un contact entre 2 cellules et s'accompagne d'adhésion intercellulaire

INTERACTIONS CELLULAIRES



6.2. La transmission de l'information par l'intermédiaire d'un messageur

Les cellules par le biais de l'ADN synthétisent des enzymes, des médiateurs, des hormones, des récepteurs... qui vont permettre l'émission et la réception des messages.

L'énergie est fournie sous forme ATP (Adénoine Triphosphate) par les mitochondries.

6.2.1. Les étapes de la transmission d'une information entre 2 cellules

1. Synthèse et libération d'un messageur, médiateur, hormone ou cytokine par la cellule A.

2. Interaction entre le messageur libéré par la cellule A et le récepteur de la cellule B ; les récepteurs peuvent être membranaires (absence de pénétration du médiateur dans la cellule) ou intranucléaires (pénétration du médiateur dans la cellule).
3. Transmission à la cellule A du signal capté par le récepteur souvent accompagnée de réactions enzymatiques.
4. Transformation du signal reçu par le récepteur en une ou plusieurs actions ou effets : contraction ou relâchement d'une fibre musculaire, ouverture ou fermeture d'un canal.

6.2.2. Les molécules informatives (messageurs)

Une molécule libérée par une cellule A ou fixée à sa surface est informative lorsqu'elle interagit spécifiquement avec une structure appelée récepteur d'une cellule B pour y initier des réactions conduisant à des effets spécifiques.

Les messageurs sont de nature chimique diverse : dérivés d'acides aminés (noradrénaline, angiotensine...), des dérivés d'acides gras (prostaglandines...) ou des dérivés de cholestérol (cortisol, stéroïdes...).

Leur classification repose sur la distance qui sépare leur site de libération de leur site d'action.

On retrouve alors :

- Les hormones : véhiculées par le sang depuis la glande qui les libère jusqu'à l'organe où elles exercent leurs effets (exemple : la corticotrophine est libérée par l'hypophyse et stimule la glande surrénale) ;
- Les médiateurs : libérés à l'extrémité d'un nerf transmettent une information à une structure qui peut être un nerf ou un muscle (exemple la catécholamine, l'acétylcholine) ;
- Les cytokines : elles peuvent agir sur la même population de cellules que celles qui les fabriquent ou sur une population différente (mode paracrine), elles peuvent agir sur les cellules qui les synthétisent (mode autocrine), elles peuvent agir à distance, transportées par le flux sanguin sur d'autres tissus comme la moelle osseuse, les os, le foie, le système nerveux central (mode endocrine) ;
- Les molécules d'adhésion qui agissent en établissant des liens passifs ou impliquent des réactions par mise en jeu de signalisation intracellulaire.

6.2.3. Les récepteurs

Un récepteur est une structure moléculaire de nature polypeptidique interagissant avec un messageur, hormone, médiateur, cytokine ou à un contact intercellulaire spécifique.

Cette interaction crée alors une modification du récepteur induisant par exemple l'ouverture d'un canal lié au récepteur.

Les récepteurs sont situés soit au niveau de la membrane plasmique soit à l'intérieur de la cellule, dans le noyau notamment.

Une même cellule comporte généralement plusieurs types de récepteurs.

6.2.3.1. Les récepteurs membranaires

Un récepteur membranaire comporte une partie extracellulaire où se trouve le site de

reconnaissance de la molécule informative, une partie transmembranaire et une partie intracellulaire.

L'activation du récepteur membranaire ne nécessite pas la pénétration de la molécule informative dans la cellule.

Cette activation va induire des modifications qui vont soit être localisées à la membrane, soit s'étendre au cytoplasme ou bien atteindre le noyau.

Dans ce dernier cas, les réactions enzymatiques intracellulaires se poursuivant dans le noyau vont aboutir à la transcription de l'ADN en ARN.

L'ensemble des réactions entre activation du récepteur membranaire et effet cytoplasmique ou nucléaire est appelé transduction du signal.

Il existe 3 types de récepteurs membranaires :

- Les récepteurs canaux : ils comportent un canal faisant communiquer le cytoplasme avec le milieu extracellulaire. La molécule informative module l'ouverture du canal et régule l'entrée dans la cellule soit des cations Na^+ ou Ca^{2+} ou d'anions Cl^- . La réponse est instantanée et de courte durée ;
- les récepteurs liés aux protéines G : Leur activité nécessite la présence de GDP (guanosine di phosphate, qui phosphorylé donne le GTP guanosine triphosphate). Les protéines G entrent en contact avec le récepteur et transmettent le signal à des enzymes, (adényl cyclase, phospholipase C...);
- les récepteurs-enzymes : le récepteur possède sa propre activité enzymatique. La fixation de la molécule informative sur le récepteur active le site enzymatique du récepteur. Le récepteur de l'insuline est un récepteur qui possède une activité "kinase". Une "kinase" est une protéine enzymatique qui a la fonction d'ajouter un phosphate. Cette action s'appelle une "phosphorylation".

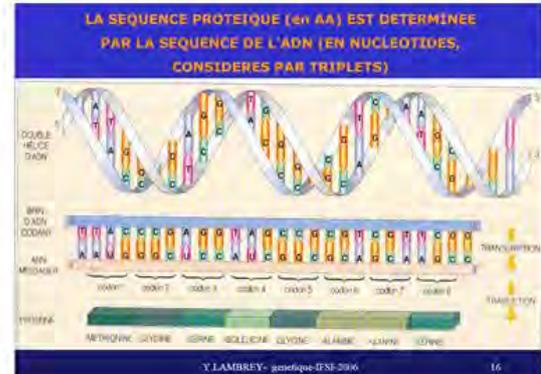
6.2.3.2. Les récepteurs intracellulaires

Le messageur lipophile traverse la membrane plasmique et interagit :

- soit avec le récepteur présent dans le cytoplasme et c'est le complexe messageur récepteur qui pénètre dans le noyau et se lie à l'ADN ;
- soit le messageur est à effet direct (hormones stéroïdes, cortisone...) et se lie après pénétration dans la cellule à une protéine intracellulaire qu'il modifie pour qu'elle puisse interagir au niveau du noyau avec l'ADN.

7. Bibliographie

- Anatomie physiologie biologique à l'usage des professionnels de santé ; Collection "Diplômes et études infirmiers" dirigée par J.F d'Ivernois ; Arne Schaffter, Sabine Schmidt ; Edition Maloine
- Anatomie physiologie pour les soins infirmiers (Perlemuter), 4ème édition, Masson
- Manuel d'Anatomie et de Physiologie éditions Lamarre S.H. Nguyen 1994



3. Processus tumoraux et oncogénèse.

Processus tumoraux

/ Le cancer en France :

Chaque jour :

- 700 nvx cas
- 400 décès
- 800 000 personnes atteintes par le cancer en vie

Sur 60 millions de Fr : 27 millions développeront un cancer.

1975 : 171 000 cas

1995 : 240 000 cas

(Augmentation et vieillissement de la population, élévation de l'incidence)

- Hommes : prostate, poumon, colon-rectum
- Femmes : sein, colon rectum, utérus
- 142 000 décès/an
- Hommes : 1^{ère} cause de décès : 32%
- Femmes : 2^{èmes} cause : 23% (1^{ères} : maladies cardiovasculaires : 36%)

1^{ère} cause : poumon (20 000 cas/an)

2^{ème} cause : colon-rectum (7 750 cas/an)

Fréquence relative des cancers chez la femme (88-92):

- Sein : 21%
- Col utérin : 18%
- Estomac : 7%
- Peau 7%
- Ect...

Fréquence relative des cancers chez l'homme (88-92) :

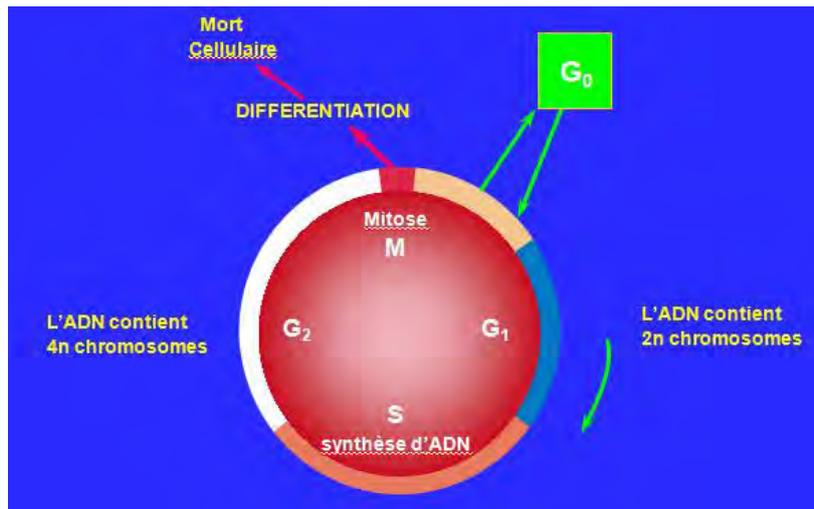
- Trachée, bronches, poumons : 15%
- Œsophage : 10%
- Peau : 6%
- Prostate : 10% estomac : 10%
- Etc...

II/ Définitions :

« Cancer » : est un terme **G** désignant toute maladie pour lesquelles certaines cellules du corps humain se divisent d'une manière incontrôlée (prolifération anarchique d'un clone cellulaire).

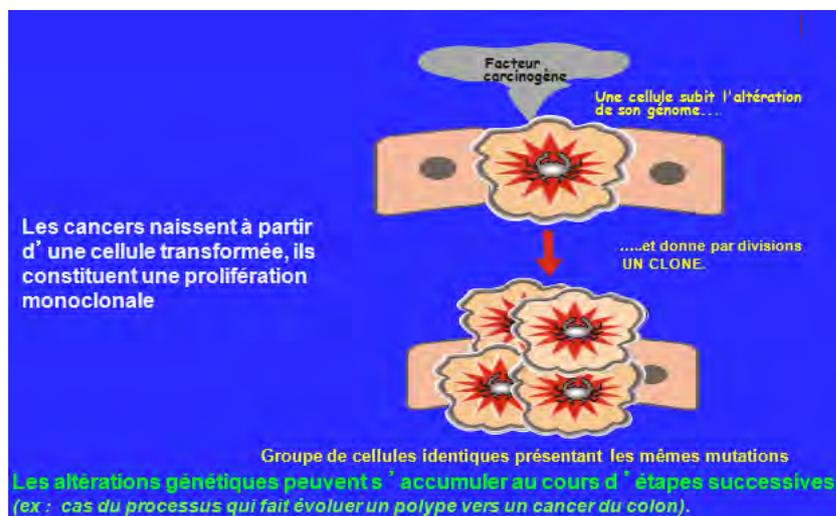
Les nouvelles cellules résultantes peuvent :

- Former une tumeur maligne (oncogénèse tumorigénèse)
- Ou se propager à travers le corps (métastase)



III/ Origine des cancers = ONCOGENESE :

- Les cancers naissent à partir d'une **cellule transformée**, ils constituent une prolifération monoclonale.
- Une cellule subit l'altération de son génome et donne par division un clone.
- **Les altérations génétiques peuvent s'accumuler au cours d'étapes successives.**



Processus biologiques complexes d'origine génétique aboutissant à la multiplication incontrôlée d'un clone cellulaire par une accumulation d'altérations génétiques qui engendrent :

- Activité mitotique augmentée
- Réduction des mécanismes d'apoptose

Aujourd'hui : connaissance plus précise de ces mécanismes à l'échelon moléculaire permettant la mise au point de mdts ciblés.

A/ Gènes associés aux pathologies cancéreuses

- Oncogènes
- Les gènes suppresseurs de tumeurs et
- Les gènes de réparation de l'ADN

1-Les oncogènes

- Appelés également proto-oncogènes ou c-onc
- Sont les régulateurs positifs de la prolifération cellulaire (= gène activant la division cellulaire)
- Ils deviennent hyperactifs et leur modification est dominante car il suffit qu'une des deux copies du gène soit modifiée
- On a identifié actuellement plus de 100 oncogènes
- Les plus connus sont les gènes Ha-ras, myc, ou abl

2-Gènes suppresseurs de tumeurs

- Ce sont des régulateurs négatifs de la prolifération cellulaire (les freins)
- Les deux copies de ces gènes sont inactivées dans les cancers

3-Gènes des systèmes de réparation

- La troisième catégorie correspond aux gènes des multiples systèmes de réparation qui sont capables de détecter et de réparer les lésions de l'ADN qui ont modifié les oncogènes ou les gènes suppresseurs de tumeur.

Ce système est très efficace mais :

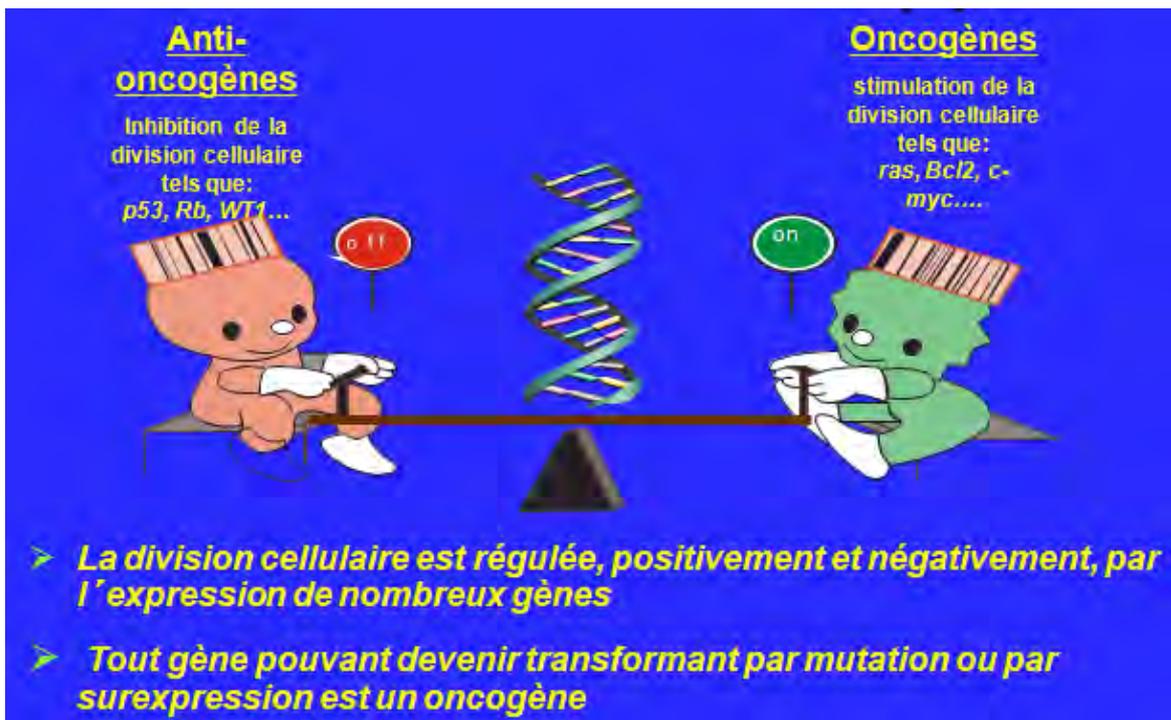
Nous mutons environ 10 milliards de fois dans notre existence = 35.000 fois par jour = 1 fois toutes les 2.5 secondes...

