

Préparation des médicaments cytotoxiques en médecine vétérinaire

Mots Clefs (Activité - Métier - Poste de travail - Nuisance)

HOPITAL OU CLINIQUE VETERINAIRE - VETERINAIRE - ASSISTANT SPECIALISE VETERINAIRE - PREPARATION - RECONSTITUTION - DILUTION - MISE EN SAC OU EN SERINGUE - CHIMIOOTHERAPIE - CYTOTOXIQUES - ANTICANCEREUX - ADRIAMYCINE - CHLORAMBUCIL - CISPLATINE - CYCLOPHOSPHAMIDE - LOMUSTINE (CCNU) - MELPHALAN - MITOXANTRONE - EXCRETA - DECHETS - PREVENTION - CANCER PROFESSIONNEL

Description de l'activité, du métier, du poste

Les cytotoxiques vétérinaires sont des médicaments utilisés pour réaliser des chimiothérapies lors des traitements contre le cancer, dans des hôpitaux ou cliniques vétérinaires. Ce sont les mêmes molécules que celles utilisées en médecine humaine mais en nombre plus restreint. Cette fiche concerne la préparation, l'administration des médicaments cytotoxiques et la gestion des déchets biologiques contaminés.

Les produits utilisés sont souvent des formes liquides injectables prêtes à l'emploi. Ils sont administrés à l'animal par un vétérinaire qui est aidé par un ou plusieurs assistants.

La préparation et l'administration se réalisent généralement dans une pièce dédiée.

Les animaux concernés par ce type de traitement sont les chiens, chats et équidés.

L'exposition peut se faire :

- lors de la préparation de la chimiothérapie : ouverture du conditionnement, préparation, reconditionnement du médicament,
- pendant le traitement : mise en place du système d'injection et administration à l'animal,
- après le traitement : lors du nettoyage, de l'élimination du matériel, en cas de contact avec les excréta, ou lors de l'élimination des cadavres.



Copyright Gaël Kerbaol pour l'INRS

*Cette fiche ne concerne que les risques cancérogènes liés à cette activité. Les autres risques (chimiques, physiques...) ne sont pas pris en compte.
Les photos ci-dessus illustrent des situations de travail sans préjuger de la pertinence des mesures de prévention présentées.*

Nuisances cancérogènes

- **Substance ou procédé** : Médicaments cytotoxiques
- **Classification européenne** : Non classé
- **Classification Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC)¹** :
 - Cancérogène Groupe 1 « Cancérogène certain pour l'homme », par exemple : cyclophosphamide, melphalan, chlorambucil...
 - Groupe 2A « Cancérogène probable pour l'homme », par exemple : cisplatine...
 - Groupe 2B « Cancérogène possible pour l'homme », par exemple : mitoxantrone...
- **Organes « cibles » des cancers** : d'après les monographies du CIRC

Substance cancérogène	CIRC	Organes cibles des cancers
Adriamycine	2A	Animal : sein, vessie, sarcomes localisés
Chlorambucil	1	Leucémie aiguë myéloïde Rat ou souris : poumon, peau, cerveau, tumeurs hématopoïétiques
Cisplatine	2A	Souris : poumon, peau ; rat : leucémie
Cyclophosphamide	1	Vessie, leucémie aiguë myéloïde Animal : sites divers en fonction de l'administration
Lomustine (CCNU)	2A	Rat : poumon ; souris : lymphome
Melphalan	1	Leucémie aiguë myéloïde Rat : sein, péritoine (sarcome) ; souris : poumon, peau, estomac, lymphosarcome
Mitoxantrone	2B	Difficultés pour conclure, doute sur leucémie aiguë myéloïde

¹ La Directive 67/548/CEE du Conseil, du 27 juin 1967, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses, n'affecte pas les dispositions relatives aux médicaments. Les médicaments cytostatiques n'ont donc pas vu leur toxicité évaluée dans ce cadre et l'Union Européenne ne les a pas classés.
De même, le décret CMR 2001/97 ne s'applique pas aux composés cytostatiques (même si le préventeur peut se référer utilement à ce texte pour appuyer sa démarche).
De manière plus générale, c'est le Code de la Santé qui s'applique aux médicaments. C'est pourquoi beaucoup d'éléments structurants, utiles à la prévention, qui sont familiers à l'industrie chimique (étiquetage, phrases R et S, fiches de données de sécurité...), ne sont ni connus, ni utilisés en milieu hospitalier.

