



Sécurité dans l'emploi des cytostatiques

Marcel Jost, Martin Rüegger, Bernard Liechti,
Alois Gutzwiller

Suva
Caisse nationale suisse d'assurance en cas d'accidents
Division médecine du travail

Renseignements:
Case postale, 1001 Lausanne
Tél. 021 310 80 76-78
Fax 021 310 81 10
E-mail: medecine.travail@suva.ch

Commandes:
Case postale, 6002 Lucerne
www.suva.ch/waswo
Fax 041 419 59 17
Tél. 041 419 58 51

Sécurité dans l'emploi des cytostatiques

Auteurs: Dr. med. Marcel Jost, Division Médecine du travail, Suva Lucerne
Dr. med. Martin Rüegger, Division Médecine du travail, Suva Lucerne
Dr. med. Bernard Liechti, Division Médecine du travail, Suva Lausanne
Dr. phil. II Alois Gutzwiller, Division de services prévention, Suva Lucerne

Reproduction autorisée avec mention de la source.
1^{re} édition: novembre 1990
Edition revue et corrigée: novembre 2004
3^e édition: novembre 2004, de 11 500 à 22 500 exemplaires

Référence: 2869/18.f

Index

1.	Introduction et domaine d'application	3
2.	Risques lors de la manipulation de cytostatiques	6
2.1	Classification des cytostatiques	6
2.2	Maladies professionnelles causées par les cytostatiques	7
2.3	Effets mutagènes et carcinogènes des cytostatiques	9
2.4	Effets toxiques sur la reproduction	14
2.5	Evaluation globale du risque	17
3.	Evaluation du risque aux postes de travail	18
3.1	Evaluation de la contamination par échantillonnage de surface	19
3.2	Evaluation de l'exposition par mesures dans l'air ambiant	20
3.3	Evaluation de l'exposition par monitoring biologique	21
3.4	Evaluation du risque génotoxique par monitoring biologique	23
4.	Principes de sécurité lors de la manipulation des cytostatiques	25
4.1	Buts de la protection	25
4.2	Hiérarchie des mesures de protection	26
4.3	Directives internes	28
4.4	Devoirs de l'employeur et de l'employé	29
4.5	Interdiction d'occupation pour les femmes enceintes ou qui allaitent	31
5.	Mesures de protection lors de la fabrication et de la reconstitution des cytostatiques	33
5.1	Mesures techniques	33
5.2	Mesures organisationnelles	40
5.3	Mesures de protection personnelle	42

6.	Mesures de protection lors du transport, de l'administration et de l'élimination des cytostatiques	45
6.1	Transport	45
6.2	Administration des cytostatiques	46
6.3	Élimination des cytostatiques	49
7.	Mesures à prendre lors de contamination accidentelle par les cytostatiques	50
7.1	Contamination du personnel	50
7.2	Contamination accidentelle des surfaces	51
7.3	Set de décontamination	52
8.	Médecine du personnel	54
8.1	Surveillance médicale	54
8.2	Mesures médicales en cas d'exposition accidentelle	55
9.	Droit des assurances	56
10.	Bibliographie	58
10.1	Textes légaux	58
10.2	Directives et recommandations	58
10.3	Littérature choisie	59
Annexe		
	Recommandations générales de sécurité lors de la manipulation de médicaments	64

1. Introduction et domaine d'application

Le recours aux médicaments cytostatiques a amélioré le pronostic de nombreuses affections néoplasiques. Il existe un grand nombre de ces médicaments dont la structure chimique est variée. Les cytostatiques sont également utilisés dans le traitement d'affections rhumatismales ou autoimmunes comme immunosuppresseurs. Les cytostatiques peuvent présenter des propriétés carcinogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction. Une mise en danger du personnel est donc à envisager si l'on ne prend pas les mesures de protection nécessaires lors de leur préparation, leur administration et leur élimination. La section de «médecine interne oncologique» du Groupe suisse de recherche clinique sur le cancer (SAKK) a évalué en 1985 déjà les risques d'atteintes à la santé et émis des recommandations sur les mesures de protection à adopter dans ce domaine.

En vertu de l'Ordonnance sur la prévention des accidents et des maladies professionnelles (OPA) du 19 décembre 1983, la Suva surveille depuis 1984 l'application des prescriptions sur la prévention des maladies professionnelles dans toutes les entreprises suisses (4). Elle a publié en 1987 des recommandations sur la manipulation sans risques des cytostatiques qui, après consultation de la Société suisse d'oncologie et du Groupe suisse de recherche clinique sur le cancer, ont constitué la première édition de la présente brochure en 1990.

Dans l'intervalle, des nouvelles dispositions légales sont entrées en vigueur, telles que la Directive 6508 de la Commission fédérale de coordination pour la sécurité au travail (Directive de la CFST sur l'appel aux médecins du travail et autres spécialistes de la sécurité au travail)(12), l'Ordonnance 1 relative à la Loi sur le travail sur la protection spéciale des femmes (6), ainsi que l'Ordonnance du DFE du 20 mars 2001 sur les activités dangereuses ou pénibles en cas de grossesse et de maternité (Ordonnance sur la protection de la maternité) (7). La présente brochure résume l'état actuel des connaissances sur les risques encourus par le personnel en manipulant des cytostatiques; émanant de l'organe d'exécution responsable de la prévention des maladies professionnelles en Suisse, elle souhaite contribuer à minimiser ces risques par des mesures de protection techniques, organisationnelles et personnelles.

