

Projets de recherche d'ampleur nationale Canevas pour le dépôt d'un projet

Appel d'offre n°1

Qualité et sécurité d'utilisation des médicaments à l'hôpital

La description du projet ne doit pas dépasser 5 pages

Titre du projet	Evaluation de la contamination chimique lors de la préparation des chimiothérapies : suivi de la contamination de surface et simulation à l'aide d'un marqueur non toxique	23.03.2010
------------------------	---	-------------------

Responsable du projet	Nom, Prénom Fonction Institution Adresse Téléphone e-mail	Nussbaumer Susanne Pharmacienne doctorante Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève 4 rue Gabrielle-Perret-Gentil, 1211 Genève 022 382 39 78 Susanne.Nussbaumer@hcuge.ch
------------------------------	--	--

Autres participants	Noms, Prénoms Fonction Institutions e-mail	Dre Fleury Sandrine Pharmacienne responsable, Laboratoire de contrôle-qualité Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève sandrine.fleury.souverain@hcuge.ch
		Dr Sadeghipour Farshid Pharmacien responsable, secteur production Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève Farshid.Sadeghipour@hcuge.ch
		Prof Bonnabry Pascal Pharmacien-chef Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève Pascal.Bonnabry@hcuge.ch

<p>Analyse de la situation</p> <p>Problème identifié Importance du problème en Suisse</p>	<p>Durant la dernière décennie, le nombre de patients traités par des agents cytostatiques a considérablement augmenté. L'exposition à ces produits entraîne un risque pour la santé des professionnels (infirmier, pharmacien, médecin) qui sont amenés à les manipuler. Aujourd'hui, même si les opérateurs disposent de recommandations quant à la manipulation des cytostatiques, il est clair que les mesures de précautions appliquées varient d'un site à l'autre. Aucun état des lieux, comprenant à la fois la mesure de la contamination des surfaces par de tels agents et la simulation des processus de fabrication par un marqueur non toxique, permettant une étude systématique des méthodes de travail et des voies de propagation de la contamination chimique par les opérateurs (principal contributeur à la contamination), n'a été publiée à notre connaissance.</p>
<p>Littérature</p> <p>Analyse des données de la littérature</p>	<p>Plusieurs études ont démontré la présence de cytostatiques sur les surfaces de travail (même après nettoyage) et sur les flacons provenant du fabricant. De plus, des traces de ces médicaments ont été retrouvées dans les urines du personnel exposé.</p> <p>Une grande étude sur la contamination par les cytostatiques a été réalisée en Allemagne par le groupe d'analyse de Duisburg en collaboration avec "Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege" (BGW) de Cologne. Cette étude, appelée MEWIP (= Monitoring - Effect Study of Wipe Sampling in Pharmacies) a examiné des prélèvements de surface avec une méthode LC-MS/MS pour 8 cytostatiques (5-FU, gemcitabine, methotrexate, ifosphamide, cyclophosphamide, etoposide, paclitaxel, docetaxel). Des prélèvements en Suisse alémanique ont été réalisés par la SUVA en 2008/2009 et envoyés pour l'analyse en Allemagne. Les résultats ne sont pas encore publiés. Aucun prélèvement en Suisse romande n'a été effectué.</p> <p>L'utilisation d'un marqueur non-toxique permet de faire une analyse des méthodes de travail et de l'impact de l'opérateur sur la contamination chimique, en faisant abstraction de la contamination portée par les surfaces externes des flacons. Des substances radioactives, telles que le technétium, sont des marqueurs très sensibles, qui ont déjà été utilisés dans quelques études, mais leur emploi nécessite des méthodes de protection contraignantes. L'utilisation des traceurs fluorescents est une solution alternative. Jusqu'à ce jour, seule la fluorescéine a été utilisée. Bien que très sensible, son principal inconvénient est sa visibilité, ce qui a pour conséquence une vigilance inhabituelle de l'opérateur pendant l'exécution du protocole de validation. La quinine dihydrochloride (QdHCl) a une fluorescence native, tout en étant invisible à l'œil nu. Elle est très soluble dans l'eau et facilement décelable sous une simple lampe UV, tout en ayant une grande sensibilité et détectabilité. D'une manière générale, peu d'études ont utilisé la simulation par un traceur et aucune n'a utilisé la quinine.</p>

<p>Objectifs du projet</p> <p>Hypothèse Justification Résultats attendus Impact pour la pratique</p>	<p>L'objectif du projet est d'établir un état des lieux de la contamination chimique par des agents cytostatiques dans les unités de production des hôpitaux suisses, en combinant deux approches complémentaires :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Une mesure de la contamination des surfaces en agents cytostatiques, avec une méthode LC-MS/MS capable d'identifier et de quantifier 10 cytostatiques ; 2. Une évaluation du travail des opérateurs par simulation, avec un traceur non-toxique, dosé par une méthode fluorimétrique. <p>L'état des lieux apportera une photographie complète des méthodes de travail en Suisse et mettra en évidence les conditions structurelles et organisationnelles qui favorisent la survenue de la contamination. Sur la base des résultats, des mesures pourront être prises et leur impact pourra être évalué par de nouvelles mesures de la contamination.</p> <p>Ce travail mettra à disposition des hôpitaux suisses une méthode d'évaluation durable de la contamination chimique dans les unités de préparation des cytostatiques.</p>
---	--

