

Exposition du personnel de soins aux cytostatiques

L'expérience des centres hospitaliers de Dax et de Bayonne.

Les cytostatiques 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.

Les différentes données publiées ont mis en évidence que la majorité de ces produits a également une activité mutagène, cancérigène et tératogène [1 à 3]. La survenue de néoplasies secondaires ou d'insuffisances gonadiques chez des patients traités pour un cancer pose la question de l'éventuelle toxicité des cytostatiques sur le personnel soignant manipulant ces produits.

Les risques liés à la manipulation des cytostatiques et la prévention à mettre en œuvre pour limiter l'exposition professionnelle ont fait l'objet de publications qui restent cependant peu nombreuses [1 à 8].

Objectifs

L'objectif de cette étude, réalisée en collaboration avec les services de médecine du travail des Centres hospitaliers de Dax et de Bayonne, était, dans un premier temps, d'établir la réalité de l'exposition professionnelle des soignants aux cytostatiques.

Il s'agissait dans un deuxième temps de sensibiliser le personnel soignant aux risques et d'optimiser les mesures de prévention nécessaires pour limiter les risques liés à cette exposition.

Matériel et méthode

Un « état des lieux » a tout d'abord été réalisé. Pour cela, des études de poste ont été faites dans les différents services où le personnel manipule les cytostatiques. Elles ont mis en évidence que les moyens de protection du personnel exposé aux cytostatiques étaient insuffisants au regard des recommandations publiées les plus récentes [3, 9].

La réalité de l'exposition du personnel manipulant ces produits a été confirmée par la réalisation d'exams biologiques appartenant encore au domaine de l'expérimentation : la recherche de métabolites de cytostatiques dans les urines du personnel soignant.

L'information du personnel sur les objectifs de l'étude s'est faite lors de réunions dans les différents services concernés en expliquant le but de la démarche, au cours des transmissions entre les équipes soignantes

du matin et d'après-midi. L'information était diffusée au personnel de nuit par le personnel d'après-midi, ou très tôt le matin par le service de médecine du travail. Le personnel, sensibilisé au risque, a participé activement à cette étude. Toutes les personnes informées ont été volontaires.

POPULATION ÉTUDIÉE

Cette étude porte sur 54 femmes et 6 hommes. L'âge moyen est de 39 ans. La durée moyenne d'exposition dans un service à risque a été difficile à évaluer car les agents changent parfois souvent de service. La numérotation des volontaires s'est faite par ordre chronologique de réalisation des examens complémentaires.

À Dax

La première recherche de métabolites urinaires a été réalisée en 1999, chez 10 personnes (*tableau I*) :

- quatre infirmières (IDE) et une aide-soignante (AS) du service d'Oncologie (qui assure le nettoyage de la hotte) ;

- quatre infirmières de l'hôpital de jour ;
- une ancienne infirmière du service d'Oncologie (n° 10 dans le tableau) a souhaité faire cet examen. Elle ne manipule plus de cytostatiques depuis au moins 7 ans mais en a beaucoup manipulé pendant 11 ans.

La deuxième recherche a eu lieu en 2000 également chez 10 personnes (*tableau II*) :

V. CAILLAUD *,
M. BENEGAS-BERNARD **,
E. CREPPY ***,
D. SANCHEZ ***,
A.M. TEULIERES *.

* Service de Médecine du travail du Centre hospitalier de la Côte Basque, Bayonne

** Service de Médecine du travail du Centre hospitalier de Dax.

*** Laboratoire de Toxicologie et d'hygiène appliquée, Université Bordeaux 2.

INRS

Documents pour le Médecin du Travail
N° 89
1^{er} trimestre 2002

TABLEAU I

Résultats de la première recherche de métabolites urinaires réalisée en 1999 au Centre hospitalier de Dax.

N° agent	Service	Fonction	Résultat
1	Oncologie	IDE	Présence de métabolites de cytostatiques
2	Oncologie	IDE	Présence de métabolites de cytostatiques
3	Oncologie	IDE	Présence de métabolites de cytostatiques
4	Oncologie	IDE	Présence de métabolites de cytostatiques
5	Oncologie	AS	Présence de métabolites de cytostatiques en faible quantité
6	Hôpital de jour	IDE	Présence de métabolites de cytostatiques
7	Hôpital de jour	IDE	Présence de métabolites de cytostatiques
8	Hôpital de jour	IDE	Présence de métabolites de cytostatiques
9	Hôpital de jour	IDE	Présence de métabolites de cytostatiques
10	Médecine interne	IDE	Présence de métabolites de cytostatiques

TABLEAU II

Résultats de la deuxième recherche de métabolites urinaires réalisée en 2000 au Centre hospitalier de Dax.

N° agent	Service	Fonction	Résultat
1	Oncologie	IDE	Présence de 4 métabolites de cytostatiques
2	Oncologie	IDE	Présence de 2 métabolites de cytostatiques
3	Oncologie	IDE	Présence de 2 métabolites de cytostatiques
4	Oncologie	IDE	Présence de 3 métabolites de cytostatiques sous forme de traces
6	Hôpital de Jour	IDE	Présence de 3 métabolites de cytostatiques
7	Hôpital de Jour	IDE	Présence de 3 métabolites de cytostatiques
8	Hôpital de Jour	IDE	Présence de 3 métabolites de cytostatiques
9	Hôpital de Jour	IDE	Présence de 3 métabolites de cytostatiques
11	Médecine	IDE	Présence de 1 métabolite de cytostatiques
12	Service non soignant	IDE	Présence de 1 métabolite de cytostatiques sous forme de traces

TABLEAU III

Résultats de la première recherche de métabolites urinaires réalisée en 2000 qui concernait le personnel du service d'Oncologie du Centre hospitalier de Bayonne.

