

Exposition professionnelle des personnels de santé hospitaliers aux médicaments cytotoxiques

Biométrie et mesure de la contamination des surfaces

AUTEURS :

S. Ndaw, F. Denis, P. Marsan, A. Rémy, A. Robert, département Toxicologie et biométrie, INRS

EN RÉSUMÉ

Utilisés dans le traitement des cancers, les médicaments cytotoxiques présentent une toxicité intrinsèque, du fait de leurs propriétés génotoxiques, cancérigènes et tératogènes. Une étude réalisée dans 12 établissements hospitaliers, pour évaluer les expositions à ces substances, a montré que plus de la moitié des professionnels suivis avait des niveaux quantifiables de cytotoxiques dans leurs urines. Le personnel des services d'oncologie était plus fréquemment exposé que celui des pharmacies. Les mesures de la contamination de l'environnement de travail ont apporté des éléments sur les principales sources d'exposition. Tous les moyens doivent donc être mis en œuvre pour réduire ces expositions, en identifiant les catégories professionnelles susceptibles d'être exposées afin de leur proposer des mesures de prévention adaptées et efficaces.

MOTS CLÉS

Surveillance biologique / Personnel soignant / Produit cytotoxique / Contamination / Biométrie / Milieu de soins / Frottis de surface / Prélèvement surfacique

Les risques pour la santé des professionnels liés à la manipulation des médicaments cytotoxiques sont une préoccupation majeure en santé au travail. Utilisés dans le traitement des cancers, les médicaments cytotoxiques présentent une toxicité intrinsèque liée à leur mécanisme d'action sur les cellules. La plupart de ces composés possède des propriétés génotoxiques, cancérigènes ou reprotoxiques [1, 2]. Les risques liés à l'exposition professionnelle aux médicaments cytotoxiques ont été rapportés depuis les années 80 [3]. Si le risque de cancer éventuellement induit n'a pas été démontré par les études rétrospectives [4], quelques études ont mis en évidence des effets génotoxiques déterminés par des tests d'aberrations chromosomiques, des comètes ou d'échanges de chromatides sœurs [5]. Le risque sur la reproduction est en revanche

plus documenté. Plusieurs études ont montré une augmentation du risque d'avortements spontanés, de malformations fœtales lors de grossesses chez des manipulatrices exposées ou une baisse de la fertilité chez les femmes [6 à 8]. Ces anticancéreux présentent, au cours de leur manipulation, des risques d'autant plus préoccupants que le personnel est exposé à une variété de substances et que les connaissances restent encore insuffisantes pour en apprécier avec certitude l'impact à long terme.

Ces expositions surviennent lors de toutes les étapes de la mise en œuvre des cytotoxiques (fabrication, préparation, transport, administration et élimination). Il est admis que la voie percutanée est la principale voie d'absorption des médicaments cytotoxiques pour les personnels de santé [9], par le biais des contaminations des surfaces de travail. La contamination

Exposition professionnelle des personnels de santé hospitaliers aux médicaments cytotoxiques

Biométrie et mesure de la contamination des surfaces

fréquente de ces surfaces, aussi bien dans les services d'oncologie que dans les pharmacies hospitalières, a été largement documentée ces dernières années [10 à 12]. Ces surfaces comprennent les paillasses, les sols, les flacons de médicaments, les seringues, les faces externes des poches, les draps des patients...

Afin de maîtriser les risques liés à la manipulation des médicaments cytotoxiques et de garantir la sécurité des professionnels de santé, plusieurs mesures ont été prises dans les hôpitaux et des guides de bonnes pratiques ont été élaborés, notamment par des sociétés savantes. Les recommandations portent aussi bien sur les locaux et les équipements de protection que sur les méthodes de travail (reconstitution, administration et élimination) ou la formation du personnel [13 à 16]. Elles s'adressent aux professionnels susceptibles d'être en contact direct avec ces médicaments ou avec les excréta des patients : infirmiers, pharmaciens, médecins, préparateurs en pharmacie, aides-soignants. En 2016, le Parlement européen a publié un document dans lequel, au travers de onze recommandations, il exhorte la Commission européenne à prendre les mesures nécessaires pour promouvoir des pratiques de prévention et mettre en place une législation visant à protéger les professionnels de santé manipulant des médicaments cytotoxiques [17].

En effet, les études publiées depuis les années 2000 font encore état d'exposition du personnel de santé et de contaminations fréquentes des surfaces de travail dans les hôpitaux [18 à 20]. Il est donc essentiel pour les établisse-

ments hospitaliers de mettre en place des programmes pour évaluer les expositions, juger de l'efficacité des mesures de prévention et établir des priorités.

La biométrie et la mesure de la contamination de l'environnement de travail sont des méthodes d'évaluation couramment employées. La biométrie a été utilisée depuis plusieurs années pour montrer l'exposition du personnel de santé aux médicaments cytotoxiques. Elle repose sur le dosage des cytotoxiques ou de leurs métabolites, habituellement dans les urines, et permet de prendre en compte toutes les voies d'absorption (cutanée, respiratoire et orale). Par conséquent, elle rend également compte de l'efficacité des méthodes de travail et des moyens de protection utilisés. Les médicaments les plus étudiés sont le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le méthotrexate, les sels de platine et le 5-fluorouracile. Les prélèvements de surface sont, pour leur part, utiles, notamment pour évaluer l'efficacité des procédures de nettoyage et sensibiliser le personnel au respect des bonnes pratiques de manipulation et aux principales sources de contamination.

Cet article présente les résultats principaux de campagnes menées auprès de 12 établissements hospitaliers en France pour évaluer les expositions des professionnels aux médicaments cytotoxiques. Les concentrations urinaires de cyclophosphamide, d'ifosfamide, de méthotrexate et d' α -fluoro- β -alanine (FBAL), principal métabolite urinaire du 5-fluorouracile, ont été mesurées auprès d'une population de préparateurs en pharmacie, pharmaciens, infirmiers, aides-soignants et agents des services hospitaliers (ASH). Des mesures de

la contamination de l'environnement de travail ont également été réalisées par des prélèvements de surface.

MÉTHODOLOGIE

DESCRIPTION DES ÉTABLISSEMENTS SUIVIS

Douze établissements hospitaliers, dont 4 centres de lutte contre le cancer (CLCC), 5 centres hospitaliers (CH), un centre hospitalier universitaire (CHU) et 2 cliniques, ont participé à l'étude entre 2008 et 2012. La reconstitution (ou préparation) des médicaments cytotoxiques était réalisée au sein d'une unité centralisée de préparation des cytotoxiques (UCPC) de la pharmacie dans 10 des 12 établissements. Dans les deux autres, la préparation était assurée par les infirmiers dans le service utilisateur et dans des locaux dédiés.