B/ Mécanismes de l'oncogénèse

1-Contrôle génétique de la division cellulaire

Le cancer est dû à des altérations génétiques qui perturbent l'équilibre entre stimulation et inhibition de la prolifération cellulaire, qui sont régulées par le bon fonctionnement des :

ONCOGENES + GENES SUPPRESSEURS DE TUMEURS + GENES CONTROLLANT LA REPARATION



- Lorsque les mécanismes de réparation de l'ADN sont débordés, ils envoient un signal de suicide (APOPTOSE) de la cellule

2-Etapes de l'oncogénèse

- **Plus les cellules « transformées » se divisent plus elles accumulent les mutations susceptibles de les faire parvenir en état de cellules dont la division, et les caractéristiques sont incontrôlables.**
- **Ex :**
Indépendance vis-à-vis des ordres des autres cellules (ordre d'apoptose par exemple)
+
Mutation entraînant une division perpétuelle
+
Mutation d'une protéine importante dans la réparation des mutations

A partir de ce moment, les cellules vont se multiplier anarchiquement et les mutations délétères vont s'accumuler au sein de ces cellules.

3-Comparaison cellules normales et cellules cancéreuses

Cellules normales	Cellules cancéreuses
Mitoses peu nombreuses. Cellule normale. L'expression des proto oncogènes est rare. La sécrétion de facteurs cellulaires est rare et coordonnée. Les gènes suppresseurs de tumeurs sont effectifs.	Mitoses fréquentes. Cellules hétérogènes anormales, noyau, vaisseau sanguin. Perte de l'inhibition de contact. Augmentation de la sécrétion des facteurs de croissance. Augmentation de l'expression des oncogènes. Perte des gènes suppresseurs de tumeurs.

4-Mécanismes de diffusion des cellules tumorales :

- Une fois les mécanismes de régulation de divisions et de réparation de l'ADN perturbé, les cellules vont acquérir ces caractéristiques au fil du temps de manière semi-hasardeuses :
 - o Perte de l'adhésion entre les cellules, de l'adhérence à la membrane basale et à la matrice du tissu interstitiel = dissémination des cellules = métastases
 - o Voies lymphatique: vers les ganglions sentinelles et régionaux
 - o Voies sanguine : poumon cerveau foie os (fonction des cancers)

Certaines métastases sont déjà présentes au diagnostic initial de cancer même si elles ne deviennent cliniquement détectables que plusieurs années après le traitement de la tumeur primitive.

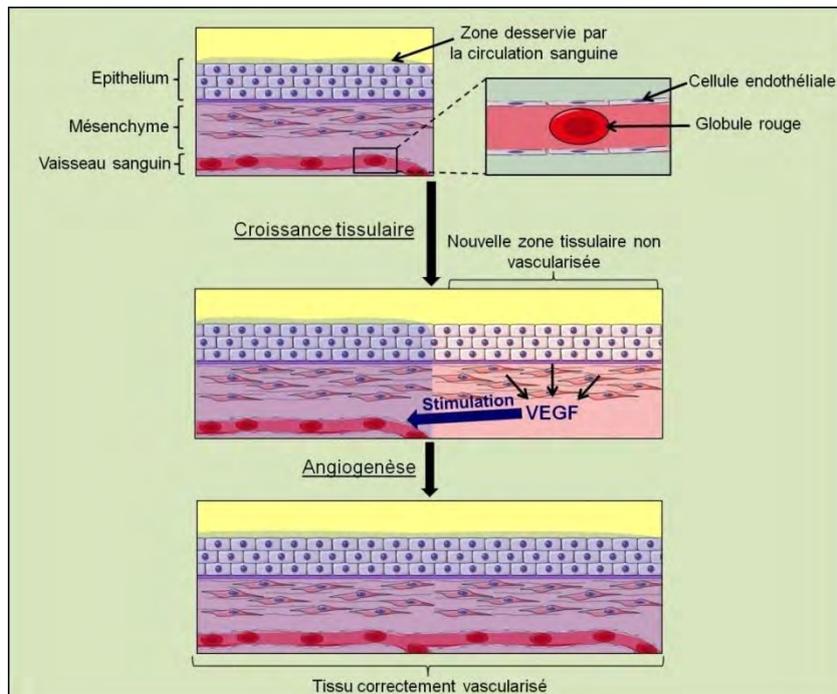
5-Mécanisme de la néo-angiogénèse tumorale

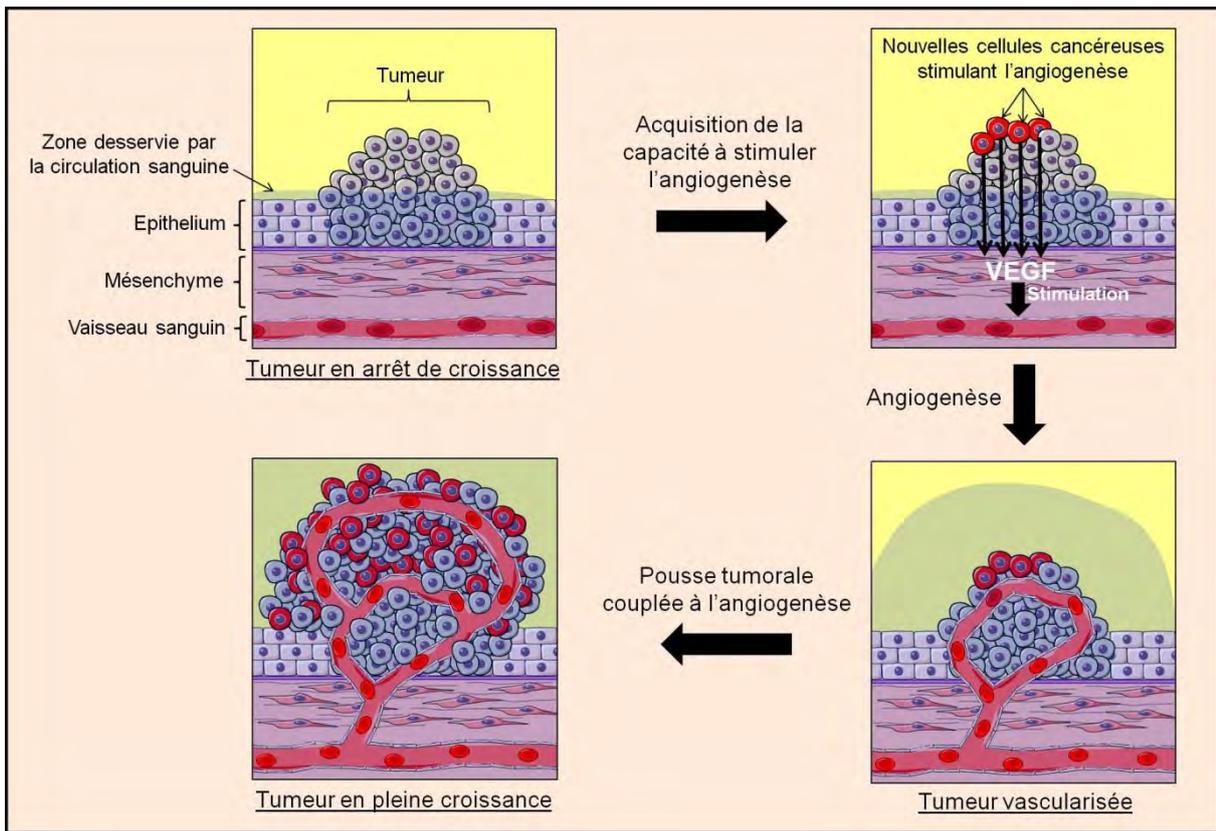
Angiogénèse : (angio = vaisseaux, genèse = création) C'est le processus qui contrôle la création des vaisseaux sanguins afin d'irriguer les cellules.

Capacité de la tumeur à stimuler la genèse de nouveaux vaisseaux sanguins nourriciers par la sécrétion de facteurs de croissance des cellules endothéliales vasculaires (VEGF).

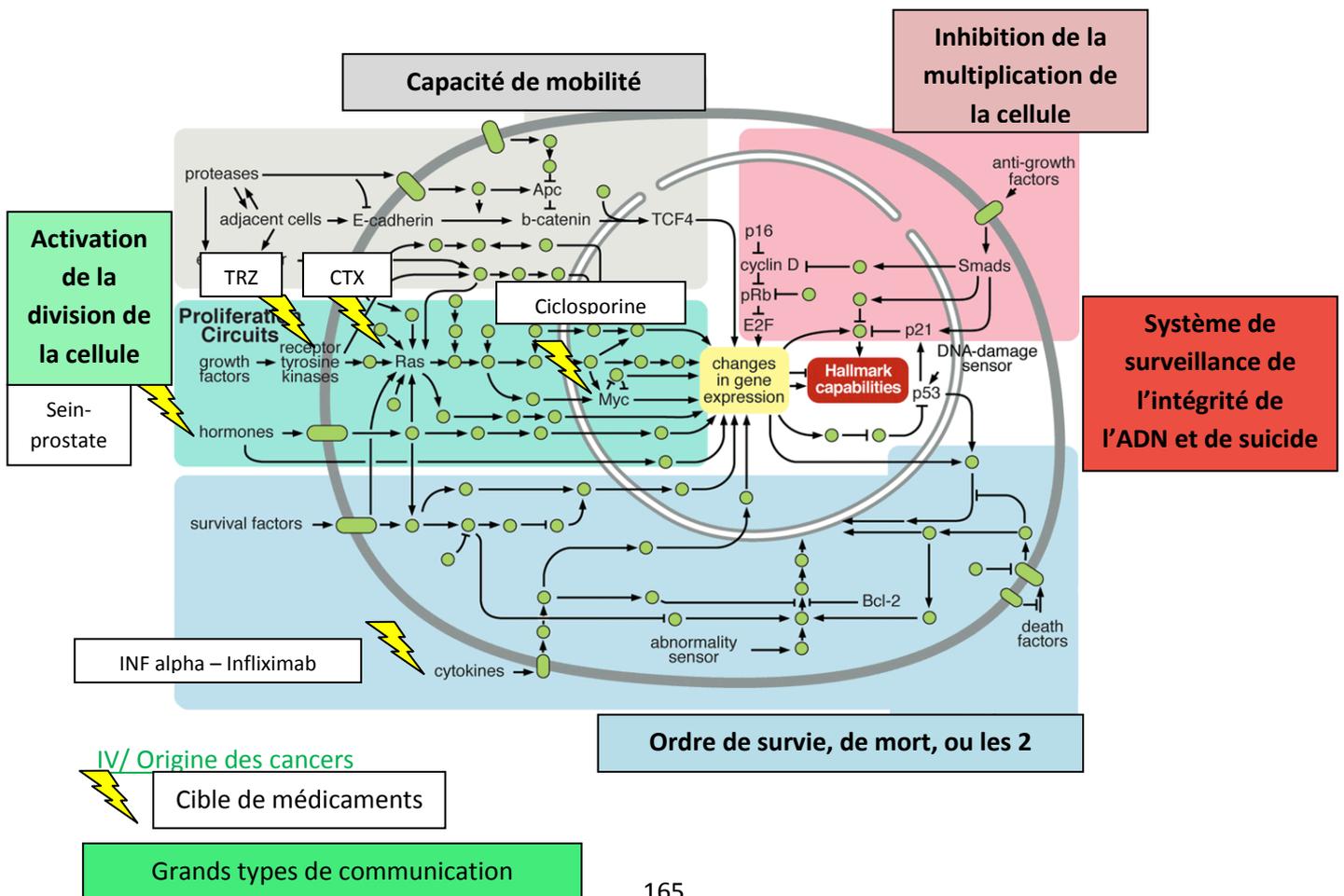
Sorte d'équivalent de l'EPO pour les vaisseaux sanguins, synthétisé par les cellules cancéreuses pour s'accaparer plus de nutriments, pour croître plus vite.

Normalement, le VEGF est sécrété par les cellules qui ne sont pas assez irriguées, afin de le l'être correctement.





