

Préparation des médicaments cytotoxiques en milieu de soins

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

HOPITAL - PERSONNEL DE SOINS - PREPARATION - RECONSTITUTION - DILUTION - MISE EN SAC OU EN SERINGUE - CHIMIOThERAPIE - CYTOTOXIQUES - PREVENTION - CANCER PROFESSIONNEL

Description de l'activité, du métier, du poste

Les cytotoxiques¹ sont des médicaments utilisés pour réaliser des chimiothérapies lors des traitements contre le cancer, dans les établissements de soins ou en hospitalisation à domicile (HAD).

Cette fiche ne concerne que la préparation des cytotoxiques en milieu de soins. Les expositions liées à l'administration des cytotoxiques, les soins aux patients, la gestion des déchets biologiques contaminés et les hospitalisations à domicile seront traités dans une autre fiche.

Les infirmières ou les préparateurs en pharmacie reconstituent ces produits, soit en dissolvant les produits en poudre dans un liquide, soit en mélangeant des liquides. Ensuite, les poches de produits reconstitués sont emmenées dans des salles d'administration ou dans les chambres des patients. Des infirmières administrent alors ces médicaments aux patients, le plus souvent par voie intraveineuse.

¹ Les noms donnés à ces médicaments varient : cytostatiques, cytotoxiques, antimétabolites, antinéoplasiques, alkylants, caryolytiques, oncothérapeutiques... mais leur nature chimique et leurs propriétés toxiques sont toujours proches. Les mesures de prévention qui permettent de prévenir leurs effets nocifs sont donc les mêmes.

*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.*



Copyright Vincent Grémillet pour l'INRS



Copyright Vincent Grémillet pour l'INRS

La préparation s'opère dans la zone de travail d'un isolateur (enceinte totalement étanche) ou d'un Poste de Sécurité Cytotoxique (PSC)² ou d'un Poste de Sécurité Microbiologique de type II (PSM)², parfois encore sur une paillasse sans protection collective.

Nuisances cancérogènes

- **Substance ou procédé** : Médicaments cytotoxiques
- **Classification européenne** : Non classé
- **Classification Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC)³** :
 - Cancérogène Groupe 1 « Cancérogène certain pour l'homme », par exemple : tamoxifène, ciclosporine, cyclophosphamide, melphalan, chlorambucil...
 - Groupe 2A « Cancérogène probable pour l'homme », par exemple : cisplatine...
 - Groupe 2B « Cancérogène possible pour l'homme », par exemple : mitomycine...
- **Organes « cibles » des cancers** : Variable en fonction du cytotoxique.
- **Autres maladies possibles** : Variable en fonction du cytotoxique.

² Se reporter au schéma pour une description des différents types de PSM et PSC.

³ 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.

Voies de contamination habituelle

▪ Inhalation :

Lors de la reconstitution, des aérosols de poudre cytotoxique ou de liquide ayant dissous cette poudre sont susceptibles de se former. En effet, cette opération induit souvent des surpressions dans le flacon qui contient la poudre : introduire une solution aqueuse dans le flacon de cytotoxique comprime l'air initialement contenu dans ce flacon. Cette surpression s'échappe souvent de manière incontrôlée par le bouchon en caoutchouc du flacon en polluant l'environnement immédiat.

Par ailleurs, certains cytotoxiques sont susceptibles de se volatiliser à température ambiante (exemple : cyclophosphamide, 5-fluorouracile, cisplatine).

▪ Passage à travers la peau :

Différentes surfaces sont susceptibles d'être polluées par les cytotoxiques : flacons de médicaments, poches de reconstitution, paillasses, 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. Tout ceci induit des possibilités de contact cutané au niveau des mains non protégées.

▪ 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 le cyclophosphamide, le 5-fluorouracile, le méthotrexate et l'ifosfamide.

Les mesures de la contamination des surfaces de travail (réalisés par frottis de surface) sont des méthodes qui devraient se développer pour s'assurer de la bonne efficacité des pratiques des opérations de décontamination. Ces mesures sont désormais préconisées au Québec où des kits de prélèvements pour le cyclophosphamide, l'ifosfamide et le méthotrexate sont disponibles. En France, le laboratoire ONCORA commercialise des kits de prélèvements pour le 5-fluorouracile.