Deux types d'équipement de protection collective étaient utilisés pour l'activité de reconstitution :

- les postes de sécurité cytotoxiques (PSC), communément appelés hottes à flux laminaire vertical, caractérisés par la présence de 3 filtres à très haute efficacité et d'une extraction de tout l'air de l'enceinte vers l'extérieur de la pièce ;
- les isolateurs, enceintes étanches et rigides maintenues en surpression ou dépression, la manipulation se faisant par l'intermédiaire de manchettes équipées de gants en néoprène.

L'évaluation de l'exposition a été réalisée chez des préparateurs en pharmacie, chez des pharmaciens des UCPC et auprès des

équipes des services d'oncologie : infirmiers, aides-soignants, ASH, médecins. Les participants ont été recrutés sur la base du volontariat. Les informations relatives à la recherche leur ont été transmises et leur consentement éclairé écrit a été recueilli au préalable.

QUESTIONNAIRE

Chaque participant a rempli un questionnaire destiné à fournir des renseignements sur l'activité professionnelle. Il décrivait notamment le poste de travail occupé, les médicaments cytotoxiques employés (nombre de flacons, nombre de poches...), la manipulation d'excreta, les moyens de protection individuelle, les incidents éventuels (bris de flacons, déversements accidentels, éclaboussures...).

PRÉLÈVEMENTS D'URINE

Les prélèvements urinaires ont été effectués en début et fin de poste de travail durant cinq jours consécutifs dans les hôpitaux suivis. En fonction des plannings et des cycles de travail, chaque participant a été suivi pendant 2 à 5 jours et a fourni 4 à 10 échantillons d'urine. Le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le méthotrexate et la FBAL ont été dosés dans les échantillons urinaires recueillis (**encadré 1**). Les échantillons d'urine dans lesquels au moins l'une des quatre substances était quantifiée, c'est-à-dire identifiée avec des valeurs urinaires mesurables, étaient considérés comme positifs. De même, les participants étaient considérés comme exposés lorsqu'au moins un de leurs échantillons urinaires était positif.

PRÉLÈVEMENTS DE SURFACE

Les prélèvements de surface ont été réalisés durant les périodes d'activité sur différentes surfaces susceptibles d'être contaminées par les médicaments cytotoxiques dans les UCPC et les services d'oncologie : faces externes des flacons ou des poches, faces externes des gants, paillasse, poignées de porte, téléphones, souris d'ordinateur, plateaux de soins... L'échantillonnage était effectué par essuyage à l'aide d'une compresse imbibée d'eau, sur des surfaces de 10 cm x 10 cm ou sur la totalité de l'objet. Le cyclophosphamide ou le 5-fluorouracile a été dosé dans les échantillons de surface. Les échantillons de surface dans lesquels le cyclophosphamide ou le 5-fluorouracile était quantifié, c'est-à-dire identifié avec des quantités mesurables, étaient considérés comme positifs.

ANALYSES STATISTIQUES

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Stata 12.1. Le test du Chi-2 d'indépendance a été effectué pour déterminer s'il existait une association signifi-

cative entre la variable d'exposition (variable binaire : absence ou présence de cytotoxiques) et les variables explicatives catégorielles (nombre de reconstitutions, catégorie professionnelle). Lorsque le test de Chi-2 d'indépendance était statistiquement significatif, un modèle de régression logistique a été appliqué afin de modéliser la relation entre la variable d'exposition et la variable explicative. La régression logistique permet de calculer la probabilité de présence de l'exposition, en fonction de la variable explicative, exprimée par un *Odds Ratio* (OR), qui quantifie l'association entre l'exposition et le facteur de risque. Le niveau de significativité statistique a été fixé à 5 %.

RÉSULTATS

Dans les établissements hospitaliers suivis, les quatre médicaments d'intérêt ont été fréquemment utilisés durant la période de suivi.

Dans les UCPC, les équipements de protection individuelle (EPI) étaient constitués, notamment, de vêtements de travail (pantalon et veste) avec éventuellement une

↓ **Encadré 1**

> MÉTHODES DE DOSAGE DES MÉDICAMENTS CYTOTOXIQUES

Le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le méthotrexate et l' α -fluoro- β -alanine (FBAL, métabolite urinaire du 5-fluorouracile) ont été dosés dans les échantillons urinaires par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS). Les limites de quantification étaient 0,05 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ pour le cyclophosphamide, 0,1 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ pour l'ifosfamide et le méthotrexate, et 1 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ pour la FBAL.

Pour les prélèvements de surface, le cyclophosphamide et le 5-fluorouracile ont été également dosés par HPLC-MS/MS. Les limites de quantification étaient respectivement de 0,02 ng pour 100 cm² et de 0,5 ng pour 100 cm². Pour les différents objets tels que les téléphones, poignées de porte, gants..., ces limites étaient de 0,02 ng par objet pour le cyclophosphamide et de 0,5 ng par objet pour le 5-fluorouracile.

Exposition professionnelle des personnels de santé hospitaliers aux médicaments cytotoxiques

Biométrie et mesure de la contamination des surfaces

surblouse à usage unique, d'une charlotte, d'un masque médical, de chaussures spécifiques avec éventuellement des surchaussures, d'une triple paire de gants (latex, néoprène, nitrile) pour les reconstitutions en isolateur et d'une double paire de gants (latex et/ou nitrile) pour les reconstitutions sous PSC. Les personnels non affectés à la reconstitution portaient généralement une simple paire de gants (latex ou nitrile) et plus rarement une double paire. Les principales activités des préparateurs en pharmacie consistaient en la réception des commandes de médicaments, la préparation des plateaux et la reconstitution des médicaments. Ils avaient également en charge l'entretien des surfaces de travail de l'UCPC. Les pharmaciens étaient chargés de la validation des fiches de fabrication et des préparations et de la gestion de l'UCPC. Dans les services d'oncologie, le personnel était équipé de vêtements de travail avec éventuellement une surblouse, d'un masque médical et d'une simple paire de

gants en latex, vinyle ou nitrile. L'administration des médicaments cytotoxiques aux patients était assurée par les infirmiers, à l'exception des injections intrathécales de méthotrexate assurées par les médecins. Les aides-soignants étaient chargés des soins aux patients et les ASH de l'entretien et de l'hygiène des locaux.