6- Représentation simplifiée du système de régulation en 2013 :



IV/ Origine des cancers

Cible de médicaments

Grands types de communication

A/ Anomalies génétiques : avant la naissance

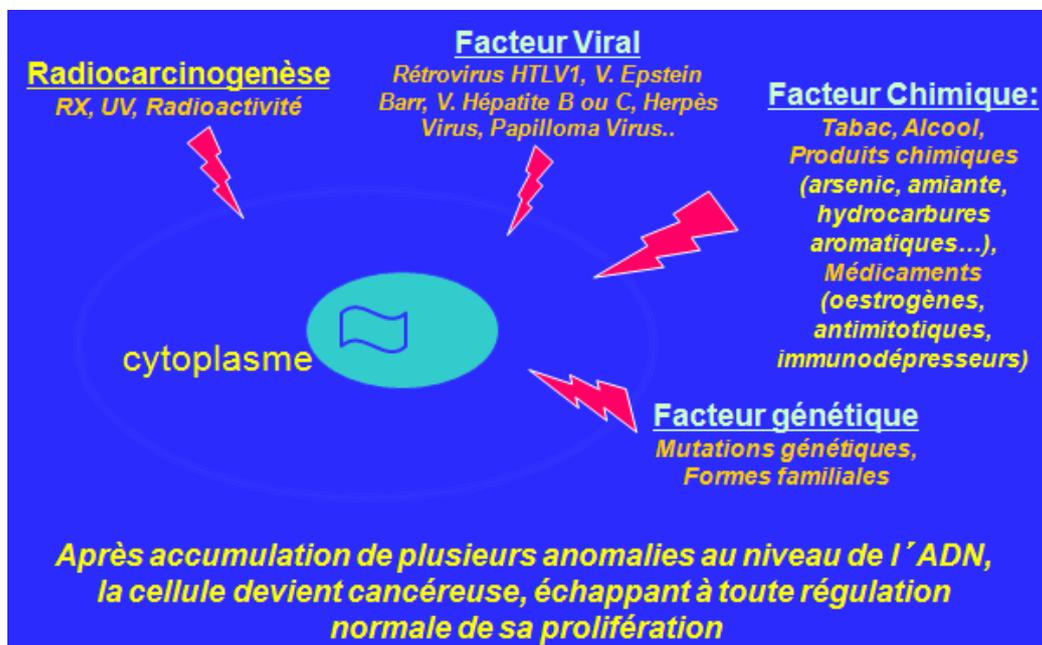
- **prédisposition familiale** => consultation d'oncogénétique, gènes BRAC1 et 2 (sein-ovaire)

B/ Anomalies congénitales : après la naissance

- polypose rectocolique
- trisomie 21
- déficits immunitaires
- Maladie de Crohn
- Age

C/ Agents extérieurs :

- **Irradiation** : cancers de la thyroïde, de la peau, des os, leucémies
- **Chimiques** : substances cancérigènes contenues dans le **tabac**, alimentation, **amiante**
- **Infectieux (virus)** : HV1, HV2, HVKS, EBV, HTLV, **Hépatites B et C, HPV**
- **Immunodépression** : iatrogène (**greffe**), virale (VIH au **stade SIDA**)



V/ Les grands types de cancers

- **Les carcinome** : ou épithéliomas cancer d'un épithélium, c-à-d une surface composé uniquement de cellules (FOIE MELANOME)
- **Les Adénocarcinomes** : provient d'une glande (POUMON SEIN PANCREAS ...)

- **Les sarcomes** : cancers proliférant dans des tissus « de support » comme les os ou les muscles
- **Les cancers hématopoïétiques** : cancers des cellules sanguines (situé dans le sang pour les leucémies et myélome et dans les ganglions lymphatiques pour les lymphomes).

VI/ Classification des tumeurs malignes

1-Classification TNM :

Voici un exemple de la classification du [cancer du rein](#) est détaillée comme suit selon la nomenclature TNM

- « Tx » : non déterminée non évaluable
- « T0 » : pas de tumeur primitive
- « T1 » : limitée au rein et 7 cm envahissement de la sous-muqueuse
 - « T1a » : < 4 cm
 - « T1b » : > 4 et < 7 cm
- « T2 » : limitée au rein et > 7 cm
- « T3 »
 - « T3a » : envahissement de la graisse péri-rénale et/ou de la surrénale
 - « T3b » : envahissement de la veine rénale et/ou de la veine cave inférieure sous-diaphragmatique
 - « T3c » : envahissement de la veine cave inférieure sus-diaphragmatique
- « T4 » : franchissement du fascia de Gerota
- **N** (adénopathies régionales)
 - « Nx » : non déterminé
 - « N0 » : pas de métastase ganglionnaire
 - « N1 » : métastase au niveau d'un ganglion unique
 - « N2 » : métastases au niveau de plusieurs ganglions
- **M** (métastases à distance)
 - « M0 » : pas de métastase
 - « M1 » : métastase(s) à distance

2-Classification OMS de l'état général :

0 - Activité normale sans restriction

1 - Restreint pour des activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger

2 - Ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps

3 - Capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son

temps au lit ou dans une chaise.

4 - Complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise

VII/ Traitement du cancer :

1-Dépistage :

2-Chirurgie :

3-Radiothérapie et Curiethérapie :

4-Chimiothérapie :

5-Suivi :

La prise en charge des patients est dite protocolaire (pas de traitement au hasard), et elle est ensuite adaptée à l'état clinique du patient et à l'avancée de la maladie.

4. Les médicaments cytotoxiques

Médicaments cytotoxiques :

A/ Action en amont de l'ADN = empêcher les cellules de parvenir à synthétiser de l'ADN.

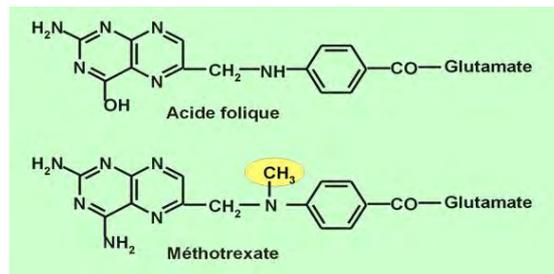
-Les Anti-Foliliniques :

L'acide folique, aussi nommé VITAMINE B9 (comme dans le tardyféron®), est indispensable à la division des cellules, en particulier les cellules de la moëlle osseuse.

Cette vitamine est transformée dans la cellule par diverses enzymes, et permet de «fabriquer» la base nucléotidique T à partir de la base U.

En « désactivant » ces enzymes, la base T devient indisponible et l'ADN ne duplique plus.

Le chef de file est le méthotrexate qui inhibe une enzyme de part sa proximité structurale avec la vitamine.



METHOTREXATE :

Leucémies – Lymphomes et
maladies auto-immunes

Hépatotoxique en per os

Néphrotoxique

Hématotoxique

Tératogène (GEU)

Antidote : ACIDE FOLINIQUE

ALIMTA® (pémétréxed) :

Bronches NPC - Mésothéliome

Hématotoxique

TOMUDEX® : raltitrexed

Colorectal M+

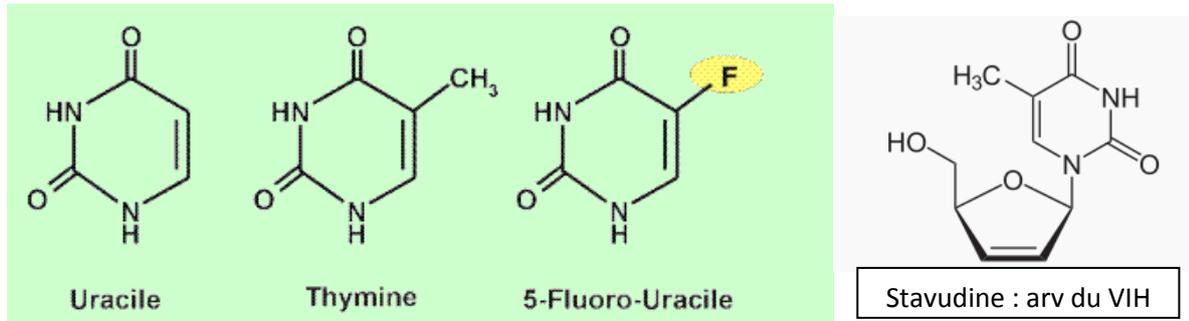
Hématotoxique

-Les Antagonistes nucléotidiques :

Il s'agit de molécules qui ressemblent chimiquement en tous points aux nucléotides A/T/C/G/U

Ces molécules vont bloquer les enzymes de synthèse (ADN ou ARN polymérase)

Ce mécanisme est le même que les anti-rétroviraux qui eux bloquent les enzymes virales de synthèse de l'ADN, et non les enzymes humaines.



5FU : 5 Fluoro-uracile

Digestifs-colorectal-sein-ovaires...

Mucites

Syndrome mains pieds

Spasme coronaire

Synergie d'action : ACIDE FOLINIQUE

Existe une pro-drogue peros :

Capécitabine : XELODA®

GEMZAR® : Gemcitabine

Bronches NPC – pancréas – vessie

Mucites

Hématotoxique ++

ARACYTINE® : cytarabine

IMUREL® : 6MTP : 6

mercaptapurine

Maladies auto-immunes – LAL de l'enfant

Pancréatites Aiguës

B/ Action directe sur l'ADN

1/ Agents alkylants

Première famille d'anticancéreux découvert, par hasard, à la suite de constatations de l'effet leucopéniant du GAZ MOUTARDE sur les ouvriers des usines d'armements de la WW1.

Les agents alkylants sont des molécules hautement réactives qui vont se fixer de manière aléatoire sur l'ADN et vont « brouiller » le code génétique en modifiant la structure même de l'ADN.

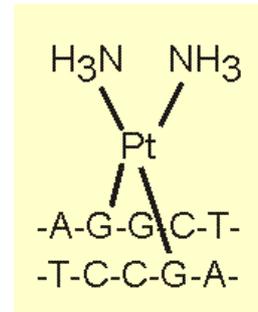
A un certain point les agents alkylants sont capables de fragmenter l'ADN

Il s'agit d'une classe très vaste divisible en 3 sous classes :

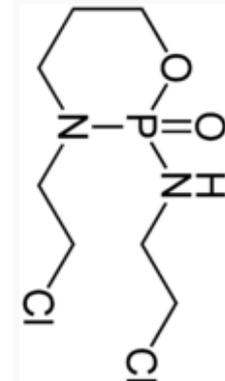
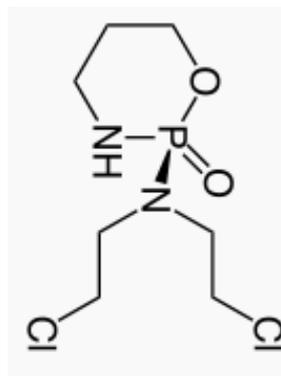
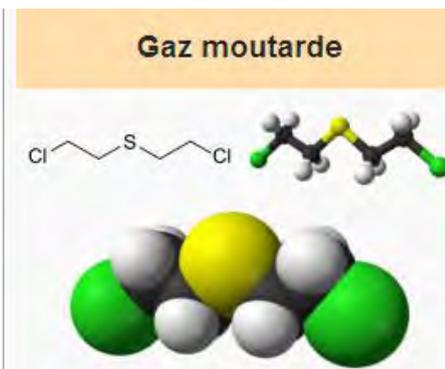
1/ les moutardes azotées

2/ les sels de platines

3/ les autres



1.1/ les moutardes azotées



Cyclophosphamide : ENDOXAN®

Sein-ovaire-hémato

Hématotoxiques

Nausées

Alopécie

Cystites hémorragique (forte dose > 1G par cure)

Antidote : Uromitexan (MESNA®) pour les cystites hémorragiques

Ifosfamide

Ovaires-Sarcomes-testicules

Hématotoxiques

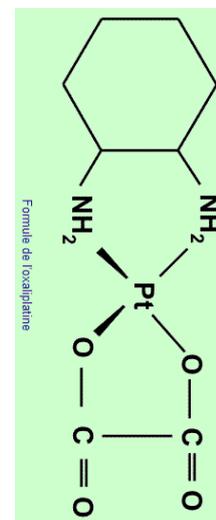
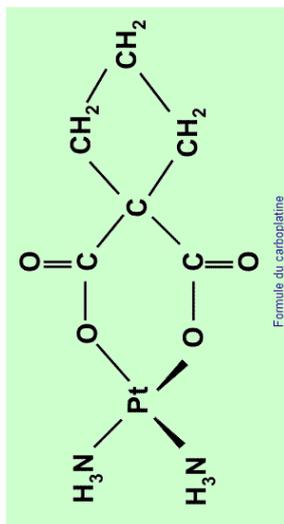
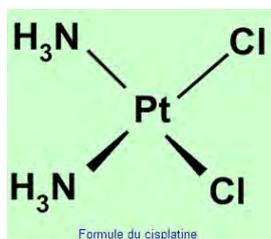
Nausées

Alopécie

Cystites hémorragique toute dose

Antidote : Uromitexan (MESNA®) pour les cystites hémorragiques

1.2/ les sels de platines



Cisplatine

ORL - bronches - testicules -
utérus-oesophage

Néphrotoxique définitive+++

Nausées +++

Neuropatites +

Tox auditives définitives+

Un des cyto le plus difficile à
supporter → switch fréquent
avec le carboplatine

Carboplatine

Switch CisPt + ovaire

Hématotoxique +++

La posologie est particulière

L'élimination de ce médicament
est corrélée à un paramètre
sanguin (la créatinine)

La dose à préparer en mg est
calculée en fonction de la
créatinine et de la cible de dose
du protocole (=AUC)

Oxaliplatine

Digestif-colorectal

Neuropatites aiguës +++

Neuropatites chroniques
définitives +++

1.3/ les autres (non exhaustif) :

Busulfan

Carmustine – Lomustine

Dacarbazine

Procarbazine

Témozolomide

2/Inhibiteur de topo-isomérase

Les topo-isomérases sont les enzymes qui permettent d'ouvrir la double hélice de l'ADN pour permettre aux polymérase de le dupliquer en ADN (adn polymérase) ou transcrire (arn polymérase)

Irinotécan : CAMPTO®

colorectal

Diarrhées fulgurantes contrôlée
par atropine

Topotécan : HYCAMTIN®

Poumon PC

Etoposide : VESPEIDE®

Hémato – poumon - testicules

Hématotoxique +++

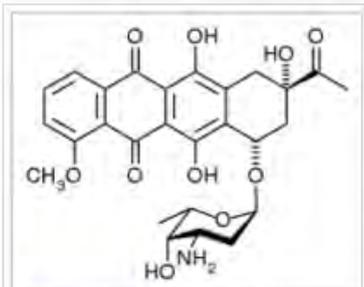
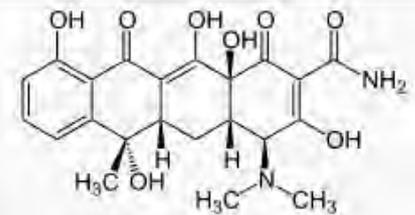
3/Les Antibiotiques

Ces médicaments s'intercalent dans la double hélice de l'ADN et l'empêche de fonctionner correctement (écriture de l'ARN, ouverture pour duplication...)