- **Autres maladies possibles :** Variables en fonction du cytotoxique.

Irritation cutanée, muqueuse ORL (voire réaction caustique), oculaire, lésions cornéennes, douleur oculaire, dyschromie en cas d'instillation involontaire de certains cytotoxiques

Allergie cutanée, respiratoire (cisplatine, cyclophosphamide).

Voies de contamination habituelle

- **Inhalation :**

Lors de la reconstitution, des aérosols de poudre cytotoxique ou de liquide ayant dissout cette poudre sont susceptibles de se former. En effet, cette opération induit souvent des surpressions dans le flacon qui contient la poudre et provoque la formation et l'échappement d'aérosols cytotoxiques dans l'air ambiant.

Par ailleurs, certains cytotoxiques sont susceptibles de se volatiliser à température ambiante (exemple : cyclophosphamide, cisplatine).

L'ouverture des ampoules, l'ajustage des volumes dans la seringue ou le retrait des aiguilles du flacon sont des gestes qui peuvent générer des aérosols.

Pour les formes orales, la section des comprimés ou l'ouverture des gélules peuvent également former de fines particules inhalables.

- **Passage à travers la peau et les muqueuses :**

Différentes surfaces sont susceptibles d'être polluées par les cytotoxiques : flacons de médicaments, poches de reconstitution, paillasse, sacs poubelle, manchettes d'isolateur, surfaces intérieures des isolateurs, des PSC, PSM, sols des pièces de reconstitution ou d'administration, voire poignées de portes ou de tiroirs, combinés téléphoniques, claviers d'ordinateurs.

La contamination peut se produire en cas de manipulation sans protection ou en cas de fuite ou d'éclaboussure sur des zones non protégées. Plus le produit est liposoluble plus il passe facilement, plus il est irritant et caustique, plus il augmente la perméabilité cutanée.

La formation d'aérosols peut favoriser la contamination par la muqueuse oculaire.

- **Ingestion :** Possible par les mains souillées portées à la bouche.

- **Diffusion du risque hors du poste de travail :** Possible par des aérosols créés lors de la préparation par contact avec des objets (flacons, bacs, plateaux) ou des EPI souillés ou par des fuites des enceintes de protection collective.

Outils d'évaluation

Certains dosages de cytotoxiques ou de leurs métabolites peuvent être effectués dans les urines. Des méthodes d'analyse ont été développées en particulier par l'INRS pour certains cytostatiques (ex : cyclophosphamide)

Les mesures de la contamination des surfaces de travail (réalisées par frottis de surface) sont des méthodes qui devraient se développer pour s'assurer de la bonne efficacité des pratiques des opérations de décontamination.

Prévention

En 1986 l'OSHA (Occupational Safety and Health Administration, USA) a publié des recommandations « Guidelines for cytotoxic (antineoplastic) drugs » et « Safe handling of cytotoxic drugs by health care personnel » qui ont été reprises par d'autres organisations de sécurité du travail.

La préparation et l'administration des cytotoxiques doivent être réalisées dans des locaux dédiés et strictement réservés à cet usage pendant la séance. Le local est clairement identifié pour le personnel.

L'accès à la pièce est limité aux personnes autorisées, en particulier pendant la phase de préparation.

Les ouvertures extérieures sont fermées pendant la manipulation (évite la dispersion d'aérosols).

■ Préparation

Il est recommandé d'utiliser de préférence des solutions prêtes à l'emploi pour éviter toute exposition lors de la reconstitution du produit à injecter.

La reconstitution sur paillasse devrait donc être l'exception. Il est indispensable d'utiliser un isolateur étanche ou des postes de sécurité cytostatiques pour la reconstitution.

Le plan de travail doit être recouvert d'un champ de soin (une face absorbante et une face imperméable).

L'utilisation d'un dispositif de transfert permet de limiter la formation d'aérosols et l'usage de seringues et aiguilles à embout verrouillable assure l'étanchéité du système.

- Les isolateurs :

Ils trouvent leur domaine d'emploi à partir d'un certain volume de préparations cytotoxiques.