BIOMÉTRIOLOGIE

DONNÉES PAR ÉTABLISSEMENT HOSPITALIER

Un total de 250 sujets, répartis dans les UCPC et les services d'oncologie, a participé à cette enquête : 16 pharmaciens, 56 préparateurs, 104 infirmiers, 48 aides-soignants, 14 ASH, 4 médecins et 8 participants de professions diverses (magasinières, esthéticiennes et coursiers). Le **tableau I** présente les expositions aux médicaments cytotoxiques en fonction des établissements hospitaliers, avec leurs principales caractéristiques. Le nombre de reconstitutions variait entre 3 000 et 28 000 par an. Cinq

établissements sur 12 effectuaient moins de 20 000 reconstitutions annuelles. Des expositions quantifiables ont été trouvées dans 11 des 12 établissements suivis.

Au total, 15 % de tous les échantillons urinaires (250/1703) étaient positifs et 53 % (132/250) des participants étaient exposés. L'exposition était rare dans l'établissement 2 et n'a pas été constatée pour les 3 participants de l'établissement 12. Dans les 10 autres établissements, le pourcentage de participants exposés variait de 42 à 80 %. Le pourcentage d'échantillons urinaires positifs était plus faible, atteignant au maximum 30 % pour l'établissement 1.

Les expositions observées n'étaient généralement pas systématiques mais plutôt sporadiques : la plupart des salariés exposés ont excrété des médicaments dans leurs urines une à trois fois durant la semaine de recueil. Cependant, pour une dizaine de salariés, les prélèvements urinaires étaient systématiquement positifs à chaque poste de travail.

↓ Tableau I

> EXPOSITIONS AUX MÉDICAMENTS CYTOTOXIQUES EN FONCTION DES ÉTABLISSEMENTS HOSPITALIERS

| Établissement | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Nature des établissements | CLCC* | CH** | CH | CLCC | Clinique | CLCC | CLCC | CH | CH | CH | CHU*** |
| Reconstitution centralisée | Oui | Oui | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Non | Oui | Oui | Oui |
| Équipement de protection collective | Isolateur | Isolateur | Isolateur | Isolateur | PSC**** | Isolateur | PSC | PSC | Isolateur | Isolateur | PSC |
| Nombre de reconstitutions/an | 20 000 | 14 000 | 13 500 | 20 000 | 7 500 | 26 000 | 23 000 | 8 500 | 3 000 | 20 000 | 28 000 |
| Nombre de participants | 19 | 20 | 31 | 15 | 5 | 20 | 26 | 12 | 12 | 44 | 43 |
| Nombre de participants avec échantillons urinaires positifs (%) | 15 (79 %) | 1 (5 %) | 15 (48 %) | 8 (53 %) | 4 (80 %) | 15 (75 %) | 16 (61 %) | 9 (75 %) | 5 (42 %) | 23 (52 %) | 21 (49 %) |
| Nombre de prélèvements | 121 | 145 | 188 | 114 | 26 | 141 | 168 | 97 | 80 | 271 | 334 |
| Nombre de prélèvements urinaires positifs (%) | 37 (30 %) | 2 (1 %) | 26 (14 %) | 14 (12 %) | 6 (23 %) | 37 (26 %) | 29 (17 %) | 21 (22 %) | 6 (8 %) | 36 (13 %) | 36 (11 %) |

* CLCC : centre de lutte contre le cancer – ** CH : centre hospitalier – *** CHU : centre hospitalier universitaire – **** PSC : poste de sécurité cytotoxique

Les quatre indicateurs biologiques d'exposition (cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate et FBAL) ont tous été quantifiés dans les échantillons urinaires recueillis (tableau II), principalement dans les prélèvements de fin poste : près de 85 % des échantillons positifs étaient des urines de fin de poste.

Les échantillons urinaires étaient en général positifs pour un seul médicament cytotoxique, mais dans certains prélèvements, jusqu'à 4 médicaments cytotoxiques ont pu être quantifiés. Le cyclophosphamide et le métabolite du 5-fluorouracile, qui font partie des médicaments les plus couramment utilisés, ont été les plus fréquemment retrouvés dans les échantillons urinaires. Les concentrations étaient com-

> DOSAGE DES MÉDICAMENTS CYTOTOXIQUES DANS LES URINES DE PATIENTS TRAITÉS

Le cyclophosphamide et l' α -fluoro- β -alanine (FBAL, métabolite urinaire du 5-fluorouracile) ont été dosés dans des échantillons urinaires recueillis auprès de patients en début de cycle de traitement. Les urines ont été prélevées avant et pendant les 24 heures suivant l'administration du traitement. Pour le cyclophosphamide, les concentrations les plus élevées se situaient entre 6 et 12 heures après l'administration avec des niveaux de

l'ordre de 100 mg.L⁻¹ pour une dose injectée de 800 mg. Concernant l' α -fluoro- β -alanine, des concentrations maximales de l'ordre de 450 mg.L⁻¹ ont été relevées 18 à 24 heures après l'administration pour une dose injectée de 1600 mg de 5-fluorouracile. Les concentrations mesurées dans les urines des patients traités sont 10 000 à 100 000 fois supérieures aux concentrations mesurées chez les professionnels exposés.

prises entre 0,05 et 0,99 μ g.L⁻¹ pour le cyclophosphamide, 0,10 et 0,44 μ g.L⁻¹ pour l'ifosfamide, 0,10 et 3,17 μ g.L⁻¹ pour le méthotrexate et 1,0 et 24,5 μ g.L⁻¹ pour la FBAL. Les niveaux des expositions

observés atteignaient des maxima de l'ordre de 20 à 30 fois les limites de quantification, ce qui est faible par rapport aux concentrations mesurées dans les urines des patients (encadré 2).