N° agent	Service	Fonction	Résultat
1	Oncologie	IDE	Présence d'1 métabolite de cytostatiques sous forme de traces
2	Oncologie	IDE	Présence de 3 métabolites de cytostatiques
3	Oncologie	IDE	Présence en faible quantité d'1 métabolite de cytostatique
4	Oncologie	IDE	Présence de 2 métabolites de cytostatiques
5	Oncologie	IDE	Présence de plusieurs métabolites de cytostatiques
6	Oncologie	IDE	Présence d'1 métabolite de cytostatiques sous forme de traces
7	Oncologie	IDE	Présence de 2 métabolites de cytostatiques en faible quantité
8	Oncologie	IDE	Présence de 2 métabolites de cytostatiques
9	Oncologie	IDE	Présence de 2 métabolites de cytostatiques

TABLEAU IV

Résultats de la deuxième recherche de métabolites urinaires réalisée en février 2001, élargie à une plus grande population du Centre hospitalier de Bayonne.

N° agent	Service	Fonction	Résultat
2	Oncologie	IDE	Absence de métabolites de cytostatiques
3	Oncologie	IDE	Présence en quantité très faible d'1 métabolite de cytostatique
6	Oncologie	IDE	Présence en faible quantité de 2 métabolites de cytostatiques
7	Oncologie	IDE	Présence en faible quantité de 2 métabolites de cytostatiques
8	Oncologie	IDE	Absence de métabolite de cytostatique
10	Oncologie	IDE	Présence de 2 métabolites de cytostatiques
11	Oncologie	AS	Présence en très faible quantité d'1 métabolite de cytostatique
12	Oncologie	AS	Présence de légères traces de 2 métabolites de cytostatiques
13	Oncologie	AS	Présence de légères traces de 2 métabolites de cytostatiques
14	Oncologie	AS	Présence de 2 métabolites de cytostatiques
15	Oncologie	AS	Présence en très faible quantité de 2 métabolites de cytostatiques
16	Oncologie	AS	Présence de 2 métabolites de cytostatiques
17	Oncologie	AS	Absence de métabolites de cytostatique
18	Oncologie	AS	Présence en faible quantité de 2 métabolites de cytostatiques
19	Oncologie	AS	Présence de 2 métabolites de cytostatiques
20	Hématologie	IDE	Présence de 2 métabolites de cytostatiques
21	Hématologie	IDE	Présence de 2 métabolites de cytostatiques
22	Hématologie	IDE	Présence de 2 métabolites de cytostatiques
23	Hématologie	IDE	Présence de 2 métabolites de cytostatiques
24	Hématologie	IDE	Présence de 2 métabolites de cytostatiques
25	Hématologie	IDE	Présence en très faible quantité de 2 métabolites de cytostatiques
26	Hématologie	IDE	Présence en faible quantité de 2 métabolites de cytostatiques
27	Hématologie	IDE	Présence en faible quantité de 2 métabolites de cytostatiques
28	Hématologie	IDE	Présence de 2 métabolites de cytostatiques
29	Hématologie	IDE	Présence de 2 métabolites de cytostatiques
30	Hématologie	IDE	Présence d'1 métabolite de cytostatique
31	Hématologie	IDE	Présence de 2 métabolites de cytostatiques
32	Hématologie	AS	Présence de 2 métabolites de cytostatiques
33	Hématologie	AS	Présence de 3 métabolites de cytostatiques
34	Hématologie	AS	Présence de 2 métabolites de cytostatiques
35	Hématologie	AS	Présence de traces infimes de 2 métabolites de cytostatiques
36	Hématologie	AS	Présence en faible quantité de 2 métabolites de cytostatiques
37	Hématologie	AS	Présence en faible quantité de 2 métabolites de cytostatiques
38	Hématologie	AS	Présence de légères traces de 2 métabolites de cytostatiques
39	Hématologie	AS	Présence de 2 métabolites de cytostatiques
40	Hématologie	AS	Présence en faible quantité de 2 métabolites de cytostatiques
41	Pneumologie	IDE	Présence de 2 métabolites de cytostatiques
42	Pneumologie	IDE	Présence de 2 métabolites de cytostatiques
43	Pneumologie	IDE	Présence en très faible quantité d'1 métabolite de cytostatique
44	Pneumologie	IDE	Présence d'1 métabolite de cytostatique
45	Pneumologie	AS	Présence de traces très faibles de 2 métabolites de cytostatiques
46	Pneumologie	AS	Présence de traces infimes de 2 métabolites de cytostatiques
47	Oncologie	IDE	Présence en faible quantité de 2 métabolites de cytostatiques
48	Hématologie	Médecin	Présence en quantité assez faible de 2 métabolites de cytostatiques

- les huit infirmières du service d'Oncologie et de l'hôpital de jour testées en 1999 ;
- une infirmière du service de Médecine, qui avait autrefois travaillé en Oncologie (n° 11 dans le tableau) et qui, avait manipulé beaucoup de cytostatiques mais, qui, depuis plus de 10 ans, n'en manipule que très peu (environ une chimiothérapie par mois) ;
- une infirmière actuellement reclassée (n° 12 dans le tableau) ayant fait beaucoup de chimiothérapies au domicile et en clinique auparavant (ayant eu cinq avortements spontanés durant cette période) et n'étant plus du tout en contact avec les cytostatiques depuis 1991 ;
- l'aide-soignante et le cadre infirmier (n° 5 et n° 10 dans le tableau) testées en 1999 n'ont pas refait de prélèvement.

À Bayonne

Cinquante-trois prélèvements ont été réalisés : 9 en 2000 et 44 en 2001.

La première recherche de métabolites urinaires a eu lieu en 2000 et concernait le personnel du service d'Oncologie (*tableau III*). Neuf infirmières ont accepté de faire les examens.

La deuxième recherche de métabolites urinaires, en février 2001, fut élargie à une plus grande population (*tableau IV*) :

- infirmières et aides-soignantes du service d'Oncologie (les infirmières n° 2, 3, 6, 7 et 8) ;
- infirmières, aides-soignantes et cadre infirmier du service d'Hématologie ;
- infirmières et aides-soignantes du service de Pneumologie, car il s'agit d'un service qui effectue beaucoup de chimiothérapies.