Il s'agit d'enceintes étanches, maintenues en surpression, l'accès au volume de travail se fait par l'intermédiaire de gants à manchette ou d'un demi scaphandre (moins ergonomique).

L'air introduit et l'air extrait sont filtrés par des filtres à très haute efficacité (HEPA). L'air doit être rejeté à l'extérieur des locaux.

La vitesse moyenne d'écoulement de l'air rentrant dans l'enceinte doit être $> 0,7 \text{ m.s}^{-1}$ (lors du test d'efficacité le gant à manchette est retiré).

Les transferts de matériels sont réalisés à travers des portes de transfert étanches, des tunnels ou des sas.

La conception de l'isolateur doit permettre un nettoyage et une décontamination faciles : des procédures de nettoyage décriront les bonnes pratiques.

La protection du personnel repose : sur l'étanchéité de l'enceinte (test de chute de pression), l'étanchéité des gants à manchettes ou du scaphandre et l'étanchéité des filtres.

Pour éviter le passage percutané, il faut veiller au changement régulier des gants à manchettes.

Ils doivent être changés systématiquement en cas de percement, de déchirure ou de défaut d'étanchéité.

Le port de gants en nitrile ou néoprène à longue manchette au contact de l'épiderme sous les manchettes de l'isolateur est recommandé pour le personnel intervenant dans l'isolateur. Le port d'une troisième paire de gants jetables au-dessus des gants à manchette est également nécessaire.

L'accès à la salle de préparation se fait par un sas.

- Les postes de sécurité cytotoxique (PSC) :

Si la fréquence des manipulations ne justifie pas l'emploi d'un système clos, des postes de sécurité cytotoxique peuvent être utilisés.

Les postes de sécurité microbiologique (PSM) de type II² peuvent constituer une base acceptable pour manipuler les médicaments cytotoxiques sous réserve de respecter un certain nombre de points :

- Veiller à ce qu'une pièce dédiée soit réservée à cette activité avec accès contrôlé et une compensation d'air neuf assurant une légère dépression de 10 à 20 Pa.
- Proscrire le recyclage : en effet, les filtres HEPA ne sont pas capables de contenir la pollution cytotoxique sous forme volatile (filtres non adaptés aux vapeurs).
- Un troisième filtre HEPA, juste en aval du plan de travail limite les volumes pollués et facilite le nettoyage du poste (cf. schéma).

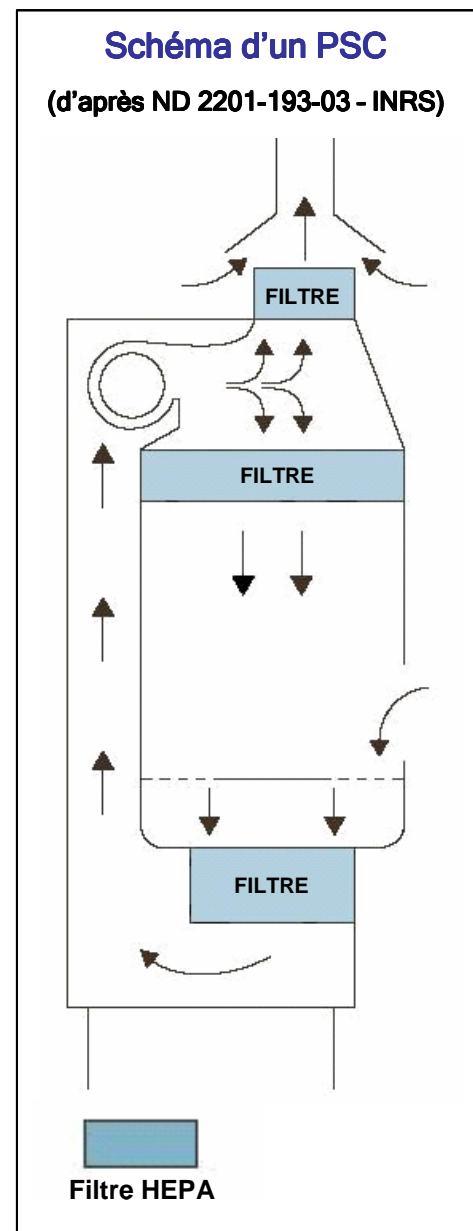
Des fabricants proposent désormais des postes de sécurité cytotoxique répondant à ces critères.