↓ Tableau II

> ÉTENDUES DES CONCENTRATIONS URINAIRES (μ g.L⁻¹) EN CYCLOPHOSPHAMIDE, IFOSFAMIDE, MÉTHOTREXATE ET α -FLUORO- β -ALANINE DANS LES DIFFÉRENTS ÉTABLISSEMENTS HOSPITALIERS.

| Établissement | Étendue (μ g.L ⁻¹) | | | |
|---------------|--|--|--|--|
| | Cyclophosphamide IQ* : 0,05 μ g.L ⁻¹ | Ifosfamide IQ : 0,1 μ g.L ⁻¹ | Méthotrexate IQ : 0,1 μ g.L ⁻¹ | α -fluoro- β -alanine IQ : 1 μ g.L ⁻¹ |
| 1 | 0,06 – 0,99 | 0,10 – 0,25 | – | 1,00 – 22,7 |
| 2 | – | – | 0,50 – 0,88 | – |
| 3 | 0,05 – 0,42 | – | 0,15 – 1,42 | 1,01 – 6,03 |
| 4 | 0,05 – 0,75 | 0,16 | – | 1,08 – 11,0 |
| 5 | – | – | – | 1,23 – 7,86 |
| 6 | 0,05 – 0,86 | 0,10 – 0,18 | 0,10 – 0,15 | 1,00 – 7,62 |
| 7 | 0,05 – 0,29 | 0,10 – 0,44 | 0,10 – 1,73 | 1,00 – 14,3 |
| 8 | 0,05 – 0,75 | 0,11 – 0,11 | – | 1,00 – 7,83 |
| 9 | 0,11 | 0,20 | – | 1,09 – 14,6 |
| 10 | 0,05 – 0,50 | 0,10 – 0,15 | 0,13 – 3,17 | 1,10 – 8,83 |
| 11 | 0,05 – 0,81 | 0,10 | 0,15 – 2,25 | 1,00 – 24,5 |
| 12 | – | – | – | – |
| TOUS | 0,05 – 0,99 | 0,10 – 0,44 | 0,10 – 3,17 | 1,00 – 24,5 |

*LQ : limite de quantification

Exposition professionnelle des personnels de santé hospitaliers aux médicaments cytotoxiques

Biométrie et mesure de la contamination des surfaces

DONNÉES PAR CATÉGORIE PROFESSIONNELLE

Dans le [tableau III](#), les expositions ont été exprimées en fonction de la catégorie professionnelle, tous établissements confondus : toutes les catégories professionnelles étaient exposées, sauf les médecins (qui n'étaient que 4).

Avec un pourcentage identique de préparateurs et de pharmaciens exposés, de l'ordre de 44 %, aucune différence n'a été observée dans le pourcentage d'échantillons urinaires positifs (10 %) entre ces deux populations. Les pharmaciens suivis dans cette étude ne réalisaient aucune reconstitution de médicaments cytotoxiques, une de leurs principales activités consistait en la validation des fiches de fabrication et des préparations (poches, seringues) avant dispensation dans les services de soins, ce qui implique une manipulation constante des préparations. L'examen des questionnaires a par ailleurs montré que les préparateurs étaient plus susceptibles d'être exposés lorsqu'ils

étaient affectés à d'autres tâches, comme la préparation des plateaux ou la gestion des stocks de médicaments cytotoxiques.

Dans les établissements 5 et 8 sans reconstitution centralisée (tableau I), les expositions sont élevées, au regard du nombre relativement faible de reconstitutions annuelles réalisées (7 500 et 8 500). Il n'est cependant pas possible d'attribuer ces expositions élevées uniquement à l'absence de reconstitution centralisée, les infirmiers effectuant dans la même journée des activités de reconstitution et d'administration de médicaments.

Dans les services d'oncologie, le personnel soignant, en contact constant avec les patients traités, était également contaminé. Plus de la moitié des infirmiers et des aides-soignants a été exposée durant la période de suivi (tableau III).

L'analyse des questionnaires n'a pas fait ressortir de relation systématique entre l'administration de médicaments cytotoxiques effec-

tuée par les infirmiers et l'exposition de ces derniers. Par ailleurs, les infirmiers mentionnaient souvent manipuler les excréta des patients, au même titre que les aides-soignants qui s'occupaient de la toilette des patients et de la gestion de la literie. La plupart des médicaments cytotoxiques se retrouve inchangée, ou sous forme de métabolites actifs, dans les excréta, urines, selles, sueurs, vomissures et salive des patients, qui sont de fait une source d'exposition non négligeable pour les soignants. L'analyse des questionnaires a aussi mis en lumière un port irrégulier de gants chez les infirmiers, notamment lors de la manipulation de poches de chimiothérapie, d'interventions sur un pousse-seringue ou de dépose de perfusions.

Les ASH, de par leur fonction, n'étaient pas en contact direct avec les médicaments ni avec les patients. Ils étaient pourtant autant exposés que les autres catégories professionnelles, avec 50 % des ASH exposés et 15 % de

↓ [Tableau III](#)

> EXPOSITIONS AUX MÉDICAMENTS CYTOTOXIQUES EN FONCTION DES CATÉGORIES PROFESSIONNELLES, TOUS ÉTABLISSEMENTS CONFONDUS.

| | Préparateurs | Pharmaciens | Infirmiers | Aides-soignants | Agents de services hospitaliers | Médecins | Autres |
|---|--------------|-------------|------------|-----------------|---------------------------------|----------|-----------|
| Nombre de participants | 56 | 16 | 104 | 48 | 14 | 4 | 8 |
| Nombre de participants avec échantillons urinaires positifs (%) | 25 (45 %) | 7 (44 %) | 57 (55 %) | 28 (58 %) | 7 (50 %) | 0 (0 %) | 8 (100 %) |
| Nombre de prélèvements | 411 | 143 | 644 | 332 | 91 | 16 | 66 |
| Nombre de prélèvements urinaires positifs (%) | 45 (11 %) | 14 (10 %) | 112 (17 %) | 55 (17 %) | 14 (15 %) | 0 (0 %) | 10 (15 %) |

leurs prélèvements positifs. Les questionnaires n'ont pas permis d'identifier précisément les tâches à l'origine de leur exposition.

Les gants mis à la disposition des aides-soignants et des ASH étaient généralement des gants vinyle, courts au niveau des poignets et n'offrant pas de protection des avant-bras, notamment lors de la manipulation des excréta, de la literie ou lors de l'entretien des locaux. De plus le port de gants était irrégulier.

Enfin, des participants, qui ne travaillaient pas dans les services d'oncologie ou qui n'avaient pas de contact direct connu avec les médicaments, étaient aussi exposés. C'est le cas notamment des coursiers, regroupés dans la catégorie « autres » dont une des principales activités était le transport des préparations, dans des contenants fermés, entre les différents services.

ANALYSES STATISTIQUES

La relation entre l'exposition des préparateurs ou des pharmaciens et le nombre de reconstitutions annuelles a été explorée. Aucune relation statistiquement significative n'a été mise en évidence entre ces variables.