Les prélèvements urinaires correspondant aux numéros 47 et 48, ont été réalisés en mars 2001 et concernent :

- une infirmière du service d'Oncologie, qui a mani-

pulé des cytostatiques durant un an (de 1992 à 1993), et qui n'en manipule plus depuis 1993 ;

- un médecin du service d'Hématologie, qui réalise des ponctions lombaires avec injections de Méthotrexate® et d'Aracytine®.

BIOLOGIE URINAIRE

L'équipe du service de médecine du travail a recueilli dans les différents services concernés des échantillons urinaires de 50 ml, de préférence en fin de journée de travail, après exposition aux cytostatiques. Les échantillons étaient ensuite congelés au niveau des laboratoires des hôpitaux de Bayonne et de Dax, avant d'être adressées, dans le laboratoire de Toxicologie et d'hygiène appliquée de la Faculté de pharmacie de l'université de Bordeaux.

Technique utilisée (*annexe I*)

Le système Toxi-Lab® utilisé est une méthode rapide de chromatographie couche mince qui donne des résultats qualitatifs et non quantitatifs. Les drogues et les médicaments sont extraits des liquides biologiques en utilisant des tubes spécifiques (Toxi-Tubes A). Ceux-ci contiennent des solvants et des sels tampons capables d'extraire les drogues basiques et neutres. Ces extraits sont concentrés par évaporation permettant ainsi le dépôt de l'échantillon sur des disques chromatographiques (Toxi-Discs A). Ces disques séchés sont introduits dans les ouvertures d'un chromatogramme (Toxi-Gram A).

L'éluion de l'échantillon et des standards contenus dans les disques ainsi que leur position sur le chromatogramme s'établissent durant la migration de l'éluant. Les résultats révèlent des taches colorées ou spots dont la couleur et l'emplacement sur le support sont comparés à des témoins ou à des tables préétablies.

TABLEAU V

Résultats de tests réalisés par la technique Toxi-Lab® sur des échantillons de cytostatiques.

Produits cytostatiques	Étape I	Étape II	Étape III	Étape IV
Eldisine®	rien	rien	rien	rien
Endoxan®	rien	rien	légère fluorescence jaune (départ)	rien
Farmorubicine®	spot bleu-mauve (Rf 50)	rien	rien	rien
Ledertrexate®	rien	rien	fluorescence jaune (départ)	rien
Navelbine®	spot mauve (Rf de 30 à 50)	se décolore	rien	spot marron (Rf de 30 à 50)
Taxol®	spot bleu (Rf 32)	se décolore	rien	spot marron (Rf 32)

Etalonnage de la méthode

Dans le cadre de l'enquête, la pharmacie de l'hôpital de Dax a fourni au laboratoire des échantillons de cytostatiques. Ces médicaments ont été testés par la technique Toxi-Lab® (*tableau V*). Afin de mieux identifier certains métabolites de cytostatiques, le service d'Oncologie de l'hôpital de Bayonne a fourni au laboratoire des prélèvements d'urines de 7 malades traités par antimito-

tiques (2 par Navelbine®, 3 par Taxol®, 2 par Farmorubicine®). Les métabolites retrouvés chez les patients traités sont également retrouvés chez le personnel, mais en quantité supérieure chez les patients.

Dans les urines, que ce soit celles des malades ou du personnel, les produits purs ne sont jamais retrouvés, seuls des métabolites peuvent être identifiés.

Par ailleurs, un étalonnage avec des témoins négatifs a également été réalisé. L'étude d'une population témoin de plus de 2 000 personnes n'a révélé aucun spot correspondant aux métabolites de cytostatiques. Il s'agissait de prélèvements urinaires provenant de l'Institut médico-légal et des hôpitaux pour des recherches toxicologiques autres.

QUESTIONNAIRE DE SANTÉ

Parallèlement aux examens urinaires, un questionnaire a été élaboré (*annexe II*) à partir des données recueillies dans la littérature, des doléances exprimées par le personnel et de leurs antécédents.

Ce questionnaire a été distribué, en majorité dans les services où le personnel manipule beaucoup les cytostatiques, mais aussi dans les services où il en manipule peu.

ÉTUDE DES DOSSIERS MÉDICAUX DES SOIGNANTS

Cette étude a concerné l'ensemble des personnels de Dax et Bayonne travaillant dans des services où sont manipulés des cytostatiques. Des antécédents de malformations fœtales chez les enfants de ces soignants ont été recherchés tout particulièrement.

Résultats

BIOLOGIE URINAIRE

Hôpital de Dax (*tableau I et II*)

Au total, 10 prélèvements ont été réalisés en 1999, et 10 en 2000.

En 1999, les résultats ont montré la présence de métabolites de cytostatiques dans tous les prélèvements urinaires étudiés, y compris chez l'aide-soignante et chez l'infirmière qui ne manipule plus de cytostatiques.

L'aide-soignante assure l'entretien de la hotte quotidiennement et démonte la grille de la hotte une fois par semaine. Des dépôts de cytostatiques ont été retrouvés au niveau des alvéoles de la hotte.

En 2000, tous les prélèvements urinaires étaient également positifs pour la recherche de métabolites de cytostatiques.

Hôpital de Bayonne (*tableau III et IV*)

En 2000, tous les résultats étaient positifs.

En 2001, tous les résultats se sont avérés également positifs, sauf pour 3 personnes (2 de ces 3 personnes avaient eu des résultats positifs lors de la première recherche en mai 2000).

QUESTIONNAIRE DE SANTÉ

A l'hôpital de Dax, 7 questionnaires sur 9 distribués ont été recueillis. On ne retrouve pas d'anomalie notable.

A l'hôpital de Bayonne, 53 questionnaires sur 66 distribués ont été recueillis.

On note, parmi les réponses, un certain nombre de signes cliniques communs à plusieurs personnes manipulant les cytostatiques, présents surtout dans les services où le niveau d'exposition est élevé (*tableau VI*).

