

**PREVENTION DU PERSONNEL EXPOSE AUX
CYTOSTATIQUES A PARTIR D'UN "ETAT DES
LIEUX" AUX CENTRES HOSPITALIERS DE DAX ET
DE BAYONNE**

APRES UN "ETAT DES LIEUX" DES SERVICES OU SONT MANIPULES LES CYTOSTATIQUES ET UNE REVUE DE LA BIBLIOGRAPHIE SUR LES RISQUES LIES A L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE A CES PRODUITS :

- CONSTATATION DE L'INSUFFISANCE DES MOYENS DE PROTECTION**
- MISE EN EVIDENCE DE LA REALITE DE L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE DES SOIGNANTS, PAR DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES AFIN D'OPTIMISER LES MESURES DE PREVENTION NECESSAIRES POUR LIMITER LES RISQUES LIES A CETTE EXPOSITION**

DEFINITION

CYTOSTATIQUES ou CYTOTOXIQUES ou ANTIMITOTIQUES ou
MEDICAMENTS ANTICANCEREUX : interfèrent avec le cycle de la
reproduction des cellules,

- *soit en agissant sur l'ADN* dont ils modifient la structure (doses dépendants),
- *soit en perturbant la synthèse protéique* (doses et temps dépendants).

N'agissent pas spécifiquement sur les cellules tumorales mais aussi sur les
cellules saines → **activité thérapeutique et toxicité cellulaire**
étroitement liée.

TOXICITE DES CYTOSTATIQUES

Nombreux *effets secondaires* décrits *chez les patients traités* :

Pouvoir mutagène, cancérogène et/ou tératogène

1) à court et moyen terme :

- sur les tissus normaux à renouvellement rapi de :
 - myélosuppression
 - alopecie
 - mucites
- nausées et vomissements
- réactions d'hypersensibilité

- risques liés à l'extravasation des cytostatiques
- réactions générales
- autres effets toxiques plus spécifiques de certains cytostatiques : toxicité cardiaque, bronchopulmonaire, hépatique...

2) à long terme :

- insuffisance gonadique : alkylants +++

chez la femme :

perturbations des cycles menstruels chez la femme
insuffisance ovarienne progressive
ménopause précoce

chez l'homme :

azoo - ou oligospermie irréversible
atteinte des cellules de Leydig (↓ testostérone)

- néoplasies secondaires : alkylants +++

leucémies aigües

tumeurs solides : cancers pulmonaire, gastrique, vésical...

- risques tératogènes : antifoliques +++

effet tératogène et foetotoxique prouvés par l'expérimentation animale et par des observations chez l'Homme, à la suite de traitements administrés pendant la grossesse :

Avortements spontanés, malformations foétales, accouchements prématurés, effets secondaires tardifs chez la descendance...

è RISQUES LIES A L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX CYTOSTATIQUES ?

Plusieurs *voies de pénétration* possibles :

- par **contact cutanéomuqueux direct**
- par **inhalation** d'aérosols de produits
- par **ingestion** par manuportage, en mangeant dans les locaux de travail...

REVUE DE LA BIBLIOGRAPHIE

Manifestations cliniques observées *chez le personnel exposé* aux cytostatiques :

1) à court terme :

- effets généraux
- effets locaux :
 - sensibilisants (alkylants) au niveau cutanéomuqueux et respiratoire
 - irritants au niveau cutanéomuqueux

2) à moyen terme :

atteintes hépatiques décrites (relation avec les cytostatiques non prouvée)

3) à long terme :

- *effets sur la reproduction*

- avortements spontanés
- enfants malformés
- troubles menstruels
- problèmes de stérilité
- grossesses extra-utérines (relation non prouvée)

- *cancers*

- leucémies (SKOV, en 1992)
 - cancer de la vessie (LEVIN, en 1993)
 - cancer du nasopharynx (GABRIELE, en 1993)
 - lymphomes non hodgkiniens et cancer cutanés non mélanomateux (HANSEN, en 1994)
 - "risque potentiel" de cancer calculé à partir de données expérimentales animales, par SESSINK, en 1995 :
 - leucémie : 95 à 475 par million
 - carcinome de la vessie : 120 à 600 par million
- pour une exposition de 40 ans à raison de 200 jours par an (avec un poids moyen de 70 kgs).