Le test de Chi-2 d'indépendance n'a pas montré non plus de relation significative entre l'exposition et la catégorie professionnelle. Cependant, en regroupant d'une part les données d'exposition des participants des UCPC (pharmaciens et préparateurs), et d'autre part les données des participants des services d'oncologie (infirmiers, aides-soignants et ASH), il apparaît que ces derniers sont significativement plus exposés que les préparateurs-pharmaciens ($p = 0,001$). Une régression

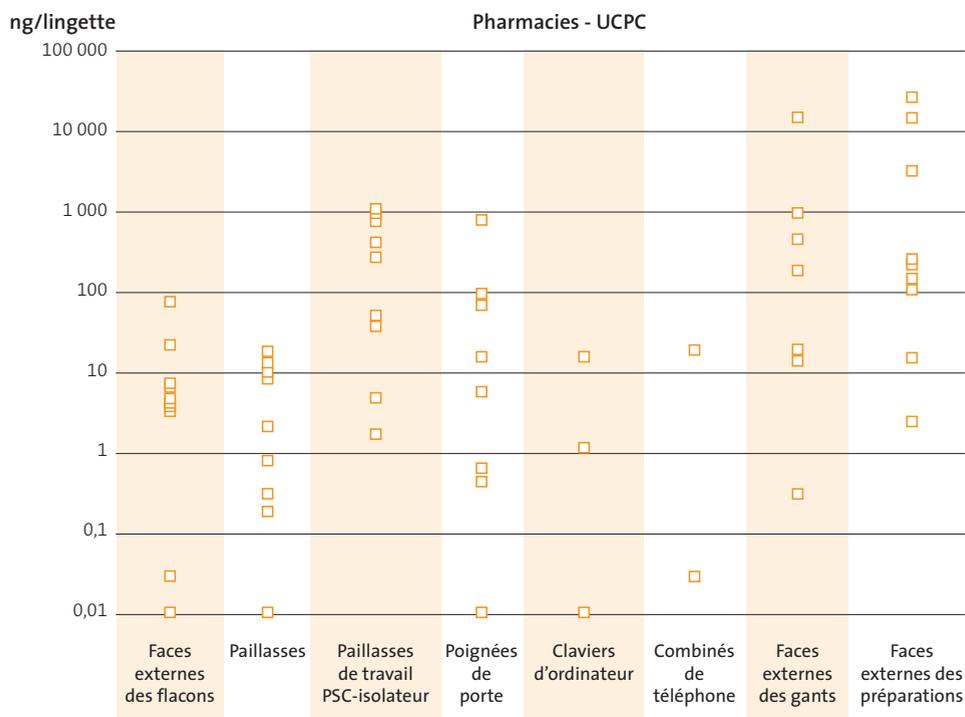


Figure 1. Concentrations en cyclophosphamide ou 5-fluorouracile dans les échantillons de surface prélevés dans les UCPC (n = 63).

logistique (avec effet aléatoire sujet) a ensuite été réalisée afin de modéliser l'exposition en fonction du service (pharmacie vs oncologie). Le service s'est avéré un paramètre statistiquement significatif, avec un OR de 1,87 [intervalle de confiance à 95 % (1,16 – 2,93)], signifiant qu'il y a 87 % de risque en plus d'être exposé pour les personnels des services d'oncologie par rapport aux personnels des pharmacies.

CONTAMINATION DE L'ENVIRONNEMENT DE TRAVAIL

Des mesures de la contamination de l'environnement de travail par les médicaments cytotoxiques ont été réalisées dans 7 établissements hospitaliers. Les figures 1 et 2 présentent, sur une échelle loga-

rithmique en ordonnée, la contamination en 5-fluorouracile ou en cyclophosphamide des surfaces les plus représentatives dans les UCPC et les services de soins. Les niveaux de contamination relevés dans les échantillons de surface étaient très variables d'une surface à l'autre ou d'un établissement à un autre, du dixième de ng par lingette à plus de 10 000 ng par lingette.

PRÉLÈVEMENTS DE SURFACES DANS LES UCPC

Des contaminations ont été régulièrement mises en évidence dans les UCPC sur les paillasse de travail des isolateurs et des PSC, et sur les faces externes des gants des préparateurs (figure 1). Des contaminations élevées, allant jusqu'à 27 µg de cytotoxiques, ont également été relevées sur les faces

Exposition professionnelle des personnels de santé hospitaliers aux médicaments cytotoxiques

Biométrie et mesure de la contamination des surfaces

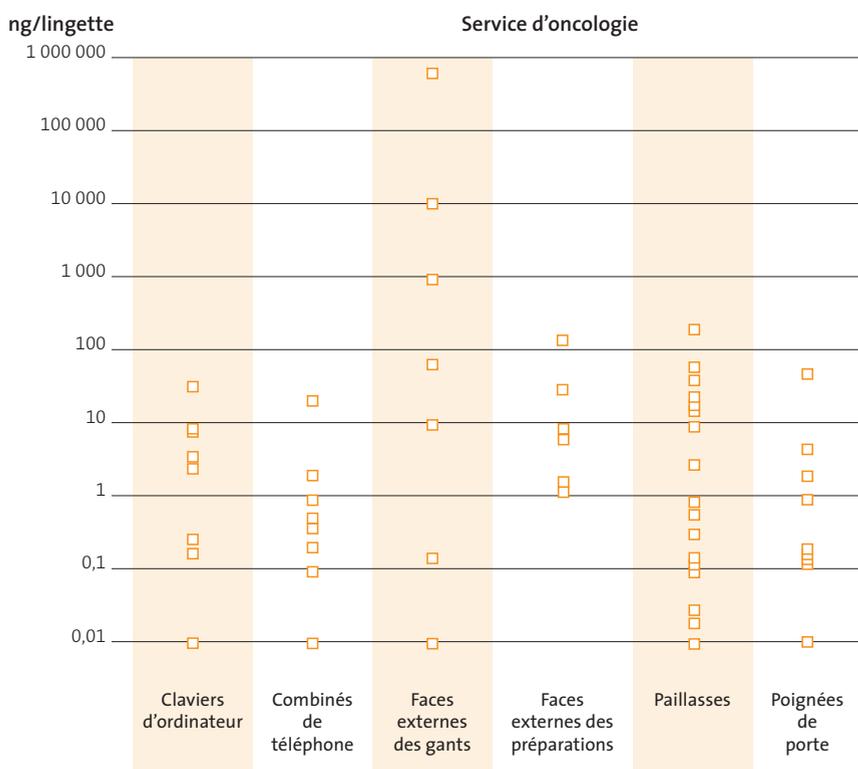


Figure 2. Concentrations en cyclophosphamide ou 5-fluorouracile dans les prélèvements surfaciques effectués dans les services d'oncologie (n = 84).

externes des préparations. Dans l'environnement immédiat des isolateurs ou des PSC, d'autres surfaces étaient également contaminées : faces externes des flacons de cytotoxiques, paillasses, poignées de porte, combinés de téléphone... L'origine de ces contaminations était probablement les gants des préparateurs ou les préparations de chimiothérapie. Ainsi, 85 % des échantillons prélevés sur les surfaces présentées dans la figure 1 étaient contaminées par le cyclophosphamide ou le 5-fluorouracile.