Par ailleurs, on note également un nombre inquiétant d'interruptions de grossesses spontanées (9 sur 60) et de malformations fœtales graves (1 sur 60). En outre, 2 cas de stérilité reconnus sont signalés.

ÉTUDE DES DOSSIERS MÉDICAUX

Trois cas de malformation fœtale ont été retrouvés. Même si la méthodologie ne permet pas d'en tirer une conclusion épidémiologique, ce taux dépasse celui de la population générale (autour de 2 % suivant les régions).

Discussion des résultats

L'étude porte sur une population de volontaires et il n'y a pas eu de refus.

BIOLOGIE URINAIRE

Toutes les recherches de métabolites urinaires de cytostatiques sont positives sauf trois, ce qui témoigne d'une imprégnation de l'organisme par les substances

TABLEAU VI

Résultats du questionnaire de santé à l'hôpital de Bayonne : 53 questionnaires sur 66 distribués ont été recueillis.

Service d'Oncologie : 8 questionnaires reçus sur 10 distribués

n° agent	Sexe	Age	Ancienneté dans le service	Formation sur les cytostatiques	Signes cliniques observés	Troubles de la reproduction	Protections utilisées
8	F	27	6 mois	Non	Non	?	Oui
9	F	37	5 ans 1/2	Oui	Non	1 avortement spontané	Oui, depuis peu
10	F	37	8 ans	Oui	<ul style="list-style-type: none"> ● Réactions irritatives ou allergiques cutanées ● Goût métallique ● Sensation de main glacée ● Sensation de brûlure cutanée 	Non	Oui, depuis peu
11	F	32	7 ans	Oui	<ul style="list-style-type: none"> ● Sensation de main glacée 	Non	Oui, depuis peu
12	F	34	6 ans	Non	<ul style="list-style-type: none"> ● Troubles digestifs ● Céphalées ● Chutes de cheveux ● Goût métallique ● Sensation de brûlure cutanée 	Problèmes de stérilité 3 ans	Oui, depuis peu
13	M	36	7 ans	Non	<ul style="list-style-type: none"> ● Réactions irritatives ou allergiques cutanées ● Troubles oculaires ● Troubles digestifs ● Céphalées ● Goût métallique ● Sensation de brûlure de la langue 	Non	Oui
14	M	36	10 ans	Non	<ul style="list-style-type: none"> ● Réactions irritatives ou allergiques cutanées ● Céphalées ● Goût métallique 	?	Oui
15	F	44	15 ans 1/5	Oui	<ul style="list-style-type: none"> ● Chute de cheveux ● Goût métallique 	1 avortement spontané (en 1978)	Oui

Service d'Hématologie : 10 questionnaires reçus sur 10 distribués

n° agent	Sexe	Age	Ancienneté dans le service	Formation sur les cytostatiques	Signes cliniques observés	Troubles de la reproduction	Protections utilisées
16	F	45	?	Oui	<ul style="list-style-type: none"> • Céphalées • Goût métallique • Thrombopénie • Thyroïdite auto-immune 	1 œuf clair	Seulement gants et masque
17	F	32	2 ans	Non	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs • Céphalées • Sensation de brûlure cutanée 	Enceinte au moment du questionnaire	Oui
18	F	28	3 ans	Non	<ul style="list-style-type: none"> • Réactions irritatives ou allergiques cutanées • Goût métallique • Sensation de main glacée 	?	Oui
19	F	37	7 ans 1/5	Non	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs • Epistaxis • Céphalées • Sensation de main glacée 	Non	Oui
20	F	42	10 ans	Non	<ul style="list-style-type: none"> • Epistaxis • Goût métallique • Sensation de main glacée • Sensation de brûlure cutanée 	Non	Oui
21	F	40	13 ans	Oui	<ul style="list-style-type: none"> • Céphalées • Chute de cheveux • Sensation de brûlure cutanée 	Non	Oui
22	F	46	5 ans 1/5	Non	Non	Non	Oui
23	M	30	7 ans	Oui	<ul style="list-style-type: none"> • Réactions irritatives ou allergiques cutanées • Troubles digestifs • Epistaxis • Céphalées • Chute de cheveux • Goût métallique • Sensation de brûlure cutanée 	Paternité prochainement	Oui
24	F	46	13 ans	Oui	<ul style="list-style-type: none"> • Goût métallique • Sensation de brûlure cutanée 	?	Oui
25	F	53	10 ans	Oui	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles digestifs (diarrhées) • Thrombopénie 	Non	Oui

TABLEAU VI
(suite)

Service de Pneumologie : 7 questionnaires reçus sur 10 distribués

n° agent	Sexe	Age	Ancienneté dans le service	Formation sur les cytostatiques	Signes cliniques observés	Troubles de la reproduction	Protections utilisées
26	?	46	7 ans	Non	● Goût métallique	Non	Seulement gants et masque
27	F	46	16 ans	Oui	Non	?	Oui
28	F	43	11 ans	Non	Non	Non	Oui
29	F	45	7 ans	Non	● Céphalées ● Chute de cheveux	1 avortement spontané	Seulement gants et masque
30	F	45	12 ans	Oui (en 2000)	● Céphalées ● Chute de cheveux ● Sensation de main glacée	?	Oui, irrégulièrement
31	F	49	11 ans	Non	● Réactions irritatives ou allergiques cutanées ● Goût métallique ● Sensation de brûlure cutanée	1 enfant malformé, décédé, en 1982 (absence de paroi abdominale)	Oui
32	F	24	2 ans	Oui	● Céphalées ● Goût métallique	?	Seulement gants et masque, blouse depuis 3 mois

manipulées, même chez les aides-soignantes, qui ne préparent pas les cytostatiques mais qui assurent le nettoyage des locaux de préparation des cytostatiques ainsi que le nursing et la toilette des patients (en particulier prise en charge des excréta).