METHODES D'EVALUATION DU RISQUE D'EXPOSITION AUX CYTOSTATIQUES AVEC MISE EN EVIDENCE DE SIGNES D'IMPREGNATION

1) **Niveau d'exposition** : *Index de Contact Cytostatique* :

$$ICC = \frac{nR + nA}{nH}$$

nR = Nombre de préparations ou reconstitutions réalisées par une personne pendant un temps déterminé

nA = Nombre d'administrations réalisées par la même personne pendant un temps déterminé

nH = nombre d'heures de présence de cette personne pendant la même période

3 niveaux d'exposition :

Niveau 1 : $ICC < 1$

Niveau 2 : $1 < ICC < 3$

Niveau 3 : $ICC > 3$

Cependant, cet indice ne tient pas compte de la toxicité du produit manipulé, d'une éventuelle toxicité cumulative et ne distingue pas préparation et administration pour lequel le risque est différent.

2) Etude de la contamination des surfaces et dosages atmosphériques

Mise en évidence de la contamination des locaux de travail, emballages de produits, gants...

Mais pas de valeur limite établie.

3) Dosages biologiques

- thioethers urinaires :

pas spécifique
dépend de nombreux facteurs environnementaux

- dosages ou recherches de cytostatiques ou métabolites :

dosages quantitatifs par chromatographie gazeuse ou HPLC
difficile par la multiplicité des cytostatiques manipulés
recherche d'1 ou 2 métabolites, les plus utilisés et/ou les plus faciles à trouver
pas de valeur limite
interprétation délicate

4) Etude des effets génotoxiques

- **détection de l'activité mutagène dans les liquides biologiques :**

tests de mutagénèse (test d'AMES) :

reflètent la charge interne génotoxique

témoigne d'une exposition récente

reproductible

sensibilité discutée

non spécifique

facteurs interférants : tabac, certains aliments...

- **détection des modifications cytogénétiques dans les cellules humaines (lymphocytes)**

- **aberrations chromosomiques :**

variabilité de la réponse (âge, sensibilité individuelle)

absence de relation dose -effet

persistance des anomalies pendant plusieurs années

interprétation délicate

- échanges de chromatides-sœurs :

témoigne d'une exposition récente
test sensible
non spécifique
facteurs de confusion : tabac, alcool, alimentation...
interprétation délicate

- recherche de micronoyaux :

"biomarqueurs", moyens de surveillance de l'exposition
facteurs de confusion : tabac, médicaments...

- adduits à l'ADN ou aux protéines :

technique récente, études sur l'animal
marqueurs biologiques "privilegiés"
variabilités individuelles et intergénotoxiques (âge...)
interprétation délicate

5) Etude de la toxicité rénale des cytostatiques (SESSINK, en 1997)

Dosage : Retinol Binding Protein (RBP : refl et de la fonction tubulaire)
Albumine (reflet de la fonction glomérulaire)

6) Recherche d'anticorps anti-P53 (BUONO-MICHEL, en 2000)

Test de type ELISA
Permettrait d'approcher le risque cancérogène
Interprétation délicate

"ETAT DES LIEUX"

DAX

1 **hotte** à flux laminaire vertical en Oncologie

BAYONNE

1 **hotte** à flux laminaire vertical en Oncologie

1 **hotte** à flux laminaire vertical en Hématologie

Protections individuelles :

- Surblouses en tissu, sauf en Oncologie à BAYONNE (blouses imperméables)
- Gants en vinyle
- Masques chirurgicaux

Pas de **protocole** écrit

NIVEAUX D'EXPOSITION

DAX

Oncologie : ICC = 1 à 2

Hôpital de Jour : ICC = environ 0,2

Pédiatrie : ICC < 1

BAYONNE

Oncologie : ICC = 0,5 à 2,5

Hématologie : ICC = 0,75 à 1,5

Pneumologie : ICC = environ 0,5

Pédiatrie : ICC < 1

Chirurgie Urologique : ICC = 0,2

Gastro-entérologie : ICC = 0,5

Neurologie : ICC < 1

RECHERCHE DE METABOLITES DE CYTOSTATIQUES AU NIVEAU URINAIRE

Résultats qualitatifs et non quantitatifs

Méthode utilisée : **TOXI-LAB** : *chromatographie couche mince*
rapide
sensible
non spécifique

"**Population témoin**" : à BORDEAUX : prélèvements d'urines provenant de l'Institut Médico-légal et des Hôpitaux pour des recherches toxicologiques autres.

RESULTATS

DAX

20 prélèvements : 10 en 1999

10 en 2000 (8 personnes avaient déjà participé en 1999)

* Tous les résultats sont positifs.

* Parmi ces **12 personnes** (1 AS, 1 CI et 10 IDE), 3 personnes ne manipulaient plus de cytostatiques depuis plusieurs années (2 sont encore dans des services où sont préparées des chimiothérapies, et 1 n'est plus du tout exposée)

BAYONNE

52 prélèvements :

- *9 en 2000* : 9 IDE d'Oncologie
- *43 en janvier 2001* :
 - 6 IDE (parmi lesquelles, 5 avaient déjà participé en 2000), 9 AS et 1 CI d'**Oncologie**
 - 11 IDE, 9 AS et 1 CI d' **Hématologie**
 - 4 IDE et 2 AS de **Pneumologie**

Tous les résultats se sont avérés être positifs, sauf pour 3 personnes (2 IDE et 1 AS d'Oncologie ; pour les 2 IDE, les résultats en 2000 étaient positifs).