<p>Description du projet</p> <p>Protocole, méthode, analyse des résultats, statistique</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mesure de la contamination de surfaces : <ul style="list-style-type: none"> ○ Une méthode LC-MS/MS a été développée et validée pour l'identification et la quantification de 10 agents cytostatiques (cyclophosphamide, ifosfamide, gemcitabine, doxorubicine, epirubicine, irinotecan, methotrexate, etoposide, cytarabine et vincristine). ○ Une méthode de prélèvement doit être développée et validée et plusieurs stratégies sont actuellement testées, dont certaines qui pourraient apporter des avantages sur la méthode classique de « wiping ». 2. Simulation avec un traceur non-toxique : <ul style="list-style-type: none"> ○ Une méthode d'extraction avec un rendement élevé du traceur, une méthode pour sa quantification et un protocole incluant les opérations les plus critiques de la préparation des injectables cytotoxiques ont été développés et validés. Ce protocole, inspiré des schémas des tests de remplissage aseptique ou Media-fill permet d'évaluer la « propreté » des opérateurs et d'apporter une meilleure réponse au problème de la contamination chimique. Il fait désormais partie du protocole d'évaluation périodique des opérateurs de la Pharmacie des HUG. ○ Pour le dosage de la quinine, tous les contenants remplis et le matériel utilisé sont récoltés à la fin du protocole dans des sacs séparés. Le contenu de chaque sac est immergé dans 500 mL d'eau PPI. L'eau ainsi contaminée a été directement analysée par fluorimétrie ($\lambda_{ex}=330nm$, $\lambda_{em}=380nm$). Les LOD et LOQ de la méthode spectrofluorimétrique correspondent respectivement à une contamination de 0.05 et 0.15 μL d'une solution 0.1M de QdHCl. La méthode d'extraction a un taux de rendement de 99-104%. 3. Mesure de la contamination : <ul style="list-style-type: none"> ○ Une campagne de prélèvement sera organisée au sein des pharmacies d'hôpitaux volontaires des différentes régions de la Suisse (romande, allemande et italienne).
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> ○ L'opération comprendra : <ul style="list-style-type: none"> ○ Des prélèvements de surfaces pour la mesure des contaminations par des cytostatiques ; ○ Des tests de simulation par les opérateurs de production avec le traceur non toxique ; ○ Un relevé des aspects structurels (ex. isolateurs vs flux laminaires) et organisationnels sur la base d'une grille de récolte standardisée. <p>4. Analyse des résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Les résultats seront analysés et des corrélations seront recherchées entre les taux de contamination et les facteurs structurels et organisationnels ; ○ Ils seront communiqués aux centres concernés avec d'éventuelles recommandations ; ○ L'utilité de poursuivre le travail par un nouveau cycle de mesure devra être évaluée en fonction des résultats obtenus.
Lieu(x) d'étude Institutions participant à l'investigation	<p>La Pharmacie des Hôpitaux Universitaires de Genève se chargera du développement des méthodes, des prélèvements, des analyses et de la transmission des résultats.</p> <p>L'ensemble des sites de production/reconstitution des cytostatiques volontaires en suisse pourront participer à l'étude.</p>
Outcomes Principaux résultats attendus	<p>Une cartographie des taux de contamination des surfaces par des agents cytostatiques et des opérateurs de préparation de chimiothérapie injectable des sites de production/reconstitution en Suisse.</p> <p>L'analyse des facteurs structurels et organisationnels devrait permettre d'émettre des recommandations visant à réduire les contaminations.</p> <p>L'efficacité des mesures prises pourra être validée par une nouvelle campagne de prélèvement.</p>
Ampleur nationale Mettre en évidence les aspects justifiant un impact national (ex. importance des outcomes, multicentriques, interdisciplinaire)	<p>Dresser un état des lieux des contaminations dans le processus de préparation des cytostatiques permettra de mettre en relation des taux de contamination avec des aspects structurels et organisationnels.</p> <p>Les résultats permettront à chaque site participant de connaître ses points faibles et forts et de mettre en place des mesures de protection plus appropriées, en collaboration avec les autres sites. Le projet devrait également favoriser une harmonisation des méthodes de travail à travers le pays.</p> <p>Enfin, ce travail devrait assurer une meilleure protection des opérateurs de production dans l'ensemble du pays.</p>

<p>Planning</p> <p>Calendrier prévu Etapes (milestones)</p>	<p>Développement de la méthode de prélèvement et validation au sein des Hôpitaux Universitaires de Genève : juin-juillet 2010 Prélèvement et analyse d'autres sites suisses : août 2010 – mars 2011. Analyse des résultats et transmission du rapport aux sites participants : avril - juin 2011 Publication des résultats : fin 2011</p>
<p>Financement</p> <p>Montant nécessaire Utilisation Autres sources de financement</p>	<p>Frs. 80'000.-, utilisés de la manière suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Engagement d'un pharmacien interne à 50 % pendant 1 an pour effectuer les prélèvements dans les différents sites de production, réaliser les analyses et transmettre les résultats (Frs. 60'000.-, charges comprises) ; ○ Matériel et analyses (Frs. 15'000.-) ○ Frais de déplacement (abonnement général Frs. 5'000.-) <p>Le développement des méthodes de dosage et de prélèvement des cytostatiques est réalisé par une pharmacienne doctorante, dont le financement est assuré par la Pharmacie des HUG.</p>