La persistance de métabolites urinaires chez des infirmières ou infirmiers ne manipulant plus de cytostatiques depuis plusieurs semaines (trois semaines pour un infirmier en congés - n° 23, *tableau I*), voire plusieurs années (infirmières ne manipulant plus de cytostatiques, depuis 7 ans - n° 10, *tableau I* - et depuis 9 ans - n° 31, *tableau IV*, infirmière non exposée depuis 10 ans - n° 12, *tableau II*) est très préoccupante. L'étude d'une population témoin ayant permis d'éliminer l'existence de faux positifs.

Plusieurs hypothèses peuvent être développées pour tenter d'expliquer ces résultats :

- Les infirmières qui ne manipulent plus de cytostatiques sont-elles encore en contact avec ces produits par inhalation dans l'air ambiant de leur service ? Cette possibilité peut être envisagée pour l'infirmière

d'Hématologie à Bayonne, mais pas pour celle de Dax qui est dans un service où aucune chimiothérapie n'est effectuée ou préparée. Il en est de même pour l'infirmière n° 12 dans *le tableau II* qui travaille dans un service où elle n'est plus exposée depuis 10 ans...

- Les produits sont-ils stockés au niveau de l'organisme ? Ceci est difficile à concevoir après une si longue période sans manipulation de cytostatiques...

Il faut noter que chaque personne métabolise différemment certains produits, et que de multiples facteurs peuvent intervenir.

Deux soignants du service d'Oncologie de Bayonne, ont négativé leurs résultats en février 2001 alors qu'ils étaient positifs en mai 2000 (n° 2 et n° 8 dans *le tableau IV*). Après interrogatoire lors de la remise des résultats, le cas n° 2 ne prépare plus de chimiothérapie depuis le 1^{er} janvier 2001, car elle souhaite avoir un enfant. Elle continue cependant à administrer les cytostatiques en mettant des gants.

Le cas n° 8 a repris le travail en décembre 2000, après un arrêt de deux mois pour une intervention

chirurgicale au niveau du genou. Au moment du prélèvement urinaire, elle avait recommencé à manipuler des cytostatiques depuis environ une semaine. A noter que cette personne est traitée pour des problèmes d'infertilité.

Le cas n° 17 exposé depuis 9 ans aux cytostatiques (7 ans en Oncologie et 2 ans en Pneumologie), avait été en arrêt maladie durant 4 mois et avait repris son poste de travail depuis 4 mois au moment du prélèvement urinaire.

Pour certains soignants du Service d'Oncologie, n° 2 et 8 dans le *tableau IV*, une déclaration d'accident du travail avait été faite en 1996, en raison de symptômes apparus à la suite du traitement d'un patient par la Caryolysine®, appliquée en badigeonnage cutané pour un mycosis fongicide. Les signes cliniques décrits par ces deux soignants étaient un goût métallique dans la bouche, un prurit du cuir chevelu et un érythème des avant-bras. Ce dernier signe était apparu malgré le port de deux paires de gants en vinyle.

QUESTIONNAIRE DE SANTÉ

Le n° 16 ne manipule plus de cytostatiques depuis 9 ans, mais en a manipulé durant 13 ans sans protection. Il correspond au n° 31 dans le *tableau VI* concernant les résultats des examens biologiques.

Le n° 25 a préparé beaucoup de cytostatiques sans moyens de protection suffisants, durant 4 ans. Il signale une thrombopénie régulière, depuis cette époque.

Le n° 31 était une infirmière ayant manipulé beaucoup de cytostatiques.

Deux infirmières seulement, mentionnent qu'elles préparent les chimiothérapies sous la hotte à flux laminaire en hématologie.

Le questionnaire a permis de retrouver la notion de troubles thyroïdiens, troubles de l'audition, adénomes du sein, migraines parmi le personnel exposé aux cytostatiques. Cependant, aucune relation ne peut être établie. Une étude plus approfondie devrait permettre d'affirmer ou d'infirmer cette relation d'autant plus, que les troubles thyroïdiens sont actuellement fréquents dans la population générale.

En outre, on note la présence de troubles allergiques respiratoires à type d'asthme ou de bronchites asthmatiformes chez les enfants de plusieurs infirmières exposées aux cytostatiques.

ÉTUDE DES DOSSIERS MÉDICAUX

L'étude rétrospective des dossiers cliniques du personnel soignant en place dans les services a permis de

répertorier trois enfants malformés décédés : un enfant « tronc » (sans les membres inférieurs), un enfant sans paroi abdominale (retrouvé dans les questionnaires), un enfant avec une malformation cardiaque grave. En raison de l'anonymat, il n'a pas été possible de comparer les réponses aux questionnaires et les informations des dossiers médicaux.

Mesures de prévention mises en place

Les résultats des examens biologiques effectués sur le personnel exposé aux cytostatiques ont, en partie, contribué à sensibiliser les diverses personnes intéressées et donc à accélérer la mise en place de mesures de prévention.

Afin d'assurer la protection du personnel et de respecter les bonnes pratiques de préparation, d'administration et d'élimination des cytostatiques, un protocole a été établi par un groupe de travail réunissant : la Direction des Soins infirmiers, la Médecine du travail, la Pharmacie, le service d'Hygiène et les surveillantes des services concernés par le risque lié à l'exposition aux cytostatiques.

Ce protocole comporte des consignes sur :

- la préparation ;
- l'administration, l'ablation de la perfusion, l'élimination des déchets, des excréta et du linge ;
- la procédure à suivre en cas d'incident de manipulation (projection oculaire, cutanée, sur les vêtements, ou bris de flacon) ;
- la conduite à tenir en cas d'extravasation ;
- l'entretien de la hotte à flux laminaire ;
- l'entretien de la salle de soins ;
- l'entretien du secteur d'hébergement.

A Dax, une fiche d'exposition individuelle a été réalisée et distribuée aux infirmières concernées. Elle est destinée à répertorier les actes de préparation et d'administration des cytostatiques afin d'évaluer le niveau de risque d'exposition.