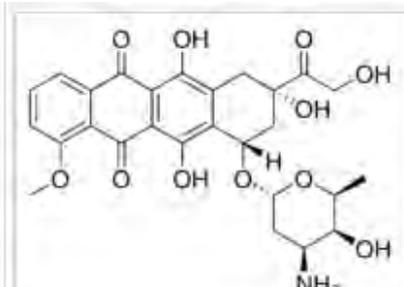
3.1/Les antracyclines

Famille chimique dérivées des tétracyclines (DOXY-MINOCYCLINE®)

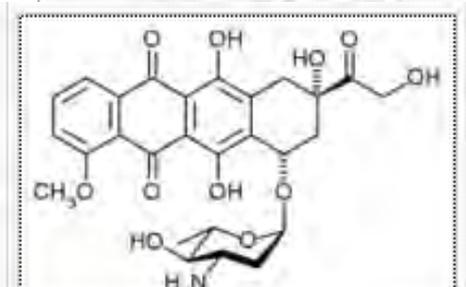
Tétracycline



Daunorubicin, the prototypical anthracycline



Doxorubicin



Epirubicin

Dauno-Doxo-Epi-rubicine

Hémato – sein – ovaires – poumons – vessie - sarcomes...

Hématotoxiques

Nausées

Alopécie

Toxicités cardiaques imposant un suivi de la fonction Ventriculaire Gauche (FEVg)

VESICANT

3.2/Autres intercalants :

Il s'agit aussi de dérivés de classes antibiotiques

Bléomycine : dérivés des glycopeptides (VANCO)

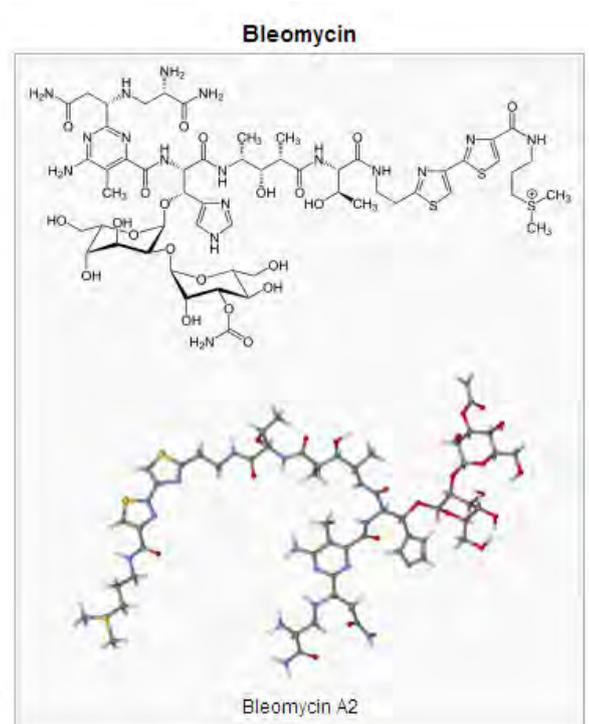
Hémato - testicules

Tox pulmonaire immédiate (régréssive)

Tox pulmonaire définitive par fibrose pulmonaire

à partir d'une dose cumulée de 300mg/m²

Dactinomycin : COSMEGEN®



C/ Actions en aval de l'ADN :

Les poisons du fuseau :

Les poisons du fuseau sont des cytotoxiques qui agissent en empêchant le fuseau de division (élément du cytosquelette) de répartir les chromosomes dans les cellules filles.

1/ les alcaloïdes de la pervenche :

VINCRIStINE – VIDESINE - VINOReLBINE

Hémato – testicules – ovaires – sein – sarcomes ...

Neurotoxiques +++++

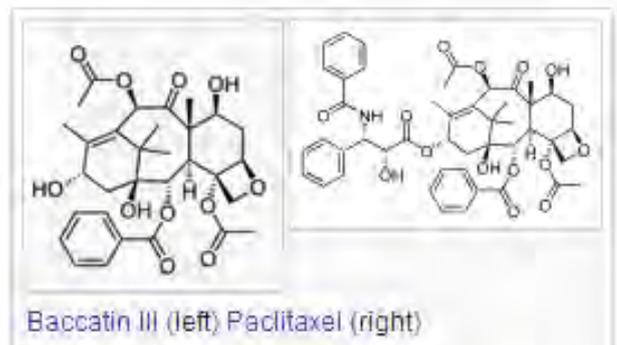
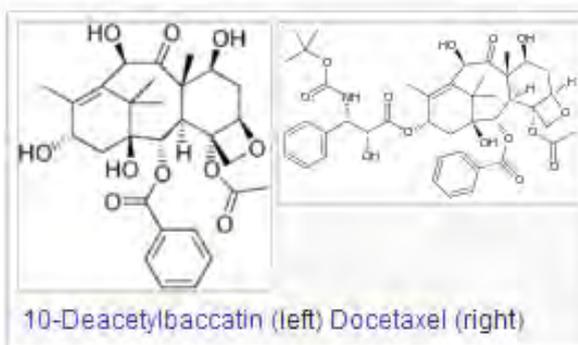
Constipation par iléus paralytique

Dose plafonnée à 2 mg par cycle pour la vincristine

VESICANT



2/ les taxanes (dérivé de l'if : TAXUS BACCATA):



Docetacel : TAXOTERE®

Ovaires – sein – poumon - ORL

Tox inguérale – alopeciant

Neuropathie

Souvent relayé par du paclitaxel pour management des EI

Paclitaxel : TAXOL®

Relai du docétaxel - Ovaires – sein – poumon - ORL

Hématotoxique

Moins de neuropathie et de tox inguérale que le TXT

D/ Divers : L-Asparaginase :

La L-asparaginase est une enzyme qui permet de créer de l'acide aspartique à partir de l'asparagine. Les cellules leucémiques sont friandes de cet acide. En empêchant sa production on ralentit le cycle de division.

Utilisé dans les LEUCEMIES AIGUES

Déficit en protéine de la coagulation par arrêt de synthèse protéique

E/ Principales toxicités

1/ Toxicité hématologique

Les cellules sanguines sont produites dans la moelle osseuse

Ces cellules ont un taux de renouvellement élevé et sont particulièrement sensibles à l'action des cytotoxiques.

Globules rouges :

Les cytotoxiques entraînent régulièrement (dose dépendant) des anémies, le traitement est constitué par une supplémentation vitaminique (ex vit b9 = acide folique), par facteur de croissance (ex : les EPO) et en cas d'urgence par des transfusions.

Globules blancs :

Les globules blancs sont aussi affectés et il s'en suit une baisse de la capacité à résister aux infections.

Les Polynucléaires Neutrophiles (=PNN) qui constituent la première ligne de défense de l'organisme, sont particulièrement affectés. Si leur nombre diminue trop, alors le patient est susceptible de déclarer une agranulocytose qui se manifeste par une puissante fièvre puis d'une infection généralisée. La prise en charge est l'administration d'antibiotiques à large spectre puis éventuellement des antifongiques, ainsi que des facteurs de croissance des Pnn (=G-CSF, ...grastim)

La survenue de ces agranulocytoses, peut être prévenue par l'administration de G-CSF après les cures de chimiothérapies.

Plaquettes :

Les plaquettes sont aussi sensibles aux cytotoxiques, toutefois les capacités de récupérations de la lignée plaquettaire sont importantes.

Seul la gemcitabine et le carboplatine affectent cliniquement le taux de plaquette de manière significative. Les traitements, transfusions de CP sont peu utiles, et le facteur de croissance plaquettaire n'est pas indiqué. Dans ce cas, des réductions de doses sont obligatoires, ou un espace des cures peut être requis.

2/ Mucites, Stomatites, infections buccales :

Ces cellules épithéliales ont un taux de renouvellement élevé et sont particulièrement sensibles à l'action des cytotoxiques.

Les cytotoxiques entraînent une forte inflammation buccale (=mucite) pouvant engendrer une surinfection

La prévention est une bonne hygiène buccodentaire.

Le traitement de la mucite consiste à prévenir l'infection par des bains de bouches antifongiques et d'associer des traitements antalgiques (froid ou anesthésiques locaux)

La mucite est une complication à ne pas sous estimer car elle entraîne des difficultés à s'alimenter, et peut à terme aggraver la maladie.

3/ Nausées et vomissements

Peut entraîner des ulcérations ou hémorragies digestives, des troubles métaboliques avec déshydratation, dénutrition.

o Nausées et vomissements aigus : survenant au cours des 24 premières heures de l'administration d'antinéoplasiques.

o Nausées et vomissements retardés : survenant plus de 24h après la fin et jusqu'à une semaine après la fin de la chimiothérapie

o Nausées et vomissements anticipés :

Apparaissant avant administration de la chimiothérapie (reflexe de Pavlov)

Facteurs de risque :

☒ Lies au patient:

- Age : sujet jeune > sujet age
- Sexe : femme > homme
- Antécédents de vomissements pendant la grossesse/mal des transports
- Consommation d'alcool : non conso > conso
- Etat général
- Anxiété
- Antécédents de chimiothérapie avec nausées ou vomissements

• Lies au traitement:

- type de cytostatique :

CISPLATINE DACARBAZINE +++

ANTHRACYCLINES – ALKYLANTS - autres PLATINES ++

-Dose

-Durée de traitement

-Association de cytotoxiques.

Prévention :

Anxiété :

BZD possible avant la cure type alprazolam

Anti H1 possible avant la cure type hydroxyzine

Nausées :

Anciennement utilisation de neuroleptiques, peuvent encore être utilisés.

Actuellement, CORTICOIDES +/- SETRONS +/- APREPITANT en fonction du protocole et du patient