INTERPRETATION DES RESULTATS

- Difficile : les données actuelles ne permettent pas de conclure car **pas de valeur limite** et **risque encore inconnu**
- Il y a **pénétration dans l'organisme** de cytostatiques, et la prudence s'impose avec un **renforcement des mesures de protection**, ainsi que de la **surveillance médicale** du personnel exposé.

RECUEIL DE DONNEES AU NIVEAU DE **60 QUESTIONNAIRES** ET DE **L'ETUDE DE DOSSIERS** CLINIQUES DES SOIGNANTS MANIPULANT LES CYTOSTATIQUES

- Présence de signes cliniques communs à plusieurs personnes :

goût métallique

sensation de mains glacées ou de brûlure cutanée...

- 9 avortements spontanés
- 3 enfants malformés
- 2 cas de stérilité avérés

Pas de valeur épidémiologique

MESURES MISES EN PLACE APRES CE TRAVAIL

(dans l'attente d'un isolateur pour les 2 hôpitaux concernés)

DAX

- protections individuelles adaptées
- matériel approprié
- protocoles
- fiche individuelle d'exposition
- surveillance médicale du personnel : NFS, Plaquettes, transaminases, créatinine
- déclaration en maladie à caractère professionnel

BAYONNE

- protections individuelles : surblouses imperméables à usage unique
masques respiratoires de type P2
gants en nitrile
lunettes de protection
- protocoles : en cours
- fiche individuelle d'exposition pas encore mise en place
- surveillance médicale du personnel : NFS -Plaquettes, transaminases, Créatininémie, examen urinaire à l'avenir ?
- déclaration en maladie à caractère professionnel : pas encore fait

Réactions importantes au sein de l'Hôpital : médecins concernés, administration, personnel soignant.

Ceci a permis de réévaluer les moyens de protection liés à l'exposition aux cytostatiques, et de faire avancer le projet de préparation centralisée.

CONCLUSION

- "l'état des lieux" a confirmé **l'insuffisance de moyens de protection** vis à vis des cytostatiques
- mise en évidence de la réalité de l'exposition professionnelle aux cytostatiques par la **recherche de métabolites au niveau urinaire**
- l'étude des **dossiers cliniques** et des **questionnaires** recueillis révèle la présence de **signes cliniques communs à plusieurs soignants** et de **troubles de la reproduction**.
- **certains résultats interpellent** : personnel ne manipulant plus de cytostatiques depuis plusieurs années et ayant encore des métabolites au niveau des urines : stockage avec relargage dans les urines ? ...
- **difficulté d'interprétation des résultats**, pas de valeur prédictive, risque encore mal connu...

- **renforcer les moyens de protection**, mise en place de **protocoles**, **information** et **formation** du personnel exposé nécessaires
- **surveillance médicale établie** au même titre que d'autres surveillances médicales particulières, **fiche individuelle d'exposition**, **rôle du Médecin du Travail**
- se préoccuper au niveau collectif des **infirmières libérales**
- **notre étude n'est qu'un "état des lieux" et n'a pas de valeur épidémiologique**, il serait souhaitable de **la poursuivre** et peut-être de **l'associer à d'autres travaux** réalisés dans ce domaine, afin **d'effectuer une véritable enquête épidémiologique au niveau collectif**

PREVENTION

- **Législation**

- *circulaire n°678 du 3 mars 1987* (Ministère des Affaires Sociales et l'Emploi)
- *circulaire n°381 du 2 mars 1990* (DGS)
- *décret n°2001-97 du 01/02/01* (Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, Ministère de l'Agriculture et de la Pêche)

- **Prévention technique collective**

- Locaux
- hottes à flux laminaire vertical
- préparation centralisée : isolateur
- système "Pha Seal"
- élimination et traitement des déchets

- **Prévention technique individuelle**

- blouses
- masques
- coiffes
- gants
- lunettes
- matériel de préparation et d'élimination

- **Formation et information**

Protocoles et pratiques de manipulation

- **Surveillance médicale**

- **visite d'embauche** : restrictions ou contre-indications ; examens complémentaires
- **visites périodiques** :
 - interrogatoire, surveillance clinique et biologique
 - fiches individuelles d'exposition
 - état journalier et nominatif des activités de préparation des chimiothérapies
- **visites spontanées** ou à l'occasion d'un **accident de travail**
- **répertoire des incidents et contaminations accidentelles**