Par ailleurs, les moyens de protection individuelle ont été renforcés, après avoir été testés par le personnel :

- surblouses imperméables, à usage unique ;
- gants en nitrile, à manchette longue ;
- masques FFP2S (pièce faciale filtrante arrêtant 94 % d'un aérosol standardisé de 0,6 µm de diamètre aérodynamique moyen) ;
- lunettes de protection individuelles, compatibles avec le port de lunettes correctives ;
- coiffes.

Du matériel de sécurité a été en partie adopté :

- seringues à 3 corps de pompe (système anti-reflux renforcé) disponibles en différents volumes adaptés au volume de la préparation ;
- prises d'air avec filtres hydrophobes ;
- pochettes identifiables de couleur jaune de 20 litres, servant à recueillir les déchets de la préparation sous la hotte. Ces pochettes doivent être fermées hermétiquement avant évacuation.

Un nouveau dispositif de sécurité piégeant les aérosols lors de la préparation et l'administration des cytostatiques, est disponible depuis peu : le système Pha Seal[®]. Il permet de supprimer les aérosols inhérents à la reconstitution des produits et à leur administration.

Conclusions et perspectives

Actuellement, le développement de pathologies en rapport avec l'exposition aux cytostatiques ne peut pas être mis en évidence. En revanche, il est impératif d'exclure les femmes enceintes ou allaitant des postes de préparation. Le décret de février 2001 [10] stipule que les femmes enceintes ou allaitant ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant à des agents toxiques pour la reproduction. L'admission ou le maintien d'une femme en état de procréer ou ayant un projet de grossesse, dans un service où sont manipulés des cytostatiques ne devrait se faire qu'après l'avoir informé des dangers, avoir évalué les risques au poste envisagé et enfin insisté sur la nécessité et l'importance du respect des mesures de prévention. Cette question doit être abordée avec le personnel soignant mais également non soignant de ces services.

Les signes cliniques décrits chez le personnel soignant, témoignent également d'une imprégnation des produits au niveau de l'organisme : le goût métallique dans la bouche et la sensation de main glacée ou de brûlure cutanée sont des signes qui sont retrouvés également chez certains patients traités par chimiothérapie. En outre, les cas non négligeables d'avortements spontanés, de malformations fœtales et de problèmes d'infertilité dans la population soignante étudiée sont conformes aux données de la littérature concernant les risques de troubles de la reproduction [11 à 18]. Dans cette étude, les résultats biologiques et les constatations cliniques chez le personnel exposé aux cytostatiques sont difficiles à interpréter, le risque lié à l'exposition à ces produits en terme de santé étant encore du domaine de la recherche. Cependant il existe un risque probable au niveau individuel (impossible à évaluer actuellement). Les auteurs préfèrent évoquer la notion de

valeur prédictive collective que celle de valeur prédictive individuelle. Cette donnée pourrait être précisée à l'avenir par des études épidémiologiques.

Jusqu'à la parution du décret de février 2001 relatif aux règles de prévention des risques cancérigènes mutagènes ou toxiques, la législation à ce sujet s'avérait pauvre et ce risque mal connu ne relevait pas d'une surveillance médicale particulière. Ceci explique les difficultés rencontrées face à la gestion de ce risque. La remise des résultats biologiques a suscité des inquiétudes de la part du personnel soignant et du personnel administratif, et a été à l'origine de réunions avec les équipes soignantes et la direction. Le risque ne doit être ni banalisé, ni sous-estimé, mais il ne faut pas non plus développer une « cancérophobie » en le dramatisant. Une attitude mesurée doit être adoptée, et en l'absence de preuve évidente, la prudence s'impose avec le renforcement des mesures de protections individuelles et la mise en place d'une préparation centralisée à type d'isolateur. La mise en place de protocoles concernant la manipulation des cytostatiques, ainsi que l'information et la formation du personnel exposé, sont nécessaires. Les infirmières doivent être sensibilisées au risque « cytostatique » lors de leur formation initiale, mais elles doivent également suivre de manière systématique des formations spécifiques pour la manipulation des cytostatiques en particulier quand elles sont affectées dans des services « à risque ».

Certains résultats positifs, tels ceux du personnel ne manipulant plus de cytostatiques depuis des années, vont dans le sens de l'hypothèse d'un stockage dans l'organisme, avec relargage prolongé dans les urines. La mise en évidence, par des examens biologiques urinaires, de l'imprégnation de l'organisme du personnel manipulant ces produits, a permis une prise de conscience plus large du risque et de la nécessité d'améliorer les mesures de prévention afin qu'elles soient efficaces.

Afin d'améliorer la recherche de métabolites urinaires de cytostatiques, l'équipe du laboratoire de Bordeaux (E. Creppy) envisage, dans les mois qui viennent, de réaliser une HPLC (chromatographie liquide haute performance). Cette méthode devrait permettre d'obtenir des résultats quantitatifs en cas de prélèvement positif. Cependant, cette technique ne permet d'étudier qu'un produit à la fois. Elle devra donc être étalonnée grâce à des analyses d'échantillons de produit pur (exemple : Farmorubicine[®] et Navelbine[®]), ainsi que d'urines de malades traités par chimiothérapie avec ces produits.

Dans les mois à venir une unité de préparation centralisée avec un isolateur est prévue à Dax et à Bayonne. Par ailleurs, les protections individuelles ont été renforcées et elles resteront nécessaires pour toute manipulation de cytostatiques réalisée en dehors de l'unité de préparation centralisée (administration,

retrait des perfusions, recueil des excréta...). Le dépistage urinaire peut être un bon moyen de surveillance biologique du personnel exposé aux cytostatiques. De façon à compléter cette étude, un autre dépistage pourrait être effectué dans quelques mois, de façon à évaluer l'efficacité de la mise en place des nouvelles mesures de prévention.