5. Tableau issu des données du logiciel CYTOPRATIC®.

Code du produit	Produit	Quantité	CM H	Prix unit (€)	Moyenne TTC (€) / Unité	H, GHS	DCI	CLASSE THERAPEUTIQUE	CIBLE	RECONSTITUTION	Stabilité Pelégar	Abi lumiere (produit et recharges)	température (produit et recharges)	SOLVANT	Stabilité Préparation	Température préparation
19663	VECTIBIX 100 mg 5 mL Solution à diluer pour perfusion	185	3	411,00	55.609,28	OUI	PANITUMUMAB	Anticorps monoclonal	As-EGF		30U	OUI	4°C	NaCl 0,9%	14J	4°C
19380	VECTIBIX 500 mg 100 mL Solution pour perfusion	15	2	897,00	102.436,42	OUI	CELASTROL	Anticorps monoclonal	As-EGFR		30U	OUI	4°C	NaCl 0,9%	14J	4°C
11335	HERCEPTIN 500 mg Poudre pour solution à diluer pour perfusion	13	0	574,00	7.330,90	OUI	TRASTUZUMAB	Anticorps monoclonal	As-HER2	EPII	2U	OUI	4°C	NaCl 0,9%	1U	4°C
5834	MABHERA 500 mg 50 mL Solution à diluer pour perfusion	491	3	1.393,00	884.607,21	OUI	TRILUMAUMAB	Anticorps monoclonal	As-Lymphocytes CD20+		30U	OUI	4°C	NaCl 0,9%+GS%	180J	4°C
10034	AVASTIN 400 mg 16 mL Solution à diluer pour perfusion	243	5	1.091,00	269.235,74	OUI	BEVACIZUMAB	Anticorps monoclonal	As-VEGF		30U	OUI	4°C	NaCl 0,9%+GS%	2U	4°C
9724	METHOTREXATE 50 mg 2 mL Solution injectable	3	1	2,31	30,28		METHOTREXATE	Antifolique	acide folique			OUI	4°C	NaCl 0,9%+GS%	7J	4°C
10494	ALMTA 500 mg Poudre pour solution à diluer pour perfusion	250	5	1.165,00	298.691,12	OUI	PFENITREXED	Antifolique	acide folique		7J	OUI	4°C	NaCl 0,9%+GS%	1U	4°C
24223	ARACYTINE 1000 mg Poudre pour solution pour perfusion	55	1	10,31	597,03		CYTABINE	Antimétabolite	enzyme synthase adn			OUI	4°C	NaCl 0,9%+GS%	3J	4°C
20747	DEPOCYTE 50 mg 5 mL Suspension injectable	3	0	1612,00	4.837,64	OUI	CYTABINE	Antimétabolite	enzyme synthase adn		30U	OUI	4°C	NaCl 0,9%+GS%	4 HEURES	4°C
12854	FLUOROURACILE 5 g 100 mL Solution à diluer pour perfusion	354	7	4,91	1483,26		FLUOROURACILE	Antimétabolite	enzyme synthase adn		35U	OUI	4°C	NaCl 0,9%+GS%	28J	4°C
21201	GEMTABINE 1000 mg 26,3 mL Solution à diluer pour perfusion	175	3	21,50	3.763,23		CAPECITABINE	Antimétabolite	enzyme synthase adn		3U	OUI	4°C	NaCl 0,9%	3J	4°C
15761	VINDAZA 1000 mg Poudre pour suspension injectable	1078	21	327,24	352.999,96	OUI	AGMATINE	Antimétabolite	enzyme synthase adn		8 HEURES	OUI	4°C	NaCl 0,9%	2U	4°C
21215	VELBE 10 mg Poudre pour solution injectable	207	4	273,56	57.893,58	OUI	BENIDAMINE	Antimétabolite	enzyme synthase adn		1U	OUI	4°C	NaCl 0,9%+GS%	7J	4°C
24032	DACARBAZINE 200 mg 19,7 mL Poudre pour solution injectable	179	3	9,70	1736,30		DACARBAZINE	Alkylant	ADN (ADP)		1U	OUI	4°C	NaCl 0,9%+GS%	3 HEURES	4°C
284	BETICENE 10 mg 10 mL Poudre et solvant pour solution pour perfusion	44	1	4,90	1795,60		DACARBAZINE	Alkylant	ADN (ADP)		1U	OUI	4°C	NaCl 0,9%+GS%	3 HEURES	4°C
23904	CARBOPLATINE 600 mg 80 mL Solution à diluer pour perfusion	192	4	32,67	6.272,64		CARBOPLATINE	Alkylant	ADN (ADP)		1U	OUI	4°C	NaCl 0,9%	14J	4°C
1802	DISPLATINE 50 mg 20 mL Solution à diluer pour perfusion	143	3	4,39	627,77		DISPLATINE	Alkylant	ADN (ADP)		7J	OUI	4°C	NaCl 0,9%	14J	4°C
10330	IRINOTECAN 100 mg 10 mL Solution à diluer pour perfusion	194	4	2,39	172,30		IRINOTECAN	Alkylant	ADN (ADP)		30U	OUI	4°C	NaCl 0,9%+GS%	14J	4°C
20330	IRINOTECAN 100 mg 10 mL Solution à diluer pour perfusion	50	1	54,36	1.937,88		IRINOTECAN	Alkylant	ADN (ADP)		30U	OUI	4°C	NaCl 0,9%+GS%	7J	4°C
19739	TOPOTECANE 4 mg 10 mL Solution à diluer pour perfusion	31	4	34,30	1.597,88		TOPOTECAN	Inhibiteur topoisomerase	enzyme synthase adn		30U	OUI	4°C	NaCl 0,9%+GS%	7J	4°C
18488	ETOPOSIDE 200 mg 10 mL Solution à diluer pour perfusion	42	3	3,98	565,16		ETOPOSIDE	Inhibiteur topoisomerase	enzyme synthase adn		30U	OUI	4°C	NaCl 0,9%+GS%	7J	4°C
147	BLEOMYCINE 15 mg Poudre pour solution injectable	61	1	25,00	1.555,57		BLEOMYCINE	Antibiotiques cytotoxiques	ADN (mercellant)		30U	OUI	4°C	NaCl 0,9%	1U	20°C
6818	DOXORUBICINE 5 mg Poudre pour solution injectable	31	1	8,03	248,33		DOXORUBICINE	Antibiotiques cytotoxiques	ADN (mercellant)		30U	OUI	4°C	GS%	8U	4°C
4680	DOXORUBICINE 50 mg 25 mL Solution injectable	190	4	7,40	1406,00		DOXORUBICINE	Antibiotiques cytotoxiques	ADN (mercellant)		30U	OUI	4°C	GS%	28J	4°C
23912	DOCEFAXEL 080 mg 4 mL Solution à diluer pour perfusion	35	1	22,62	791,67		DOCEFAXEL	Cytosquelette	Cytosquelette		2U	OUI	4°C	NaCl 0,9%+GS%	4J	4°C
19357	PACLITAXEL 300 mg 50 mL Solution à diluer pour perfusion	59	1	26,36	1.554,65		PACLITAXEL	Poison du fuseau	Cytosquelette		2U	OUI	4°C	NaCl 0,9%+GS%	4J	4°C
1037	VELBE 10 mg Poudre pour solution injectable	56	1	12,83	706,56		VINCBLASTINE	Poison du fuseau	Cytosquelette		30U	OUI	4°C	NaCl 0,9%+GS%	7J	4°C
21419	VINDRELIN 50 mg 5 mL Solution injectable	15	0	20,42	308,30		VINDRELIN	Poison du fuseau	Cytosquelette		30U	OUI	4°C	NaCl 0,9%+GS%	7J	4°C
749	ONCOVIN 1 mg 1 mL Solution injectable	208	4	3,57	614,22		VINCRIStINE	Poison du fuseau	Cytosquelette		30U	OUI	4°C	NaCl 0,9%+GS%	7J	4°C
2138	VINCRIStINE 2 mg 2 mL Solution injectable	31	1	2,81	10,60		VINCRIStINE	Poison du fuseau	Cytosquelette		???	OUI	4°C	NaCl 0,9%+GS%	7J	4°C
20669	ELDINE 1 mg Poudre pour solution injectable	14	0	26,31	368,62		VINDRELIN	Poison du fuseau	Cytosquelette		2U	OUI	4°C	NaCl 0,9%+GS%	7J	4°C
703	MAVELLINE 50 mg 5 mL Solution injectable	152	3	19,90	3.026,32		VINDRELIN	Poison du fuseau	Cytosquelette		30U	OUI	4°C	NaCl 0,9%+GS%	7J	4°C
21471	SOLIRIS 300mg 30mL Solution à diluer pour perfusion	79	2	4.350,00	343.690,00	OUI	ECULIZUMAB	Anticorps monoclonal	Inhibiteur du complément			OUI	4°C	NaCl 0,9%	7J	4°C
1125	VELCADE 3,5 mg Poudre pour solution injectable	317	6	1.067,00	344.339,05	OUI	BORTEZOMIB	Inhibiteur protéasome	proteasome		7J	OUI	4°C	NaCl 0,9%	7J	4°C
24584	ERIVASE 1000 UI Poudre pour solution injectable	33	1	719,00	11422,08	OUI	ASPARAGINASE	Enzyme	asparagine		2U	OUI	4°C	NaCl 0,9%	7J	4°C
4171	KIPROLASE 1000 UI Poudre pour solution injectable	16	1	86,95	2.867,37	OUI	ASPARAGINASE	Enzyme	asparagine		2U	OUI	4°C	NaCl 0,9%+GS%	8 HEURES	4°C

6. Essais cliniques, et protocoles de recherche :

Essai clinique

Un **essai clinique** (ou étude clinique) est une étude scientifique réalisée en thérapeutique médicale humaine pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'une méthode diagnostique ou d'un traitement. L'objectif d'un essai n'est pas d'apporter un bénéfice thérapeutique au volontaire¹. Le Comité international des rédacteurs de revue médicales² en donne la définition suivante : « Tout projet de recherche qui affecte de façon prospective des sujets humains à des groupes d'intervention et de comparaison afin d'étudier la relation de cause à effet entre un acte médical et l'évolution d'un état de santé ».

Ces études sont souvent effectuées après des études expérimentales non-cliniques (sur des modèles animaux ou cellulaires) pour confirmer leur pertinence et leur sécurité. Elles nécessitent aussi l'accord des autorités de santé ou d'éthique du pays où elles ont lieu.

En fonction du type d'étude et du stade du développement du médicament, les investigateurs enrôlent des volontaires sains ou des patients. Les études peuvent être avec un faible nombre de participants (par exemple études pilotes). À l'extrême inverse elles peuvent être multicentriques et inclure des milliers de patients.

La fiabilité de ces études repose sur une méthode scientifique rigoureuse et éprouvée afin de limiter tout biais, toute erreur de collecte des données ou d'interprétation des résultats. Les Bonnes Pratiques Cliniques sont une norme internationale relative à la bioéthique s'appliquant aux essais cliniques réalisés sur des sujets humains.

Les résultats sont publiés dans des revues médicales et présentés lors de congrès. Dans le cas des médicaments, ils servent à établir le dossier permettant d'en valider l'utilisation auprès d'instances nationales ou internationales.

NB : il ne ressort que le médicament, mais cela est valable pour les techniques opératoires, imageries, radiothérapies ...

Exemples de modèles d'études

- Voir si un médicament est utile pour traiter une maladie donnée.
- Voir si la sécurité et l'efficacité d'une dose différente d'un médicament est plus adaptée.
- Voir si un médicament qui est déjà sur le marché peut également aider à traiter une autre maladie (pour lequel il n'avait pas été conçu, au début de son développement).
- Comparer des traitements pour voir lequel est le mieux à même de traiter une maladie donnée.
- Étudier la sécurité et l'efficacité d'un nouveau dispositif médical, par rapport à un traitement de référence.

- Évaluer un nouveau test de diagnostic par comparaison avec une méthode de référence.

Éthique

Des critères d'éthique sont indispensables dans tout essai clinique¹³. Les volontaires participants aux études cliniques doivent être informés et donner leur consentement éclairé à l'inclusion dans l'essai. Ils doivent être avertis des risques éventuels de façon exhaustive¹⁴.

En France, l'avis d'un comité de protection des personnes est obligatoire. Ce comité rendra son avis en vérifiant l'intérêt scientifique et médical de l'étude, son rapport risque éventuel/bénéfice attendu, la conformité aux bonnes pratiques de la méthode, notamment en ce qui concerne le promoteur et l'investigateur principal de l'étude et la présence d'une assurance permettant d'indemniser les participants à l'étude en cas de dommages.

Les liens financiers entre les investigateurs et les promoteurs de l'étude, quand ils existent, doivent être annoncés. Les conflits d'intérêt doivent être évités¹⁵.

Étude randomisée

La répartition entre le groupe-contrôle et le groupe recevant l'intervention doit être fait de manière aléatoire. On parle alors d'*étude hasardisée* ou *randomisée*, toute autre méthode induisant des biais de sélection¹⁶.

En aveugle

Il est préférable, lorsque cela est possible, que le sujet ignore à quel groupe il est assigné et s'il reçoit, par exemple, une molécule active ou un placebo. On parle alors d'un *simple aveugle*. Lorsque l'expérimentateur ignore également à quel groupe est assigné le sujet, on parle d'étude « en double aveugle ». Le respect de ces critères permet d'éviter des biais d'interprétation en fonction de « l'intime conviction » des protagonistes. Ce n'est qu'à la fin de l'étude, lorsque l'ensemble des observations est complété, que les compositions des groupes sont révélées afin d'analyser les résultats du traitement statistique.

Lorsque le patient et l'expérimentateur connaissent tous deux l'appartenance au groupe, on parle d'*étude ouverte*.

Étude en intention de traiter

Tous les participants à l'étude restent étudiés dans le groupe auquel ils ont été assignés, même s'ils n'ont pas entièrement achevé le protocole, afin d'éviter un biais d'attrition, c'est-à-dire une « disparition » de l'étude de sujets ayant arrêté le protocole pour des raisons, notamment de tolérance. Dans le cas inverse où les patients sont exclus de l'analyse lorsque le protocole initial n'est pas totalement respecté, on parle d'analyse *per protocole*.

Les résultats d'une étude peuvent être donnés à la fois en intention de traiter et *per protocole*, la première analyse s'approchant le plus de la réalité, la seconde d'une étude dans des conditions idéales.

Biais

Un biais est une cause d'erreur potentiel dans les résultats d'une analyse statistique liée à la méthode de l'expérimentation.

Biais d'attrition

Ils sont dus à des différences entre les groupes initiaux et les groupes finaux, liés à des sorties d'essai ou des interruptions de traitement. Par exemple, soient 2 groupes égaux de 100 participants initialement, le groupe A traité, le groupe B recevant un placebo. Dans le groupe A on compte 50 sorties d'essai pour intolérance, 25 améliorations, 25 stagnations, dans le groupe B, 0 sorties, 25 améliorations, 75 stagnations. Si on n'analyse pas les patients sortis d'essai, on a 50 % d'amélioration dans le groupe A contre 25 % dans le groupe B. En revanche si on analyse *en intention de traiter*, on n'observe plus de différence.

Biais de confusion

Le biais de confusion est lié à une erreur d'appréciation entre les effets de la thérapeutique étudiée et les conséquences de la maladie traitée. Le risque de biais de confusion est atténué par l'utilisation d'un groupe-contrôle.

Biais de sélection

Il est lié à une différence de composition entre le groupe traité et le groupe témoin. Si le groupe témoin est, par exemple constitué de patients de l'année précédente, il y a toutes les chances que la prise en charge médicale ait évolué entre les deux groupes. D'autre part, si la sélection se fait sur des critères objectifs (date de naissance, jour de consultation, etc.), l'expérimentateur pourra deviner à quel groupe appartient le patient et le double aveugle n'est plus possible. L'hasardisation, ou tirage au sort est le seul moyen pour éviter un biais de sélection.

Biais de suivi

Il est lié à des différences de prise en charge au niveau du groupe traité et du groupe témoin. Par exemple, si le double aveugle n'est pas respecté, il est probable que l'expérimentateur ne suivra pas de la même façon les effets secondaires manifestés par le patient recevant le placebo.

Biais d'évaluation

Le biais d'évaluation survient lorsque le critère de jugement n'est pas recherché de la même manière dans les deux groupes. Le risque de biais d'évaluation est supprimé si l'essai est *en double insu*.

Même si on ne peut parler en toute rigueur de biais, les études cliniques ont d'autres limitations :

- elles sont très souvent financées par l'industrie pharmaceutique qui est par conséquent juge et partie ;
- les résultats de plus de la moitié des études ne seraient pas publiés¹⁷ : ce sont essentiellement les résultats négatifs (qui n'arrivent pas à prouver une supériorité du médicament testé, par exemple) qui sont dans ce cas, ce qui peut parfois fausser la perception qu'on peut avoir de la réelle efficacité du-dit médicament¹⁸.

Phases

Le développement d'un nouveau médicament pour une indication thérapeutique donnée se déroule le plus souvent en quatre « phases » précédées d'une phase dite pré-clinique. Chaque « phase » peut comporter plusieurs essais.

Phase pré-clinique

Elle consiste en l'étude de la molécule, sa structure, son effet sur les cellules, son effet sur l'animal au niveau comportemental et biologique, l'étude des organes-cibles. À partir de ces études on détermine la dose maximale tolérée (*maximal tolerated dose*, MTD) qui représente la dose maximale que l'animal de laboratoire peut tolérer, la dose sans effet observable (en anglais *no observed effect level*, NOEL) et la dose sans effet toxique observable (en anglais : *no observable adverse effect level*, NOAEL).

Pour calculer la première dose maximale sécuritaire à utiliser chez l'humain, la dose sans effet toxique observable est convertie en dose équivalente chez l'humain (*human equivalent dose*, HED). Pour obtenir la HED, la NOAEL obtenue à partir du rat est multipliée par 0,16 alors que la NOAEL provenant du chien est multipliée par 0,54. La première dose maximale recommandée ou *maximum recommended starting dose* (MRSD) chez l'humain est calculée à partir de la plus petite HED obtenue. La plus petite HED est alors divisée par 10 pour donner la MRSD.