PRÉLÈVEMENTS DE SURFACES DANS LES SERVICES D'ONCOLOGIE

Des contaminations de surfaces ont été également régulièrement mises en évidence dans les ser-

vices d'oncologie, principalement dans les salles de soins. Les surfaces les plus contaminées étaient les paillasses, les faces externes des suremballages des préparations, souvent manipulées sans gants, et les faces externes des gants des infirmiers après pose ou dépose d'une poche de chimiothérapie. Une quantité de 572 µg de 5-fluorouracile a ainsi été relevée sur un gant après la dépose d'une poche. Par conséquent, le retrait de ces gants contaminés constitue une étape critique en termes d'exposition.

Des contaminations ont été relevées également sur les poignées de porte, les claviers d'ordinateur et les combinés de téléphone (figure 2). Ainsi, 73 % des échantillons prélevés sur les surfaces présen-

tées dans la figure 2 étaient contaminées par le cyclophosphamide ou le 5-fluorouracile. D'autres surfaces prélevées dans les différents établissements étaient aussi régulièrement contaminées, notamment les sols, les caisses de transport des préparations, les chariots de soins ou encore différentes surfaces dans les chambres des patients.

DISCUSSION

Cette étude multicentrique, réalisée sur 12 établissements, a mis en évidence des expositions des personnels de santé aux médicaments cytotoxiques. Les principales catégories professionnelles concernées ont été suivies : plus de la moitié des participants avaient des niveaux quantifiables d'anticancéreux dans leurs urines. Cependant, les expositions mesurées, caractérisées par un nombre élevé de prélèvements négatifs (85 %, non quantifiables), peuvent être qualifiées de relativement faibles et sporadiques. Les salariés exposés excrétaient des médicaments dans leurs urines généralement une à trois fois durant la semaine d'évaluation. Seule une dizaine de salariés a été systématiquement exposée, à chaque poste de travail. Peu d'études multicentriques sur des expositions professionnelles ont été réalisées en utilisant la biométrie. Les données rapportées dans la littérature portent sur 2 à 11 établissements et les proportions des professionnels exposés y sont très variables. Certaines études rapportent des pourcentages de travailleurs faiblement exposés, compris entre 0 % et 18 %

[21 à 26]. D'autres études font état de proportions de professionnels exposés comprises entre 55 % et 100 %, du même ordre de grandeur que celles obtenues dans l'étude actuelle [19, 27, 28]. Beaucoup de données disponibles concernent uniquement les pharmaciens, les préparateurs et les infirmiers. En conséquence, les données de l'étude actuelle sur les expositions des aides-soignants et des ASH sont inédites et montrent, contrairement à ce qui est généralement admis, que les expositions aux médicaments cytotoxiques ne concernent pas uniquement les personnels des pharmacies et les infirmiers. Il apparaît clairement que d'autres professionnels, au sein des hôpitaux, peuvent être exposés, comme les aides-soignants et d'autres catégories non impliquées dans l'administration ou le soin (ASH, coursiers...). Les expositions relevées dans cette étude étaient par ailleurs contrastées selon les établissements, probablement en raison de plusieurs facteurs, comme l'organisation du travail (reconstitution centralisée ou non), les mesures de prévention et leur observance, la sensibilisation au risque cytotoxique... Si la reconstitution proprement dite des cytotoxiques paraît bien maîtrisée du fait, entre autres, d'une reconstitution centralisée, de l'utilisation d'isolateur ou de PSC, du port de triple ou double paires de gants et de la formation des préparateurs, les risques d'exposition demeurent présents dans les activités connexes de l'unité de reconstitution (réception des médicaments, préparations des plateaux, validation des préparations, gestion des stocks de médicaments cytotoxiques...). En effet, la multiplicité des tâches réalisées

et un changement moins fréquent des gants, augmentent les risques d'exposition. Par conséquent, les expositions observées dans les UCPC ne peuvent pas être reliées exclusivement à l'activité de reconstitution.

La question de l'efficacité de l'isolateur par rapport au PSC dans la maîtrise de l'exposition a souvent été posée pendant cette étude, mais les données collectées ne permettent pas d'y répondre. Aucune relation entre le nombre de reconstitutions annuelles et l'exposition n'a été mise en évidence. Les données de cette étude montrent que le personnel des services d'oncologie (infirmiers, aides-soignants et ASH) était plus fréquemment exposé que le personnel des pharmacies (préparateurs et pharmaciens). La nature des activités est très différente entre les UCPC et les services de soins, où a été constatée une certaine méconnaissance des sources potentielles d'exposition avec, en conséquence, des moyens de protection inexistantes ou inadéquats. Pour les aides-soignants, les sources d'expositions sont à chercher dans les soins portés aux patients, la manipulation des excréta et de la literie souillée. Dans le cas des ASH, les sources d'exposition sont principalement les contacts cutanés avec les différentes surfaces dans les locaux dont ils ont la charge. De plus, les infirmiers étant considérés comme les plus exposés aux médicaments cytotoxiques, les actions de prévention leur étaient prioritairement destinées. Par conséquent, les aides-soignants et les ASH n'avaient pas toujours à leur disposition des équipements de protection individuelle adaptés et leur niveau de connaissance sur le risque cyto-

toxique était généralement insuffisant.

Des prélèvements de surface ont permis d'évaluer la prévalence et les niveaux de contamination de l'environnement de travail par le cyclophosphamide et le 5-fluorouracile, médicaments cytotoxiques couramment utilisés en oncologie. Les échantillons collectés dans les pharmacies et les services d'oncologie indiquaient que les contaminations étaient fréquentes pour la plupart des surfaces. Les contaminations des environnements de travail ont été rapportées à plusieurs reprises dans la littérature [10, 12, 29].