Ce travail s'est intéressé au personnel hospitalier, mais il est nécessaire de se préoccuper, à un niveau collectif, du personnel exposé aux cytostatiques dans les organismes privés, et des infirmières libérales qui préparent et administrent des chimiothérapies au domicile des patients, généralement sans moyens de protection. La surveillance médicale du personnel exposé aux cytostatiques doit être bien établie, au même titre que d'autres surveillances médicales particulières. Les examens complémentaires minimum paraissent être une numération formule sanguine, un bilan hépatique et rénal [19], et la mise au point de biomarqueurs (recherche de cytostatiques ou de leurs métabolites au

niveau urinaire...), au moins une fois par an. La mise en place de fiches individuelles d'exposition paraît également souhaitable, afin d'évaluer de manière précise le niveau d'exposition au risque.

En raison de l'absence de législation à l'époque de l'enquête, une déclaration de maladie à caractère professionnel auprès du médecin inspecteur régional a été faite pour le personnel de Dax, et sera probablement réalisée aussi pour le personnel de Bayonne. Cette déclaration a concerné tous les personnels ayant des prélèvements urinaires positifs pour la recherche de cytostatiques.

Enfin, cette étude n'est qu'un « état des lieux », et il serait souhaitable de la poursuivre et de l'associer à d'autres travaux réalisés dans ce domaine, afin d'effectuer une véritable enquête épidémiologique au niveau collectif. Ceci permettrait d'élucider certains points encore obscurs.

Les auteurs remercient l'Association SANG 64 et le Dr Bauduer (praticien hospitalier, président de l'association SANG 64, Service d'hématologie du Centre hospitalier de la Côte Basque) pour leur aide et leur soutien financier, ainsi que D. Sanchez (maître de conférence universitaire, Laboratoire de Toxicologie et d'hygiène appliquée, Bordeaux) pour sa précieuse collaboration. Ils remercient également le Dr M. Falcy (département Etudes et Assistance médicales, INRS, Centre de Paris) pour son soutien et son aide précieuse tout au long de cette étude.

Bibliographie

- [1] - COUDANE C., LEPORI M.L., REMOND N., VIGNAUD M.C., MARTIN C., MERLE-MICHON S., CZYZ M.A., MISSEYARD V. - 37^e journées de Médecine du travail du personnel hospitalier, Nancy 27-28-29 septembre 2000.
- [2] - DUMONT D. - Risques encourus par les personnels soignants manipulant des cytostatiques, *Archives des Maladies professionnelles*, 1989, **50** (1), pp. 109-125.
- [3] - AHRENS R., BEAUDOIN L., EICKMANN U., FALCY M. ET COLL. - Sécurité dans la manipulation des cytostatiques. Documentation de base : documents de travail destinés aux fonctionnels de sécurité. Comité international de l'AISS, Hambourg, 1996 (ISSA Prevention Series 2019).
- [4] - BRUMEN V., HORVAT D. - Work Environment Influence on Cytostatics Induced Genotoxicity in Oncologic Nurses, *American Journal of Industrial Medicine*, 1996, **30** (1), pp.67-71.
- [5] - BUONO-MICHEL M., ORSIERE T., SARI-MINODIER I., BOTTA A. - Surveillance biogénotoxicologique des infirmières manipulant des cytostatiques, *Archives des Maladies Professionnelles*, 2000, **61** (3), pp. 148- 155.
- [6] - JOCHIMSEN P.R. - Handling of cytotoxic drugs by healthcare workers : a review of the risks of exposure, *Drug Safety*, 1992, **7** (5), pp. 374-380.
- [7] - MOULIN M., FAUCON D. - Pathologies connues et hypothétiques lors de la manipulation des cytostatiques et antiviraux, *THop*, **6**, 1996, pp. 7-9.
- [8] - STUCKER I., DUMONT D. ET HEMON D. - Risques liés à la manipulation des médicaments cytostatiques. Encyclopédie médico-chirurgicale. Intoxications, pathologie du travail. Editions scientifiques et médicales Elsevier. Paris, 1990, 3 p.
- [9] - Médicaments utilisés en cancérologie, 4^e édition. Dossier du CNHIM, revue d'évaluation sur le médicament. Centre national d'information sur le médicament hospitalier, 2001, tome XXI n°1-2 et 1994, tome XV, n° 2-3. Site : www.cnhim.org
- [10] - Décret n°2001-97 du 1^{er} février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérogènes mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le Code du travail (deuxième partie : décrets en conseil d'Etat). *Journal Officiel* du 3 février 2001, pp. 1866-1868.
- [11] - BOUYER J., SAUREL-CUBIZOLLES M.J., GRENIER C., AUSSEL L., JOB-SPIRA N. - Ectopic pregnancy and occupational exposure of hospital personnel, *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1998, **24** (2), pp. 98-103.
- [12] - SELEVAN S.G., LINDBOHRM M.L., HORNUNG R.W., HEMMINKI K. - A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses, *The New England Journal of Medicine*, 1985, **313** (19), pp. 1173-1178.
- [13] - SHORTRIDGE L.A., LEMASTERS G.K., VALANIS B., HERTZBERG V. - Menstrual cycles in nurses handling antineoplastic drugs, *Cancer Nursing*, 1995, **18** (6), pp 439 - 44.
- [14] - SKOV T., MAARUP B., OLSEN J., RORTH M., WINTHEREIK H., LYNGE E. - Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs, *British Journal of Industrial Medicine*, 1992, **49**, pp. 855 - 861.
- [15] - SOTANIEMI E.A., SUTINEN S., ARRANTO A.J., SUTINEN S. ET COLL. - Liver damage in nurses handling cytostatic agents, *Acta Medica Scandinavica*, 1983, **214** (4), pp. 181 - 189.
- [16] - STUCKER I., CAILLARD J.F., COLLIN R., GOUX M., POYEN D., HEMON D. - Cytostatiques : risque d'avortement spontané et préparation des chimiothérapies anticancéreuses chez les infirmières, *Archives des Maladies Professionnelles* 1988, **49** (4), pp 254 - 258.
- [17] - VALANIS B., VOLLMER W., LABUHN K., GLASS A. - Occupational exposure to Antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists, *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 1997, **39** (6), pp.574 - 80.
- [18] - VALANIS B., VOLLMER W.M., STEELE P. - Occupational exposure to antineoplastic agents : self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists, *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 1999, **41** (8), pp. 632 - 8.
- [19] - ATTRAIT O. - Surveillance du personnel exposé aux cytostatiques. *Le Concours Médical*, **121** (38), pp. 2991-2992.