Phase I

Une étude de phase I est le préliminaire à l'étude d'efficacité d'un médicament. Elle a lieu après la phase pré-clinique. Il s'agit d'évaluer la tolérance et l'absence d'effets indésirables chez des sujets le plus souvent volontaires sains, indemnisés (et non rémunérés) pour cela. Parfois ces essais peuvent être proposés à des patients en impasse thérapeutique, pour lesquels le traitement étudié représente la seule chance de survie.

Cette phase permet également d'étudier la cinétique et le métabolisme chez l'homme de la substance étudiée.

Les groupes étudiés sont le plus souvent de petite taille (20 à 80 participants).

Certains médicaments dont on sait par nature qu'ils sont toxiques (par exemple les anticancéreux) peuvent ne pas faire l'objet d'une phase I et entrer directement en phase II.

Phase II

La phase II ou **étude pilote** consiste à déterminer la dose optimale du médicament et ses éventuels effets indésirables. Population éligible : malades (souvent moins de 500). Elle est subdivisée en deux phases : les phases IIa et IIb.

La phase IIa estime l'efficacité de la molécule sur un nombre limité (de 100 à 200) de malades, alors que la phase IIb détermine la dose thérapeutique de la molécule sur une plus grande échelle (de 100 à plus de 300 malades).

Phase III

La phase III ou « étude pivot » est l'étude comparative d'efficacité proprement dite. Elle compare le traitement soit à un placebo, soit à un traitement de référence. Les groupes sont de taille importante, souvent plusieurs milliers de participants. Il s'agit de programmes extrêmement onéreux, dont le financement peut être public ou privé (compagnies pharmaceutiques). Compte tenu des enjeux financiers, certaines dérives éthiques ont été dénoncées¹⁹.

Phase IV

La phase IV (ou post-marketing) est le suivi à long terme d'un traitement alors que le traitement est autorisé sur le marché. Elle doit permettre de dépister des effets secondaires rares ou des complications tardives²⁰. Cette phase est à la charge des laboratoires.

Essais cliniques médiatiques

- Une étude sur le bénéfice de la prise d'aspirine en prévention des accidents cardiaques a été arrêtée avant son terme, les résultats intermédiaires montrant une telle amélioration dans le groupe traité que la poursuite de l'étude aurait privé d'une chance sérieuse de survie les patients recevant le placebo²⁴.
- Une étude clinique en mars 2006 sur le TGN1412 en phase I, censé guérir « la leucémie, la polyarthrite rhumatoïde ou la sclérose en plaques », a engendré un accident en provoquant un syndrome de défaillance multiviscérale chez six volontaires²⁵. Le médicament avait été testé sans problème sur des macaques, mais le rapport d'enquête a établi que si des tests *in vitro* avaient été pratiqués auparavant, on aurait pu observer que l'humain ne réagit pas comme les singes²⁶. La société TeGenero qui avait élaboré le médicament a déposé son bilan.

Source : page wikipédia, modifié par l'auteur du document

ESSAIS CLINIQUES POUR LESQUELS L'INSTITUT BERGONIÉ EST PROMOTEUR

BASE	CODE OFFICIEL	TITRE COMPLET	INVESTIGATEUR PRINCIPAL
	VESTOR	Évaluation de l'efficacité du Temsirolimus chez des patients récidivant d'un cancer de la vessie après une première ligne de chimiothérapie. Essai clinique de phase II multicentrique.	ROUBAUD Guilhem
	METZOLIMOS	Cyclophosphamide et Méthotrexate à posologie métronomique en association avec l'acide Zoledronique et le Sirolimus chez les patients prétraités pour une tumeur solide avancée avec métastases osseuses et un ostéosarcome localement avancé et/ou métastatique. Etude de phase Ib du Groupe Sarcome Français.	TOULMONDE Maud
	ESCALE	Essai de phase I d'escalade de dose de l'Efravirenz pour des patients présentant une tumeur solide ou un lymphome non hodgkinien en échappement thérapeutique.	ROUBAUD Guilhem
	HYPNOSEIN	Évaluation des fonctions cognitives après chirurgie selon deux types d'anesthésie (hypnosédation ou anesthésie générale traditionnelle) chez des patientes opérées pour cancer du sein	COLOMBANI Sylvie
	CYCLIGIST	Efficacité et tolérance du PD-0332991 chez les patients atteints d'une Tumeur Stromale Gastro Intestinale (GIST) localement avancée et réfractaire à Imatinib et Sunitinib : une étude de phase 2	ITALIANO Antoine
	DESMOPAZ	Efficacité et tolérance du Pazopanib dans les tumeurs desmoïdes : essai de phase II randomisé	ITALIANO Antoine
	POUPERF	IRM de Diffusion/Perfusion chez les patients porteurs d'un carcinome bronchique non à petites cellules (CNPC) : évaluation de la réponse précoce à l'association chimiothérapie - antiangiogénique	PALUSSIÈRE Jean
	MIM	Étude multicentrique de phase III évaluant l'efficacité d'une stratégie d'adaptation de dose de l'imatinib mésylate sur la réponse moléculaire chez des patients présentant une leucémie myéloïde chronique en phase chronique traités par imatinib mésylate 400 mg/j depuis au moins deux ans, en réponse cytogénétique complète depuis au moins un an	ETIENNE Gabriel
	IMOVA	Évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante du cancer de l'ovaire avancé par imagerie fonctionnelle multimodale (fusion IRM et FDG-TEP-TDM)	CAZEAU Anne Laure

⇒ MABTHERA® - RITUXIMAB

Nom commercial	MABTHERA®
Dénomination commune internationale	RITUXIMAB
Laboratoire exploitant ou titulaire de l'AMM	ROCHE
Présentation	100 mg fl. 10 ml et 500 mg fl. 50 ml
Date de publication	Juillet 2011

☒ AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)

☒ Lymphome non hodgkinien

En association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités.

En traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction.

En monothérapie pour le traitement des patients atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie.

En association à une chimiothérapie "CHOP" (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20+.

☒ Leucémie lymphoïde chronique

MabThera® en association à une chimiothérapie est indiqué pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires. Les données disponibles sur l'efficacité et la tolérance sont limitées chez les patients précédemment traités par des anticorps monoclonaux dont MabThera®, ou chez les patients réfractaires à un traitement antérieur par MabThera® en association à une chimiothérapie.

☒ SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

☒ Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B CD20+ en 2^{ème} ligne en association à une chimiothérapie de type R-ICE ou R-DHAP.

☒ SITUATIONS NON ACCEPTABLES

☒ Sans objet.

ARGUMENTAIRE

SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES (PTT)

Lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B CD20+ en 2^{ème} ligne en association à une chimiothérapie de type R-ICE ou R-DHAP

Dans une étude de phase III randomisée [2] portant sur 225 patients, l'addition de rituximab à une association dexaméthasone, aracytine et cisplatine augmente le taux de réponse de 54% à 75% (p=0.01). La survie sans progression à 2 ans est également améliorée par l'addition de rituximab (p<0.002).

De plus, une étude de phase III randomisée portant sur 396 patients présentée à l'ASCO en 2009 et publiée en 2010 [1] compare l'association R-ICE vs R-DHAP. Le taux de réponse est de 63.5% et de 62.8% dans le bras R-ICE et R-DHAP, respectivement. La survie globale est de 47% et 51%, respectivement.

Cette situation est donc temporairement acceptable

Auteur	Type Etude	Posologie	Critère d'évaluation	Résultat			
Gisselbrecht 2010 [1]	Phase III randomisée Etude CORAL Lymphome diffus à grandes cellules B CD20+ en rechute En association R-ICE (n=202) vs. R-DHAP (n=194) Répondeur reçoit BEAM + autoCSH transplantation N= 396	Rituximab : 375 mg/m ² R-ICE : Ifosfamide Etoposide Carboplatine R-DHAP : Dexaméthasone Aracytine Cisplatine	Réponse globale	63%			
			Réponse complète	38%			
			Taux de réponse	R-ICE 63.5% IC [56-70%]	R-DHAP 62.8% IC [55-69%]	p ns	
			SAE	90	120		
			Survie sans événement à 3 ans	26%	35%	0.6	
			Survie globale	47%	51%	0.5	
Vellenga 2008 [2]	Phase III randomisée Lymphome diffus à grandes cellules B CD20+ En 2 ^{ème} ligne R-DHAP (n=113) vs. DHAP (n=112) N= 225	Rituximab : 375 mg/m ² DHAP : Dexaméthasone Aracytine Cisplatine	Réponse complète	R-DHAP 75%	DHAP 54%	p 0.01	
			Survie sans échec	50%	24%	<0.01	
			Survie sans progression à 2 ans	52%	31%	<0.002	
			Survie globale	59%	52%	0.15	

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Gisselbrecht C, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4184-90.
2. Vellenga E, et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-ViM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOWON trial. *Blood* 2008; Jan15; 111(7):537-43.

7. Bonnes pratiques opérationnelles relative à l'hygiène et la sécurité.

Centre Hospitalier d'AGEN		Bonnes Pratiques Opérationnelles		BPO-022V2 2014	
PRENDRE EN CHARGE UN INCIDENT LIE AUX MEDICAMENTS ANTICANCEREUX, A L'EXTERIEUR DE L'ISOLATEUR (SANS CONTACT PHYSIQUE)					
Description de la bonne pratique				Niveau de priorité : A	
Quoi ?	<p>La contamination par exposition accidentelle est sans commune mesure avec celle provoquée par l'administration thérapeutique des cytotoxiques. Elle se traduit soit par un contact direct, principalement au niveau de la peau, ou parfois les yeux et les muqueuses, soit par inhalation d'un aérosol contenant des particules de 0.2 à 2 µm. L'U.C.P.M.A. s'est doté d'un kit (Chemoprotect® Spill Box) contenant le matériel nécessaire en cas d'accident de manipulation des anticancéreux hors du poste de sécurité cytotoxique (bris de flacon, renversement de liquide).</p> <p>Outre un équipement complet de protection individuelle (EPI), la Spill Box contient tous les accessoires indispensables à l'élimination des objets contaminés et à un premier nettoyage des surfaces souillées. Les produits contenus dans la Spill Box se composent d'une blouse de protection, de gants en deux tailles, de sur-gants et de surchaussures en matériau résistant, d'une paire de lunettes de protection ainsi que d'un masque filtrant pour une protection fiable.</p> <p>Une bande de sécurité ainsi que des panneaux de signalisations assurent la délimitation de la zone de l'accident. Une poudre spéciale absorbe et gélifie les liquides renversés ce qui permet une élimination aisée des objets contaminés dans des sachets ou des containers spéciaux. En cas de bris de verre, le coton et les pincettes permettent de collecter les éclats ainsi que le liquide.</p>				
Qui ?	Pharmacien(s), Préparateur(s) en Pharmacie Hospitalière ; Tout le personnel potentiellement exposé aux chimiothérapies.				
Où ?	Locaux de la Pharmacie à usage intérieur, Zone de Pharmacotechnie, Unité Centralisée de Préparation des Médicaments Anticancéreux (U.C.P.M.A.), Unités de soins				
Quand ?	En cas d'accident de manipulation des médicaments anticancéreux (bris de flacon, renversement de liquide) survenant de la réception à la PUI, à l'administration au patient.				
Pourquoi ?	<ul style="list-style-type: none"> Assurer un niveau de protection suffisant pour tout le personnel amené à manipuler des cytotoxiques, Limitier les expositions accidentelles (toxicité immédiate), Limitier au maximum la contamination de l'environnement hospitalier, Mettre à disposition un kit « spécial incident » dédié à ce risque. 				
Facteurs clés de succès			Points de vigilance		
<ul style="list-style-type: none"> Communiquer les règles de fonctionnement, Travailler en commun, S'informer du bon déroulement, Maîtriser l'ensemble du processus, 			<ul style="list-style-type: none"> Respect des étapes définies, Suivre les non-conformités et/ou les déviations des pratiques, Formation des agents. 		
Document(s) annexe(s)		Combien ? Indicateurs		Nature de l'impact	
<ul style="list-style-type: none"> Document d'enregistrement ou fiche d'incident interne (ENRUP010V12014) 		<ul style="list-style-type: none"> Indicateur quantitatif : Nombre de Kits utilisés 		u	
<small>KC11 P.U.101 Unité Pharmacie10 Activité/01 Médicaments/01 Pharmacotechnie/03 AO Pharmacotechnie/03 BPO/01 UCPMA/2 POU P022V2 2014 Incident UCPMA.doc 04/02/2008</small>					

PRENDRE EN CHARGE UN INCIDENT LIÉ AUX MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX, A L'EXTERIEUR DE L'ISOLATEUR (SANS CONTACT PHYSIQUE)