Les surfaces les plus contaminées étaient les faces externes des gants. Ces contaminations étaient par la suite transférées sur les faces externes des préparations puis sur les paillasses. La contamination des faces externes des préparations pourrait expliquer les expositions observées chez les pharmaciens, amenés à les manipuler lors de la validation des préparations.

Ces prélèvements permettent ainsi de matérialiser les contaminations, d'identifier des sources d'exposition moins connues et d'expliquer parfois les expositions des personnels. C'est le cas notamment de la relation probable entre la contamination des faces externes des préparations et les expositions des pharmaciens et des infirmiers ; de la relation probable entre la contamination des sols et des surfaces dans les chambres des patients et les expositions des ASH ; ou encore de celle entre la contamination des caisses de transport des préparations et les expositions des coursiers. En cela, les prélèvements de surface permettent de sensibiliser les pro-

Exposition professionnelle des personnels de santé hospitaliers aux médicaments cytotoxiques

Biométrie et mesure de la contamination des surfaces

fessionnels sur les sources potentielles d'exposition et sur la nécessité de porter des équipements de protection individuelle.

La contamination de l'environnement de travail pose également la question des expositions fortuites. En effet, dans certaines zones de travail communes comme les salles de soins, le port d'EPI n'est pas attendu en dehors des activités exposantes que sont la manipulation des préparations ou l'administration. Ainsi, toute personne présente dans cet environnement est susceptible d'être en contact avec des surfaces potentiellement contaminées comme les paillasse, les téléphones, les claviers d'ordinateur. Il est donc essentiel de maintenir l'environnement de travail exempt de contamination chimique, de considérer tout personnel dans ces services comme potentiellement exposé et de mettre à sa disposition des EPI adaptés.

Bien que plus d'une trentaine de médicaments cytotoxiques soit d'utilisation courante en secteur hospitalier, seul un nombre limité de substances a dû être choisi pour cette étude. Il ne peut être exclu que des expositions à d'autres médicaments cytotoxiques puissent également survenir. Il reste donc difficile de quantifier le risque pour la santé encouru par les professionnels qui manipulent régulièrement ces médicaments, d'autant plus que le nombre et la variété des médicaments disponibles pour traiter le cancer ne cessent de croître. Tous les moyens doivent être mis en œuvre pour réduire les expositions et les maintenir au niveau le plus faible possible.

Outre les mesures organisationnelles (centralisation des recons-

titutions, optimisation des circuits des cytotoxiques et des déchets, charge de travail...), la maîtrise des expositions passe également par :

- une identification de toutes les catégories professionnelles en contact direct et indirect avec les médicaments cytotoxiques ;
- une identification de toutes les activités exposantes ;
- une information sur les risques pour la santé liés aux expositions à ces composés ;
- une information régulière sur les sources potentielles d'exposition, adaptée à chaque catégorie professionnelle ;
- une formation régulière des préparateurs et des infirmiers sur les risques et les moyens de prévention ;
- une mise à disposition d'EPI adaptés aux tâches à effectuer, couplée à une formation au port et au retrait des EPI ;
- une mise en place de procédures de nettoyage efficaces des surfaces ;
- le maintien d'un environnement de travail propre, exempt de contamination chimique.

Une évaluation régulière de l'impact et de l'efficacité des mesures de prévention doit être réalisée. Elle passe par la biométrie, seul moyen de déterminer les expositions réelles des personnels de santé. La mise en évidence d'une exposition du personnel, quel qu'en soit le niveau, doit alerter sur le manque d'efficacité des moyens de prévention et conduire à mettre en place des mesures correctrices pour maintenir des conditions optimales d'activité sans risque d'exposition.

Dans cette démarche, le rôle du médecin du travail est central. En plus du suivi médical des per-

sonnels, il peut accompagner les équipes dans la mise en place des mesures de prévention. Par ailleurs, le médecin du travail se chargera de prescrire une surveillance biologique qui permettra d'évaluer l'exposition et de s'assurer de la maîtrise des risques.

CONCLUSION

Cette étude sur l'exposition professionnelle aux cytotoxiques par la biométrie et la mesure de la contamination des surfaces a permis de documenter les expositions aux médicaments cytotoxiques dans des établissements hospitaliers. Ces expositions concernent toutes les catégories professionnelles dans les unités de reconstitution des pharmacies et dans les services d'oncologie. Il apparaît que les personnels des services d'oncologie (infirmiers, aides-soignants et ASH) sont plus fréquemment exposés que ceux des pharmacies (préparateurs et pharmaciens). Les mesures de la contamination de l'environnement de travail ont apporté des éléments sur les principales sources d'exposition. Tous les moyens doivent donc être mis en œuvre pour réduire les expositions et les maintenir au niveau le plus faible possible. Il convient avant tout d'identifier toutes les catégories professionnelles susceptibles d'être exposées de façon directe ou indirecte afin de leur proposer des mesures de prévention adaptées. Une évaluation régulière des expositions est recommandée pour s'assurer de l'efficacité durable des mesures de prévention mises en place.

POINTS À RETENIR

- Les médicaments cytotoxiques présentent des risques pour la santé pour les personnels des établissements hospitaliers.
- Les expositions, principalement par voie cutanée, surviennent lors de toutes les étapes de la mise en œuvre des médicaments cytotoxiques.
- Ces expositions concernent toutes les catégories professionnelles dans les unités de reconstitution des pharmacies et dans les services d'oncologie : pharmaciens, préparateurs, infirmiers, aides-soignants, ASH, médecins, coursiers...
- Les contaminations des surfaces sont fréquentes dans les pharmacies et dans les services d'oncologie.
- Des moyens de prévention doivent être mis en œuvre pour réduire les expositions.
- Une évaluation régulière des expositions est recommandée pour s'assurer de l'efficacité durable des mesures de prévention mises en place.