▪ Reconstitution

De nombreux hôpitaux sont aujourd'hui dotés d'équipements de protection collective : la reconstitution sur paillasse devrait donc être l'exception. Si tel n'est pas le cas, l'organisation du travail doit être repensée pour que cela le devienne (centralisation en pharmacie).

La protection collective est assurée soit par isolateur étanche, soit par des enceintes partiellement ouvertes par le devant.

- 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 II⁴ 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.

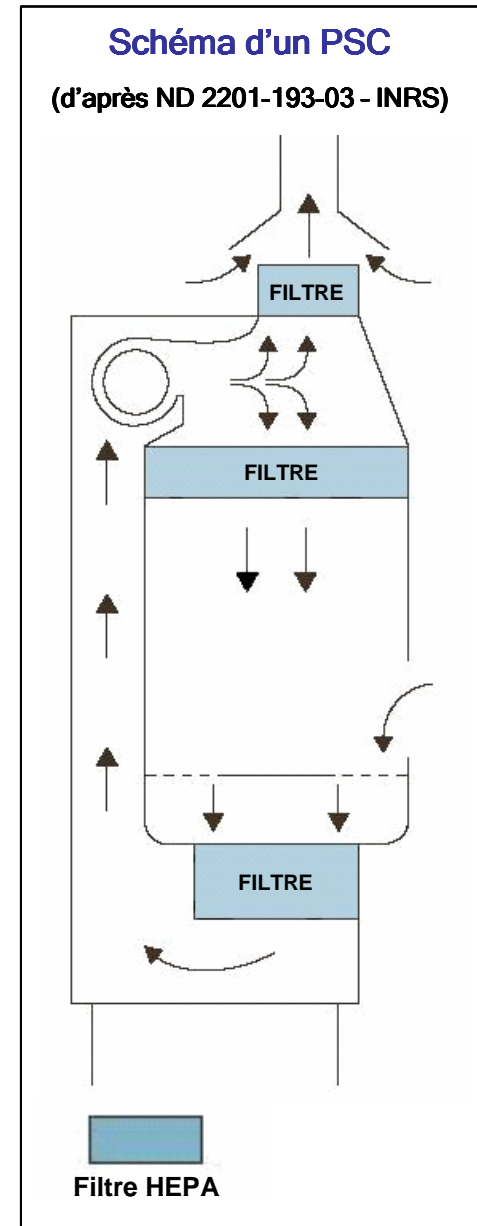
■ Matériel :

Il est recommandé d'utiliser des dispositifs à usage unique sécurisé permettant de limiter les surpressions durant la reconstitution.

■ Equipement de protection individuel (= EPI) :

Quelque soit la protection collective mise en place, le port de gants de protection en nitrile ou néoprène couvrant les avant bras et d'une blouse à manches longues est indispensable.

En cas d'utilisation de PSM ou PSC, l'utilisation des protections respiratoires contre les aérosols solides et vapeurs et des protections faciales sera à évaluer en fonction de la qualité et l'efficacité de la protection collective.



Copyright INRS

⁴ 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).

▪ 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 donne des recommandations pour l'évaluation et l'évitement du risque concernant les femmes enceintes et la manipulation des cytostatiques (annexe 1).

▪ 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.

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 cancérigène post professionnel** : Non prévu.

Autres activités pouvant être concernées

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

Pour en savoir plus

- Postes de sécurité microbiologique. Poste de sécurité cytostatique. Etude de terrain. Choix et utilisation. INRS - ND 2201-193-03
- Conception des laboratoires d'analyses biologiques. INRS. ED 999
- Manipulation des substances génotoxiques utilisées au laboratoire. INRS. ED 769
- Surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux médicaments cytotoxiques. (Auteur : NDAW S.). Disponible sur le Web : www.inrs.fr (Rubrique : Etude à la loupe).
- Guide de prévention. Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux. ASSTSAS Québec. Disponible sur le web : www.asstsas.qc.ca

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](http://www.cramif.fr)
 - ⇒ 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.