Description de la bonne pratique

Niveau de priorité : A

Comment ?	<p>En cas d'accident avec des médicaments anticancéreux, prévenir d'urgence le pharmacien responsable. Limiter les possibilités d'accès dans la zone contaminée. Ne pas entrer, ni traverser la zone dangereuse. Préparer le container pour déchets contaminés disponible dans le service. Aller chercher la Chemoprotect® Spill Box.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Délimiter la zone contaminée avec l'adhésif et indiquer le danger avec les panneaux de signalisation, arrêter une ventilation s'il y a lieu. 2 Mettre le masque, les lunettes, la blouse de protection et les surchaussures. 3 Enfiler les gants latex, puis les gants de protection chimique. 4 Seule la personne ainsi équipée pénétrera dans la zone contaminée et sera aidée par une seconde personne, à l'extérieur de cette zone. 5 En cas de présence d'importants morceaux de verre, nous recommandons de répandre de la poudre absorbante Green Z sur le liquide et de ramasser ces morceaux avec pelle et la raclette. S'il s'agit d'ampoule-verre de cytostatiques, les morceaux et le liquide peuvent être récupérés à l'aide de pinces et du coton. Ces produits sont éliminés dans la boîte à déchets. 6 Pour les cytotoxiques présentés sous forme de poudre ou de lyophilisat, il convient de procéder de la même façon que pour les liquides avec du matériel absorbant préalablement humidifié pour éviter la dispersion de poudre. 7 Selon le volume de liquide répandu, vous utiliserez les essuies-tout super-absorbants, ou la poudre Green Z ou associerez les deux. 8 Le liquide de la zone humide ou contaminée est absorbé avec les essuies-tout. 9 Si la quantité de liquide est trop importante pour les essuies-tout absorbants seuls, saupoudrez-les de poudre Green Z pour augmenter leur capacité d'absorption. Nous recommandons de garder un ou deux essuies-tout en réserve afin de bien éliminer toutes traces de liquide. Principe de nettoyage : travailler de l'extérieur vers l'intérieur 10 Les essuies-tout humides sont également éliminés dans la boîte à déchets à l'aide de la pelle et de la raclette. Essuyer la zone contaminée avec les derniers essuies-tout, jusqu'à ce qu'elle soit complètement sèche. Lorsque toutes traces résiduelles de liquide ou de gel auront disparu, retirez les gants de protection chimique. 11 Les gants de protection chimique sont éliminés dans la boîte à déchets qui est ensuite fermée. Tout le matériel utilisé, la boîte à déchets, la pelle et la raclette sont déposées dans le sac d'élimination Chemoprotect®. 12 Mettre également dans le sac d'élimination, les lunettes, le masque, la blouse Chemoprotect®, les surchaussures, les gants latex, avant de le fermer avec la bande adhésive. Le sac d'élimination ainsi fermé est jeté dans le container prévu pour les déchets spéciaux. Autre possibilité : éliminer directement les objets utilisés dans ce container. 13 La zone délimitée est ensuite nettoyée selon les modalités habituelles du service. Il faut donc laver à plusieurs reprises (x3) la zone où a eu lieu l'accident, avec un détergent habituel (en évitant l'eau de Javel : formation de dérivés toxiques), suivi d'un rinçage à grande eau. <p>Cas de projection sur les vêtements :</p> <ul style="list-style-type: none"> - retirer tous les habits souillés (chaussures comprises), les rouler « en boule » de façon à limiter l'extension de la contamination, - les rincer au robinet connecté au réseau des eaux usées, - les placer dans un sac spécialement attribué au linge contaminé ; placer ce sac dans un sac étanche étiqueté ; lui faire subir un pré-lavage avant de le rassembler avec le reste de la blanchisserie pour lavage. <p>Ne pas oublier de réapprovisionner ce kit dès utilisation et de compléter le fiche d'incident interne.</p>
-----------	---



Document(s) de référence	Autre(s) information(s)
<ul style="list-style-type: none"> • BPO à afficher dans l'unité centralisée de préparation des médicaments cytotoxiques. 	<ul style="list-style-type: none"> • Conservation de la Chemoprotect® Spill Box : Température ambiante (15 à 25°C)



PRENDRE EN CHARGE UN INCIDENT DE MANIPULATION LIÉ AUX CYTOTOXIQUES

Description de la bonne pratique

Niveau de priorité : **A**

Quoi ?	<p>La manipulation des cytotoxiques doit à la fois garantir la qualité des produits, la protection du personnel et la sécurité des patients tout en limitant les risques de pollution de l'environnement.</p> <p>Les cytotoxiques ont une activité thérapeutique et une toxicité cellulaire étroitement liées, leur action portant à la fois sur les cellules tumorales mais aussi sur les cellules saines.</p> <p>La contamination par exposition accidentelle est sans commune mesure avec celle provoquée par l'administration thérapeutique des cytotoxiques. Elle se traduit soit par un contact direct, principalement au niveau de la peau, ou parfois les yeux et les muqueuses, soit par inhalation d'un aérosol contenant des particules de 0.2 à 2 µm.</p> <p>Cette bonne pratique s'adresse en particulier aux manipulateurs exerçant à l'intérieur du poste de sécurité cytotoxique.</p>
Qui ?	Préparateur(s) en Pharmacie Hospitalière, Pharmacien(s)
Où ?	Pharmacie à usage intérieur, Unité Centralisée de Préparation des Médicaments Cytotoxiques
Quand ?	En cas d'accident de manipulation des anticancéreux, en particulier dans le poste de sécurité cytotoxique
Pourquoi ?	<ul style="list-style-type: none"> • Prendre en charge les risques liés à la manipulation des cytotoxiques, • Limiter les expositions accidentelles (toxicité immédiate).

Facteurs clés de succès	Points de vigilance
<ul style="list-style-type: none"> • Communiquer les règles de fonctionnement, • Travailler en commun, • S'informer du bon déroulement, • Maîtriser l'ensemble du processus. 	<ul style="list-style-type: none"> • Respect des étapes définies, • Suivre les non-conformités et/ou les déviations des pratiques, • Formation des agents.
Document(s) annexe(s)	Combien ? Indicateurs
	<ul style="list-style-type: none"> • Indicateur quantitatif : Nombre d'incidents
	Nature de l'impact
	u

PRENDRE EN CHARGE UN INCIDENT DE MANIPULATION LIÉ AUX CYTOTOXIQUES

Description de la bonne pratique

Niveau de priorité : A

Comment ?

1 - Contact cutané (éventuellement projection oculaire)

☒ Contact avec la peau

- Laver immédiatement à l'eau pendant 15 minutes ; on peut utiliser du savon doux à condition de rincer ensuite abondamment à l'eau,
- Le rinçage au bicarbonate de sodium est recommandé pour certains produits (~~chlorméthine, melphalan~~ notamment),
- Appliquer une pommade calmante type cold ~~cream~~ en cas de sensation de brûlure ou d'irritation,
- Si l'irritation persiste, consulter un médecin
- Faire une déclaration d'accident du travail.

☒ Contact avec les yeux

- Enlever le cas échéant les lunettes de vue ou les lentilles de contact et les nettoyer à l'aide d'un détergent puis les laver abondamment,
- Laver immédiatement à l'eau du robinet ou au rince-œil pendant au moins 15 minutes en maintenant les paupières bien écartées,
- Rincer avec du sérum physiologique ou avec une solution ophtalmique de rinçage oculaire,
- Aller en consultation d'ophtalmologie (si jugé utile par la personne contaminé),
- Faire une déclaration d'accident du travail.

2 - Piqûre ou coupure

☒ En cas de piqûre ou coupure avec du matériel contaminé (débris de verre, aiguille ayant servi à la préparation ou à l'administration), il convient de :

- Enlever les gants,
- Laver immédiatement et abondamment à l'eau courante froide,
- Ne pas frotter,
- Ne pas utiliser de désinfectant, ni de savon,
- Suivre les consignes prévues pour l'extravasation en cas d'inoculation de produit nécrosant,
- Faire une déclaration d'accident de travail,
- Surveiller la zone concernée et du risque de cytotoxicité pendant 3 semaines.

Si l'accident survient lors d'une manipulation dans le poste de sécurité cytotoxique, il est important de changer le ou les gants en néoprène ayant subi la coupure ou la piqûre.

Ne pas oublier de compléter la fiche d'incident interne.

Document(s) de référence

- ANAES / OPC9 / Organisation de la prise en charge des patients
- Décret 2001-97 du 01/02/2001

Autre(s) information(s)

- BPO à afficher dans l'unité centralisée de préparation des médicaments cytotoxiques



SE PROTÉGER LORS DE LA PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX EN ZAC

Description de la bonne pratique

Niveau de priorité : **A**

Quoi ?	Le circuit des chimiothérapies, et en particulier la production aseptique des médicaments anticancéreux, est à processus complexe à haut risque, basé sur la fiabilité humaine, et avec des conséquences potentiellement dramatiques selon la fréquence de production. En dehors des recommandations générales et des mesures techniques et organisationnelles, qui feront l'objet d'une BPO spécifique, ce document a pour objet de décrire les éléments et les exigences de bon usage des équipements de protection individuels (EPI) obligatoires, nécessaires et suffisants pour un travail en zone à atmosphère contrôlée. Si les mesures de protection sont observées, aucune étude n'a pu montrer que les personnes manipulant les médicaments anticancéreux ont un risque augmenté de développer un cancer.
Qui ?	Toute personne amenée à entrer dans la salle de préparation : les pharmaciens, les préparateurs en pharmacie, l'aide-manipulateur, la personne chargée de nettoyer les salles, toute personne ayant à réaliser des opérations de maintenance ...
Où ?	Locaux de la Pharmacie à usage intérieur. Zone de Pharmaceutique. Unité Centralisée de Préparation des Médicaments Anticancéreux (U.C.P.M.A.)
Quand ?	Pendant les horaires d'ouverture : 08h00 – 14h00
Pourquoi ?	<ul style="list-style-type: none"> • Limiter la diffusion de microorganismes, • Se protéger de la contamination chimique, • Assurer une amélioration continue de la qualité du processus, • « Comprendre pour respecter et respecter pour sécuriser ».

Facteurs clés de succès		Points de vigilance
<ul style="list-style-type: none"> • Veiller au respect de l'organisation mise en place, • Maîtriser l'ensemble du processus, • Assurer la formation du personnel. 		<ul style="list-style-type: none"> • Suivre les non-conformités, • Suivre les déviations des pratiques.
Document(s) annexe(s)	Combien ? Indicateurs	Nature de l'impact
	<ul style="list-style-type: none"> • Indicateur quantitatif : Consommations d'EPI • Indicateur qualitatif : Nombre d'accidents de contact signalés à la médecine du travail. 	u

SE PROTÉGER LORS DE LA PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX EN ZAC

Description de la bonne pratique Niveau de priorité : A

<p>Comment ?</p> 	<p>Les mesures de protection personnelle sont les suivantes : Port d'habits de protection appropriés + Port de gants de protection appropriés. Les habits et les gants de protection ne seront pas seulement portés par les personnes qui procèdent à la préparation des médicaments anticancéreux, mais également par celles qui y assistent.</p> <p>Habillage pour entrer en zone à atmosphère contrôlée</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Enfiler des sur-chaussures au niveau du sas d'habillage, ● Retirer la blouse si besoin ainsi que montre-bracelet et bijoux, ● Se vêtir d'une charlotte (couverture entière des cheveux), ● Mettre un masque (respecter le bon sens du masque), ● Procéder à un lavage simple des mains (ongles courts) : relever les manches, mouiller les mains et les avant-bras à l'eau du robinet, savonner durant 30 secondes avec un savon simple, rincer abondamment mains et avant-bras, sécher en tamponnant avec 2 serviettes en papier, ● Enfiler un sarrau à usage unique non stérile (à manches longues serrées aux poignets), ● Procéder à une friction des mains avec une solution hydro-alcoolique, ● Enfiler deux paires de gants superposées (Double Gloving), non stériles : <ul style="list-style-type: none"> → Non poudrés (la poudre est vectrice de contamination), → Matériaux : Latex, néoprène, nitrile (ne pas utiliser de vinyle trop perméable), épaisseur minimale de 0,2 mm. → Les gants doivent être changés toutes les 30 minutes. En cas de contamination directe ou de déchirure, ils doivent être remplacés immédiatement. <p>Dès la fin des manipulations stériles :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Retirer les paires de gants à l'intérieur de la ZAC, <p>Déshabillage en sortant de la zone à atmosphère contrôlée</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Retirer les habits de protection dans le sas « Personnel », ● Se laver les mains. <p>Recommandations</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Un masque de protection respiratoire et des lunettes doivent être portés pour tous les travaux de nettoyage ou d'entretien de l'isolateur qui dépassent le simple essuyage de la surface de travail; il en est de même lors du nettoyage d'une dispersion accidentelle de médicaments anticancéreux. Par ailleurs, on peut utiliser le masque chirurgical pour limiter les risques de contamination microbienne en présence d'infection des voies respiratoires. <p>A l'extérieur de la ZAC, le personnel doit porter une paire de gants adaptés s'il entre en contact avec les contenants de médicaments dangereux : sac en plastique scellé (ex. : le personnel retire la seringue du sac en plastique pour une vérification complémentaire, un étiquetage complémentaire).</p>
--	---

Document(s) de référence	Autre(s) information(s)
<ul style="list-style-type: none"> ● Bonnes Pratiques de Préparation (Afssaps 03/12/2007) ● Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ● Standards, options et recommandations FNCLCC ● Dossier du CNHIM – 5^{ème} édition ● APES, p. 5-6, 5-7 + ASHP, p. 1178-1180, 1188 	

8. Grille d'évaluation de la formation, par le personnel.

Grille d'évaluation de fin de formation

Groupe / lieu : _____ Date : _____

Formateur : _____

Quelle est votre profession ?

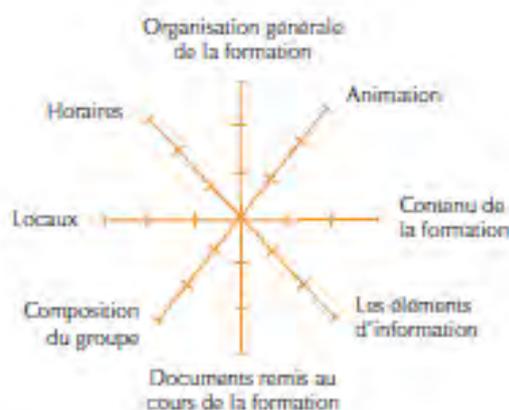
À l'issue de cette formation, êtes-vous...

Très insatisfait ?

Très satisfait ?

--	--	--	--

Concernant les différents points suivants, indiquez votre niveau de satisfaction (la périphérie correspond au niveau de satisfaction le plus haut et le centre au niveau de satisfaction le plus bas) :



Concernant la formation :

Les thèmes abordés au cours de cette formation sont pertinents au regard de ma pratique.

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

--	--	--	--

Les activités proposées dans le cadre de cette formation sont adaptées.

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

--	--	--	--

Les informations délivrées pendant cette formation ont complété mes connaissances sur le sujet.

Pas du tout d'accord Plutôt pas d'accord Plutôt d'accord Tout à fait d'accord

--	--	--	--



Grille d'évaluation de fin de formation *suite*

Quels aspects de la formation vous ont-ils le plus intéressé ? Pourquoi ?