Les auteurs remercient les services de santé au travail, les hôpitaux et les salariés pour leur participation à l'étude. Ils remercient C. Lemoigne du département Études, veille et assistance documentaires de l'INRS pour la veille bibliographique sur les médicaments cytotoxiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Some Antiviral and Antineoplastic Drugs, and other Pharmaceutical Agents. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Volume 76. IARC, 2000 (<http://monographs.iarc.fr/>).
- Anticancéreux : utilisation pratique. 7^e édition. Dossier CNHIM. *Rev Éval Théor.* 2013 ; 34 (5-6) : 2-598.
- HIRST M, TSE S, MILLS DG, LEVIN L ET AL. - Occupational exposure to cyclophosphamide. *Lancet.* 1984 ; 1 (8370) : 186-88.
- SKOV T, MAARUP B, OLSEN J, RØRTH M ET AL. - Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med.* 1992 ; 49 (12) : 855-61.
- MCDIARMID MA, OLIVER MS, ROTH TS, ROGERS B ET AL. - Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. *J Occup Environ Med.* 2010 ; 52 (10) : 1028-34.
- FRANSMAN W, ROELEVELD N, PEELEN S, DE KORT W ET AL. - Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: reproductive outcomes. *Epidemiology.* 2007 ; 18 (1) : 112-19.
- VALANIS B, VOLLMER W, LABUHN K, GLASS A - Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med.* 1997 ; 39 (6) : 574-80.
- CONNOR TH, LAWSON CC, POLOVICH M, MCDIARMID MA - Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings: a review of the evidence. *J Occup Environ Med.* 2014 ; 56 (9) : 901-10.
- HON CY, TESCHKE K, DEMERS PA, VENNERS S - Antineoplastic drug contamination on the hands of employees working throughout the hospital medication system. *Ann Occup Hyg.* 2014 ; 58 (6) : 761-70.
- SCHIERL R, BÖHLANDT A, NOWAK D - Guidance values for surface monitoring of antineoplastic drugs in German pharmacies. *Ann Occup Hyg.* 2009 ; 53 (7) : 703-11.
- HEDMER M, WOHLFART G - Hygienic guidance values for wipe sampling of antineoplastic drugs in Swedish hospitals. *J Environ Monit.* 2012 ; 14 (7) : 1968-75.
- BERRUYER M, TANGUAY C, CARON NJ, LEFEBVRE M ET AL. - Multicenter study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 36 Canadian hospitals: a 2013 follow-up study. *J Occup Environ Hyg.* 2015 ; 12 (2) : 87-94.
- Guide de prévention. Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux. GP 65. Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTSAS), 2008 (<http://asstsas.qc.ca/publication/guide-de-prevention-manipulation-securitaire-des-medicaments-dangereux-gp65>).
- NDAW S, CAPITAINE L - Médicaments cytotoxiques et soignants. Manipuler avec précaution ! 1^{re} édition. Édition INRS ED 6138. Paris : INRS ; 2012 : 6 p.
- Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. NIOSH Alert. Center for Disease Control and Prevention (CDC), 2004 (www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf).
- FALCY M, NDAW S, PILLIÈRE F - Cytotoxiques : évaluation des risques professionnels. Encyclopédie médico-chirurgicale. Pathologie professionnelle et de l'environnement 16-545-A-05. Issy-

Exposition professionnelle des personnels de santé hospitaliers aux médicaments cytotoxiques

Biométrie et mesure de la contamination des surfaces

BIBLIOGRAPHIE

les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2015 : 11 p.

16 | Preventing occupational exposure to cytotoxic and other hazardous drugs: European policy recommendations. European Parliament, 2016 (www.europeanbiosafetynetwork.eu/wp-content/uploads/2016/05/Exposure-to-Cytotoxic-Drugs_Recommendation_DINA4_10-03-16.pdf).

17 | NDAW S, DENIS F, MARSAN P, D'ALMEIDA A ET AL. - Biological monitoring of occupational exposure to 5-fluorouracil: urinary α -fluoro- β -alanine assay by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in health care personnel. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2010 ; 878 (27) : 2630-34.

18 | HON CY, TESCHKE K, SHEN H, DEMERS PA ET AL. - Antineoplastic drug contamination in the urine of Canadian healthcare workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015 ; 88 (7) : 933-41.

19 | SOTTANI C, GRIGNANI E, ODDONE E, DEZZA B ET AL. - Monitoring Surface Contamination by Antineoplastic Drugs in Italian Hospitals: Performance-Based Hygienic Guidance Values (HGVs) Project. *Ann Work Expo Health*. 2017 ; 61 (8) : 994-1002.

20 | TURCI R, MINOIA C, SOTTANI C, COGHI R ET AL. - Occupational exposure to antineoplastic drugs in seven Italian hospitals: the effect of quality assurance and adherence to guidelines. *J Oncol Pharm Pract*. 2011 ; 17 (4) : 320-32.

21 | SOTTANI C, PORRO B, IMBRIANI M, MINOIA C - Occupational exposure to antineoplastic drugs in four Italian health care settings. *Toxicol Lett*. 2012 ; 213 (1) : 107-15.

22 | YOSHIDA J, KODA S, NISHIDA S, YOSHIDA T ET AL. - Association

between occupational exposure levels of antineoplastic drugs and work environment in five hospitals in Japan. *J Oncol Pharm Pract*. 2011 ; 17 (1) : 29-38.

23 | CONNOR TH, DEBORD DG, PRETTY JR, OLIVER MS ET AL. - Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. *J Occup Environ Med*. 2010 ; 52 (10) : 1019-27.

24 | PIERI M, CASTIGLIA L, BASILICATA P, SANNOLO N ET AL. - Biological monitoring of nurses exposed to doxorubicin and epirubicin by a validated liquid chromatography/fluorescence detection method. *Ann Occup Hyg*. 2010 ; 54 (4) : 368-76.

25 | CANAL-RAFFIN M, KHENNOUFA K, MARTINEZ B, GOUJON Y ET AL. - Highly sensitive LC-MS/MS methods for urinary biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate antineoplastic drugs and routine application. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2016 ; 1038 : 109-17.

26 | SUGIURA S, NAKANISHI H, ASANO M, HASHIDA T ET AL. - Multicenter study for environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in Japan. *J Oncol Pharm Pract*. 2011 ; 17 (1) : 20-28.

27 | KOPP B, CRAUSTE-MANCIET S, GUIBERT A, MOURIER W ET AL. - Environmental and biological monitoring of platinum-containing drugs in two hospital pharmacies using positive air pressure isolators. *Ann Occup Hyg*. 2013 ; 57 (3) : 374-83.

28 | MASON HJ, BLAIR S, SAMS C, JONES K ET AL. - Exposure to antineoplastic drugs in two UK hospital pharmacy units. *Ann Occup Hyg*. 2005 ; 49 (7) : 603-10.