UNE MÉTHODE RAPIDE DE CHROMATOGRAPHIE

■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ e n 5 é t a p e s ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

■ Extraction

Dans un Toxi-Tube A :

- Ajouter l'urine dans le tube jusqu'aux flèches indiquant 5 ml ;
- Fermer le tube et mélanger par retournement pendant 2 minutes (manuellement) ;
- Centrifuger le tube 2 minutes à 2 500 tours/minute (la phase aqueuse colorée se trouve au fond du tube, les molécules toxiques sont dans le solvant).

■ Concentration

- Disposer 2 cupules de concentration dans les puits du support ;
- A l'aide d'une aiguille, déposer dans chaque cupule un Toxi-Disc A ;
- Avec une pipette jetable, transférer le surnageant organique du Toxi-Tube dans les cupules : 5 gouttes dans la première (faible concentration), le reste du surnageant dans la deuxième (forte concentration), en faisant attention à ne pas transférer de la phase aqueuse colorée ;
- Le support avec les cupules couvertes d'une grille est placé sur la plaque chauffante (Th 6). Evaporer à sec.

■ Inoculation

Le Toxi-Gram A est placé sur une surface propre et dure.

- A l'aide d'une aiguille, insérer chaque disque dans les trous du chromatogramme en s'aidant d'un papier Bristol propre, puis appuyer avec le dos de l'ongle ;
- Activer le chromatogramme en le plaçant sur la plaque chauffante face en haut, le côté contenant les disques en dehors pendant 30 à 60 secondes (Th3).

■ Développement

- Avec une pipette de verre, transférer dans la jarre de migration A, 3 ml du liquide de développement (87 ml d'acétate d'éthyle, 3 ml de méthanol et 1,5 ml d'eau), ajouter le volume recommandé d'ammoniaque, tel qu'indiqué sur le flacon de stockage des chromatogrammes, par le fabricant ;
- Fermer la jarre et agiter vigoureusement ;

- Le chromatogramme activé est placé dans la jarre, les bords ne doivent pas toucher les parois ;
- Sortir le chromatogramme lorsque les marqueurs colorés atteignent la ligne de 9,5 cm ;
- Placer le chromatogramme vers le bas sur la plaque chauffante pour évaporer le solvant (Th3).

■ Détection

A chaque étape, la forme, couleur, Rf des spots de l'échantillon, sont comparés à ceux des standards.

● Etape préliminaire

Le chromatogramme est placé sur une grille, dans la jarre Toxi-Dip A1 contenant 15 ml de formaldéhyde, il est ainsi exposé aux vapeurs pendant au moins 5 minutes. Eliminer les vapeurs résiduelles en plaçant les 2/3 inférieurs du chromatogramme sur la plaque chauffante (Th3).

● Etape I

Plonger le chromatogramme dans la jarre Toxi-Dip A2 (acide sulfurique pur) lentement et le retirer, le tenir au dessus de la jarre jusqu'à l'apparition du centre vert de la pseudoéphédrine. Observer la présence éventuelle de spots au niveau de l'échantillon (Rf, couleur)

● Etape II

Plonger le chromatogramme dans la jarre d'eau distillée rapidement, le garder 2 à 5 secondes au dessus de la jarre et le replonger plusieurs fois jusqu'à l'apparition de la couleur bleue du standard d'imipramine.

Certaines substances peuvent apparaître pour la première fois, d'autres peuvent pâlir ou changer de couleur.

● Etape III

Sécher le chromatogramme avec du papier d'essuyage. Observer sous lumière UV (366 nm). Noter les caractéristiques des différents spots.

● Etape IV

Plonger le chromatogramme dans la jarre Toxi-Dip A3 (réactif de Dragendorff), laisser tremper 10 secondes. Sortir et comparer les spots.

Questionnaire sur la manipulation des cytostatiques

A remettre à la Médecine du Travail avant le : 19/02/2001

Fonction :

Age :

Sexe :

Service :

Ancienneté dans le service :

EXPOSITION

Ancienneté d'exposition

■ Autres services avec préparation de chimiothérapie et combien de temps :

■ Fréquence des préparations :

■ Produits principalement manipulés :

■ Formation sur la manipulation des cytostatiques : oui non

Signes cliniques éventuels lors des préparations ou a posteriori

Réactions initiatives ou allergiques : oui non

Si oui :
Respiratoire Cutanées

■ Troubles oculaires : Kératite, conjonctivite oui non

■ Troubles digestifs (nausées...) : oui non

■ Saignements de nez : oui non

■ Céphalées : oui non

■ Vertiges : oui non

■ Chute de cheveux : oui non

■ Goût métallique : oui non

■ Sensation de main glacée : oui non

■ Sensation de brûlure cutanée : oui non

▼ **Autres** :

.....
.....
.....

CADRE FAMILIAL

■ Nombre d'enfants :
Pathologies éventuelles (asthme...) :

■ Problèmes d'infertilité ou de stérilité :
oui non

■ Avortements spontanés (fausses couches) :
oui non

Si oui combien :

■ Grossesses extra-utérines :
oui non

Si oui combien :

■ Enfants malformés :
oui non

Si oui combien :

Quelles malformations ? :

.....

Nombre d'enfants décédés :

PROTECTION

Moyens de protection utilisés

■ Blouse : oui non
Imperméable : oui non

■ Gants imperméables : oui non
Vinyle Latex Autre

■ Masque : oui non
chirurgical : oui non
Autre

■ Lunettes de protection :
oui non

■ Surchaussures : oui non

■ Calot : oui non

■ Les préparations se font-elles sous hotte ?
oui non

Régulièrement : oui non

Occasionnellement : oui non