Quels aspects de la formation vous ont-ils le moins intéressé ? Pourquoi ?

Quels aspects de la formation pensez-vous mettre en pratique et de quelle manière ?

À la suite de cette formation, quels points souhaiteriez-vous approfondir ou aborder ?

Commentaires

9. Grille d'évaluation de la conduite du poste d'aide manipulateur.

DETAILS : GRILLE D'EVALUATION DE L'AIDE MANIPULATEUR	SITUATION DE TRAVAIL et ENTRETIEN	ECRIT et ENTRETIEN	%age
Module 1 : Biologie Fondamentale			
Représenter l'échelle du vivant telle que décrite dans le premier cours de biologie fondamentale.		10	0,41%
Dessiner grossièrement une cellule, et indiquez le rôle des différents organites.		10	0,41%
Quel est l'autre nom du matériel génétique ?		10	0,41%
À quoi sert le matériel génétique ?		25	1,03%
Expliquer grossièrement le mécanisme de la synthèse protéique.		25	1,03%
Expliquer grossièrement une division cellulaire non pathologique		25	1,03%
		105	4,31%
Module 1 : Oncogenèse			
Donner une simple définition du cancer.		10	0,41%
Donner les propriétés des cellules cancéreuses.		10	0,41%
Faire un rapide schéma de l'évolution du cancer.		10	0,41%
Citer les principales causes qui transforment une cellule saine en cellule cancéreuse.		10	0,41%
Expliquer en quoi les mutations des gènes d'un individu peuvent parfois transformer une cellule saine en cellule cancéreuse.		10	0,41%
Citer les familles de gènes qui lorsqu'ils mutent sont susceptibles de transformer la cellule.		10	0,41%
Définir rapidement la différence entre nécrose et apoptose.		10	0,41%
Définir une métastase		10	0,41%
Définir l'angiogenèse		10	0,41%
		90	3,70%
Module 1 : les traitements des cancers et recherche clinique:			
Citez les différents traitements médicamenteux, ou non des cancers.		5	0,21%
Quel est l'intérêt des essais cliniques.		5	0,21%
Qu'elle est la différence entre coïncidence, corrélation et causalité ?		5	0,21%
Principes des essais de phases I, II, III et IV ?		5	0,21%
		20	0,82%

Module 4 : Fonctionnement de la ZAC et des isolateurs			
Définir une ZAC	10		0,41%
Rôle d'une ZAC	10		0,41%
Définir un isolateur	10		0,41%
Rôle d'un isolateur	10		0,41%
Qu'est-ce qu'un filtre HEPA (nature, rôle et durée de vie)	10		0,41%
Expliquer le jeu des pressions au sein de l'UCPMA	10		0,41%
Expliquer le rôle du sas de décontamination et son cycle de fonctionnement	20		0,82%
Bonnes pratiques d'utilisation du sas de décontamination	50		2,05%
Qualité de la préparation des plateaux de décontamination	50		2,05%
Connexion déconnexion du système RTP (déchets, et reliquats)	50		2,05%
Connexion déconnexion du bidon de décontamination.	10		0,41%
Composition chimique du décontaminant - changement du bidon	10		0,41%
	250		10,27%
Module 5 : Réaction en cas de panne et autres dysfonctionnement			
Conduite À Tenir (CAT) : panne système d'extraction d'air		20	0,82%
CAT en cas de défaut isolateur		20	0,82%
CAT en cas de défaut sas décontamination		20	0,82%
CAT en bris de flacon (poudre ou solution)		20	0,82%
CAT en cas d'exposition à un médicament de l'UCPMA		20	0,82%
		100	4,11%
Module 6 :			
Hygiène	50		2,05%
Habillage	50		2,05%
Lavage des mains à l'entrée	50		2,05%
Lavage des mains à la sortie de l'unité	100		4,11%
	250		10,27%
Module 7 : Compétences sur CYTOPRATIC® et CHIMIO® (évaluation des 2 SI)			
Donner les données indispensables pour la vérification d'une fiche de fabrication.	150		6,16%
Compétences dans la lecture des ordonnances	50		2,05%
Définition de la surface corporelle, et chiffres habituellement rencontrés	50		2,05%
Compétences dans la vérification des ordonnances et des fiches de fabrication	150		6,16%
	400		16,43%
Module 3 et 8 : Conduite du processus de fabrication et interactions avec le personnel de l'unité.			
Décrire le circuit d'un patient chez lequel est diagnostiqué un cancer		50	2,05%
Décrire le circuit des médicaments anticancéreux, de l'arrivée des patients en hospitalisation, à sa sortie.		50	2,05%
Capacité d'écoute du personnel de l'UCPMA	100		4,11%
Capacité de transmission d'information au personnel de l'UCPMA	100		4,11%
Disponibilité de l'aide manipulateur	150		6,16%
Anticipation de l'activité	100		4,11%
	450	100	22,59%
TOTAL	1350	1085	100,00%
Répartition entre simulation et écrit	55,44%	44,56%	
TOTAL EVALUATION	2435		
Evaluation par item		coefficient de multiplication	
non acquis	points max *	0	
acquisition médiocre		0,25	
acquisition		0,5	
acquisition de qualité		0,75	
acquisition excellente		1	

10. Grille d'évaluation de la conduite du poste de manipulateur.

Grille d'evaluation au poste de manipulateur	
Organisation du plan de travail	Cotation
1/ Vérification de la cohérence de la fiche de fabrication, en fonction ;	50
2/ Disposer d'un champ stérile propre et clair, dans le cas contraire, ranger, jeter le champ, nettoyer et peller un nouveau champ stérile.	25
3/ Disposer d'un nombre suffisant de compresses (minimum 3), dans le cas contraire peller un nouveau sachet, et disposer des compresses sur le champ.	10
4/ Récupérer un nombre de flacons suffisant, en prenant soin d'utiliser le reliquat si il existe, les placer dans le haricot dédié.	10
5/ S'assurer de la disponibilité de tout le matériel utilisé pour la préparation (poches, seringues, tubulures, perforateur avec prises d'air, étiquettes, seringues, connecteurs femelle/femelle, compresses, champs, gants stériles...)	10
	105
Reconstitution des poudres et lyophilisats	
1/ Se munir du nombre de flacons et solvants adéquat, au regard de la fiche de fabrication, et de ces connaissances sur les produits ?	25
2/ Essuyer le septum à l'aide du compresse afin de limiter la quantité de résidus de l'agent de décontamination.	25
3/ Percuter à l'aide d'un perforateur adapté	50
4/Prélever le solvant.	10
6/ Introduire le solvant en douceur le long des parois	10
7/ Mélanger le contenu du flacon par retournement avec précaution, en particulier:	25
	145
Conditionnement des seringues avec bouchon et prolongateur	
Points	
1/ Peler le connecteur femelle/femelle (F/F) et le bouchon, les poser sur une compresse, ainsi que la tubulure adapté, l'embout de la tubulure doit être posé sur la compresse.	50
2/ Prélever le volume de solvant adéquat + 5 à 10mL à partir de la poche nourricière avec une seringue adaptée via le connecteur luer lock® (LL).	25
3/ Connexion au prolongateur et effectuer la purge.	25
5/ Bouchonner le prolongateur et le déconnecter de la seringue, l'embout doit impérativement être posé sur une compresse propre et sèche.	50
4/ Connexion de la seringue avec le solvant et du connecteur F/F, que l'on pose sur une compresse.	25
7/ Connexion des deux seringues via le connecteur F/F	25
	200
Prelevement du médicament dans un flacon prêt à l'emploi	
1/ S'assurer de l'essuyage avec une compresse du septum du flacon afin de limiter la contamination par de l'agent de décontamination.	50
4/ Percussion des dispositifs d'accès au médicament reconstitué	50
5/Prélèvement :	25
6/ Ajustement du volume, appeler l'aide manipulateur.	25
	150
Injection du médicament, étiquetage et libération.	
4/ Après validation le manipulateur injecte en présence de l'aide manipulateur le médicament	25
6/ Étiqueter la poche	25
7/ libérer la poche pour l'aide manipulateur. Jamais plus d'une préparation en même temps dans le sas de libération.	50
	100

11. Dépôt de projet DPC



Fiche du programme 32701500004 de l'organisme centre hospitalier d'Agen CH Agen

Descriptif du programme:

Référence Programme OGDPC	32701500004
Titre du programme	Qualification des manipulateurs en unité centralisée de préparation de médicaments anticancéreux
Référence organisme	Qualification UCPMA
Lien sur votre site: http://	

Catégories professionnelles :

1. Infirmiers
 - *Infirmier Diplômé d'Etat (IDE)*
2. Paramédicaux
 - *Préparateur en pharmacie hospitalière*

Orientation

1. Orientations n°3 : contribuer à l'implication des professionnels de santé dans la qualité et la sécurité des soins ainsi que dans la gestion des risques. S'inscrivent dans cette orientation les programmes de développement professionnel continu ayant notamment pour objectifs
 - *la prévention des événements indésirables liés aux soins : sécurité des soins, gestion des risques (à priori, ou à posteriori y compris les événements porteurs de risque), iatrogénie (médicamenteuse notamment chez les personnes âgées, vigilances, déclarations d'événements indésirables, infections nosocomiales, infections liées aux soins)*
2. Orientations n°6 : contribuer à la formation professionnelle continue définie à l'article L6311-1 du code du travail. S'inscrivent dans cette orientation les programmes de développement professionnel continu ayant notamment pour objectifs
 - *l'adaptation et de développement des compétences des salariés définies à l'article L. 6313-3 du code du travail*

Type de programme	mixte
-------------------	-------

Méthodes

1. Pédagogique ou cognitive

* *En groupe*

° *formation présentielle (congrès scientifique, séminaire, colloque, journée, atelier, formation interactive, formation universitaire...)*

2. Analyse des pratiques

* *Analyse de parcours professionnel*

° Bilan de compétences

3. Dispositifs spécifiques

** formation professionnelle tout au long de la vie (professionnels paramédicaux)*

4. Simulation

** session de simulation en santé*

Mode d'exercice du participant	Salarié CDS			
Année de début du programme	2015			
Durée	Annuelle			
Résumé (500 caractères max.)	Processus de qualification des manipulateurs d'anticancéreux en Zone à Atmosphère Contrôlée, conformément au respect des BPF (2011), BPP (2007), BPPH (2001), bonnes pratiques opposables de la pharmacie hospitalière.			
Recommandation de l'organisme				
Pré-requis				
Nombre d'étapes	3			
Concepteur du programme	Monsieur rouge nicolas			
Nombre total prévisionnel de participants au programme	6			
Prix de vente du programme pour un participant :	780 €			
Forfaits				
Du	Au	Coût total pour l'OGDPC pour un participant	Forfait versé par l'OGDPC pour l'organisme	Forfait versé par l'OGDPC pour le praticien
01/01/2013	31/12/2013	1064.98 €	592,46 €	472,52 €
01/01/2014	31/12/2014	1064.98 €	592,46 €	472,52 €
01/01/2015	31/12/2015	1064.98 €	592,46 €	472,52 €
Nombre de participants maxi par session		1		

Les étapes:

Etape 1			
Format	Présentiel	Durée (en jours)	2.0
Titre	Présentation de l'univers de la pharmacotechnie		
Description	Biologie fondamentale (division cellulaire, synthèse protéique) en 4H Introduction à l'oncologie en 2H Introduction à la recherche clinique en 2H Pharmacologie des anticancéreux en 2H Univers de la Pharmacotechnie (ZAC, contamination, sécurité, hygiène) en 2H		
Etape 2			
Format	Présentiel	Durée (en jours)	20.0
Titre	tutorat pour la qualification au poste d'aide manipulateur.		
Description	Tutorat sur 4 semaines (soit 20Jours), avec un aide manipulateur sénior. Compagnonnage et stimulation sur différents modules de savoir et savoir-faire de l'aide à la manipulation.		

Etape 3			
Format	Présentiel	Durée (en jours)	20.0
Titre	tutorat pour la qualification au poste de manipulateur.		
Description	Tutorat sur 4 semaines (soit 20Jours), avec un manipulateur sénior. Compagnonnage et stimulation sur différents modules de savoir et savoir-faire de la manipulation des anticancéreux.		

TITRE : ETUDE, VALIDATION, ET INTEGRATION D'UN PROCESSUS DE QUALIFICATION DU PERSONNEL PHARMACEUTIQUE, AU SEIN DE L'UNITE CENTRALISEE DE PREPARATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX DU CENTRE HOSPITALIER D'AGEN

RESUME :

En 2015, des modifications dans le processus de préparations des médicaments anticancéreux, ont engagé le Centre Hospitalier d'Agen, à l'intégration d'un processus de qualification du personnel pharmaceutique dans la préparation des médicaments anticancéreux. Après consultation des référentiels de Bonnes Pratiques, et revue de la littérature, il a été défini un parcours de formation, évaluation, et qualification du personnel intervenant dans la préparation des médicaments anticancéreux.

L'intégration de ce processus de qualification, a permis une mise en conformité avec les Bonnes pratiques. L'analyse critique des résultats de ce processus permettra à l'avenir de conditionner les paramètres de la formation continue dans un souci d'amélioration continue de la qualité.

TITLE AND SUMMARY : STUDY, VALIDATION AND INTEGRATION OF A QUALIFICATION PROCESS OF PHARMACEUTICAL STAFF. EXPERIENCE IN THE AGEN HOSPITAL CENTER.

In 2015, changes in the process of preparations for cancer drugs, engaged Agen Hospital Center, in the integration of the pharmaceutical personnel qualification process for the preparation of anticancer drugs. After consulting the repositories of Good Practice and review of the literature, it was defined a training path, evaluation and qualification of the staff involved in the preparation of anticancer drugs.

The integration of this qualification process, allowed the compliance with Good Practices. The critical analysis of the results of this process will engage the continuing education settings for continuous improvement of quality.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES :

Médicaments anticancéreux, préparation, Bonnes Pratiques, formation, évaluation, qualification, habilitation.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des sciences pharmaceutiques
35 chemin des maraîchers
31062 Toulouse, France

Directeur de thèse : D^r. Christian Guillaudin