Les mesures d'efficacité (écoulement de l'air entrant, écoulement de l'air descendant) doivent être faites dans les conditions d'utilisation, avec paillasse occupée : la vitesse moyenne d'écoulement de l'air entrant doit être supérieure à $> 0,4 \text{ m.s}^{-1}$ et la vitesse moyenne de l'écoulement de l'air descendant entre $0,25 \text{ m.s}^{-1}$ et $0,50 \text{ m.s}^{-1}$.

L'installation permettant l'introduction d'air de compensation devra être conçue pour ne pas perturber les flux d'air.

Contrôler les portes d'accès pendant les manipulations afin de ne pas perturber la régularité du flux d'air entrant dans la zone de travail du PSM.

Les interventions de maintenance aussi bien sur les isolateurs que sur les PSC doivent être faites par un personnel informé, formé, équipé de protections individuelles adéquates.



Copyright INRS

² PSM de type II : Enceintes partiellement ouvertes sur le devant avec aspiration de l'air du laboratoire dans l'enceinte en dépression, qui empêche la sortie des polluants vers l'extérieur et écoulement d'air descendant unidirectionnel qui balaye le volume de travail (cf. schéma).

■ Administration

Le vétérinaire doit prévenir les fuites lors de l'injection du produit anticancéreux préparé en particulier lors des phases de branchement/débranchement des seringues et tubulures ou cathéters.

L'utilisation de seringues et aiguilles à embout verrouillable assure l'étanchéité du système.

Pendant l'administration il est nécessaire que l'animal reste calme. L'utilisation de tranquillisants peut être envisagée.

Pour les formes orales il faut éviter de couper les comprimés.

■ Equipement de protection individuel (= EPI) :

Les équipements de protection individuelle doivent être portés pour toutes les étapes de la manipulation, du nettoyage, de l'élimination des médicaments et des déchets : gants, lunettes de protection enveloppantes, blouse, charlotte, protection respiratoire.

Gants, blouses, charlotte, masques sont à usage unique. Les lunettes sont réutilisables après nettoyage et décontamination.

Quelque soit la protection collective mise en place, le port d'une double paire de gants de protection en latex (nitrile en cas d'allergie) couvrant les avants bras et d'une blouse à manches longues et poignets serrés jetable est indispensable. Les gants doivent être changés systématiquement en cas de percement, déchirure ou de défaut d'étanchéité constaté.

L'utilisation des protections respiratoires contre les aérosols solides ou liquides avec filtre de type P3 est indispensable. Le port de protections respiratoires sera à évaluer en fonction de la qualité et l'efficacité de la protection collective dans le cas d'utilisation de PSC ou isolateurs.

■ Mesures d'hygiène collectives et individuelles :

- Local pour les vêtements de ville et local pour les vêtements de travail.
- Ne pas manger, boire, fumer, mâcher du chewing-gum dans les locaux de travail.
- Manger dans des locaux propres, après avoir quitté ses vêtements sales et s'être nettoyé le visage et les mains.
- Ne pas emporter les vêtements de travail à l'extérieur. Leur nettoyage doit être organisé par l'entreprise.
- L'entretien des locaux fera l'objet d'un programme particulier et ne sera effectué que par du personnel formé et informé.

■ Gestion d'accidents :

Favoriser les conditionnements en plastique, ou en verre recouvert d'une pellicule de plastique, chaque fois que cela est proposé par l'industrie pharmaceutique.

En cas de bris de flacon, prévoir des procédures de gestion d'accidents (voir brochure INRS ED 769), décrivant la marche à suivre. Mettre à disposition du personnel, à proximité des postes de manipulation le matériel nécessaire : protection respiratoire équipée de cartouche filtrante mixte (poussières, vapeurs), tous les articles nécessaires à l'absorption du produit et à sa dépose dans une poubelle close et étanche, les produits nécessaires au soin de la peau et des yeux ayant reçu une projection et un produit de nettoyage des surfaces contaminées.

▪ Femmes enceintes :

Les femmes désirant une grossesse doivent prévenir leur médecin du travail.

La Directive 92/85 CEE du 19 octobre 1992 (annexe 1) donne des recommandations pour l'évaluation et l'évitement du risque concernant les femmes enceintes et la manipulation des cytostatiques.

L'arrêté du 18 juin 2009 (cf. référence § « Pour en savoir plus ») interdit la manipulation ou la participation à la manipulation des anticancéreux aux femmes enceintes ou allaitant, aux personnes immunodéprimées et aux personnes mineures.

▪ Déchets :

Les déchets générés à l'intérieur des enceintes de préparation doivent être jetés dans une poubelle placée à l'intérieur de l'enceinte.

Les EPI (gants, surblouse, protection respiratoire) seront collectés dans des sacs dédiés et étiquetés.

L'ensemble doit être traité par une filière spécifique pour une incinération au-dessus de 1200 °C.

Les excréta des animaux sont à manipuler avec les mêmes précautions que les autres déchets car ce sont également des matières cytotoxiques (ils contiennent des métabolites ou principes actifs)

Il est recommandé d'hospitaliser l'animal après l'administration du traitement cytotoxique et de récupérer ses excréta. La durée d'hospitalisation est déterminée en fonction des données pharmacocinétiques relatives à l'élimination des principes actifs employés.

Réparation

- **Tableau de MP :** Cancers non reconnus dans les tableaux de maladies professionnelles. Il est nécessaire de faire une demande de reconnaissance de maladie professionnelle devant le Comité Régional de Reconnaissance des Maladies Professionnelles.
- **Droit au suivi cancérogène post professionnel :** non prévu.

Autres activités pouvant être concernées

- Préparation et administration des cytotoxiques en milieu de soins ou en hospitalisation à domicile.
- Administration en maison de retraite (broyage de comprimés pour personnes âgées).
- Préparation en pharmacie d'officine.
- Fabrication des produits cytotoxiques.

Pour en savoir plus

- Postes de sécurité microbiologique. Postes de sécurité cytostatique. Choix et utilisation. INRS. ND 2201-193-03
- Anti-cancéreux en médecine vétérinaire. Risques liés à leur utilisation et prévention. INRS. DMT N° 115 du 3^{ème} trim. 2008. TF 173.
- Manipulation des substances génotoxiques utilisées au laboratoire. INRS. 2001. ED 769.
- Surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux médicaments cytotoxiques. Etude de terrain (Auteur : NDAW S.).INRS. 2008. Référence B.4/2.155. Disponible sur le Web : www.inrs.fr (Rubrique « Etude à la loupe »).
- Arrêté du 18 juin 2009 relatif aux bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire (J.O. du 20/06/2009).
- Directive 92/85/CEE du 19 octobre 1992 concernant la mise en œuvre de mesures visant à promouvoir l'amélioration de la sécurité et de la santé des travailleuses enceintes, accouchées ou allaitantes au travail (J.O. L 348 du 28/11/92).
- Guide de prévention. Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux. ASSTSAS Québec. 2008. Disponible sur le web : www.irsst.qc.ca
- Work practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs. OSHA. 1986.
- Guidelines for the safe handling of cytotoxic drugs and related waste. OSHA. 1997.

Evolution de la fiche

Cette fiche est appelée à être modifiée en fonction des connaissances toxicologiques et des techniques utilisées dans les entreprises.

Vos remarques nous intéressent et vous pouvez nous les faire parvenir à l'adresse suivante : preventiondst.cramif@assurance-maladie.fr

Autres outils disponibles

Le réseau prévention CNAMTS-CRAM/CARSAT-CGSS-INRS met à votre disposition d'autres outils complémentaires :

- sur le site INRS (www.inrs.fr), **le dossier [Agir sur le risque chimique cancérigène en entreprise](#)** dans lequel vous trouverez :
 - les fiches FAR (Fiches d'Aide au Repérage par activité),
 - les fiches FAS (Fiches d'Aide à la Substitution par activité),
- **un cd-rom (CD 0371) « Agir pour prévenir les cancers professionnels d'origine chimique »**, que vous pouvez vous procurer :
 - ⇒ si vous êtes en Ile de France, auprès de la [CRAMIF](#)
 - ⇒ si vous êtes en province, prenez contact auprès de votre CRAM/CARSAT.

La CRAMIF programme régulièrement des formations (www.cramif.fr) concernant les cancérigènes professionnels dont l'amiante.