Les recommandations qui suivent concernant la manipulation des cytostatiques se basent sur la Loi sur l'assurance-accidents (LAA) (2). Elles ne concernent que les aspects ayant trait à la protection des travailleurs et ne s'appliquent donc qu'aux salariés assurés selon la LAA. Les mesures ayant trait à la protection du produit et à la sécurité des patients ne font pas l'objet de cette publication. Ces aspects sont traités dans la Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPTh) et les ordonnances qui en découlent, ainsi que dans les dispositions légales cantonales sur les médicaments (9, 10).

Les termes «fabrication» et «reconstitution» sont définis comme suit (Swissmedic):

- La **fabrication** d'un cytostatique comprend toutes les étapes de travail comme l'acquisition du matériel et des produits, la production, le contrôle de qualité, la libération, le stockage et les contrôles y relatifs. Seul le pharmacien en possession d'une autorisation adéquate est habilité à effectuer une fabrication.
- La **reconstitution** d'un cytostatique est la préparation d'une spécialité prête à l'emploi selon les indications de l'information officielle et destinée à l'application à un patient par le médecin traitant.

Lorsque le terme **préparation** est utilisé dans la présente publication, il regroupe à la fois la notion de «fabrication» et de «reconstitution».

Les recommandations de cette publication concernent les cytostatiques qui font partie des médicaments portant la mention CMR. Les médicaments CMR comprennent ceux qui possèdent des propriétés carcinogènes (C), mutagènes (M) et toxiques pour la reproduction (R) (voir annexe page 65).

La présente publication ne concerne que la manipulation des cytostatiques par des professionnels de la santé. La protection de la santé lors de la production industrielle ne fait pas l'objet de cette publication.

L'élimination des cytostatiques et du matériel contaminé par ceux-ci doit être organisée en accord avec les autorités cantonales et communales compétentes. Les questions concernant l'occupation des femmes enceintes et qui allaitent sont réglées dans la Loi sur le travail et ses ordonnances; cet aspect du problème est du ressort des inspectorats cantonaux du travail, respectivement du Secrétariat d'état à l'économie (seco).

Cette nouvelle édition a fait l'objet d'une procédure de consultation auprès des institutions suivantes: Société suisse d'oncologie médicale, Société suisse d'hématologie, «Swiss Medical Society for Occupational Health in Health Care Facilities» (SOHF), Société suisse de pharmacie, Société suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux (GSASA), Association suisse des infirmières et infirmiers SBK/ASI, Soins en oncologie Suisse, Fédération des médecins suisses FMH, Swissmedic, H+, ainsi que le Secrétariat d'état à l'économie, seco, pour les aspects relatifs à la Loi sur le travail.

Pour la mise à disposition des illustrations, nous remercions particulièrement la firme B. Braun (Fig. 6 et 9), HomeCare-Medical (Fig. 12), Skan (Fig. 3 et 4) et Teco Medical/Carmel (Fig. 1, 7, 8).

2. Risques lors de la manipulation de cytostatiques

Les cytostatiques sont des médicaments qui inhibent la croissance cellulaire. Leur point d'impact principal est dirigé contre toutes les structures qui participent à la division cellulaire. On distingue les cytostatiques phase-spécifiques, cycle-spécifiques et cycle-non spécifiques. En raison de leur action, des effets secondaires de type carcinogène, mutagène et toxique pour la reproduction (atteinte fœtale et diminution de la fertilité) sont possibles en cas d'exposition. Selon les classifications, des hormones, des anticorps monoclonaux et d'autres substances figurent aussi parmi les cytostatiques.

2.1 Classification des cytostatiques

On classe les cytostatiques dans les grandes catégories suivantes:

- **Alkylants:** Ils réagissent avec de nombreuses macromolécules au sein du plasma et du noyau, avant tout avec l'ADN (acide désoxyribonucléique), et inhibent de cette manière la division cellulaire. Exemples: busulfan, carboplatine, carmustine (BCNU), chlorambucil, chlorméthine, cisplatine, cyclophosphamide, ifosfamide, lomustine (CCNU), melphalan, mitomycine, oxaliplatine, procarbazine, sémustine, streptozotocine et thiotépa.
- **Antimétabolites:** Ils bloquent avant tout la synthèse des acides nucléiques lors de la phase S du cycle cellulaire ou d'autres voies métaboliques importantes de la cellule. Exemples: 5-fluorouracil, cytarabine, 2'-deoxycytosine, fludarabine, gemcitabine, 6-mercaptopurine et 6-thioguanine, azathioprine se substituant aux constituants normaux du métabolisme des acides nucléiques ou méthotrexate agissant comme inhibiteur de l'enzyme dihydrofolate-réductase. L'hydroxyurée agit vraisemblablement comme antimétabolite en inhibant l'inclusion de la thymidine dans la cellule.
- **Antibiotiques:** Les antibiotiques à action antinéoplasique inhibent l'ADN en s'intercalant entre les acides nucléiques. Exemples: bléomycine, dactinomycine, anthracyclines comme la daunorubicine, doxorubicine, épirubicine et idarubicine, ainsi que mithramycine, mitomycine et mitoxantrone.

- **Inhibiteurs de la topoisomérase I:** Exemples: irinotécan, topotécan.
- **Inhibiteurs de la topoisomérase II:** Exemples: amsacrine, étoposide (VP 16), téniposide (VM 26).
- **Alcaloïdes de la pervenche et taxanes:** lors de la mitose, les microtubules et d'autres organes cellulaires participent à la formation du fuseau. Les alcaloïdes de la pervenche se lient à la tubuline, constituant des microtubules, et en inhibent ainsi la formation. Exemples: vinblastine, vincristine, vindésine et vinorelbine. Les taxanes inhibent la dépolymérisation de la tubuline ce qui entraîne au cours de la mitose la formation de fuseaux anormaux ou multiples. Exemples: paclitaxel et docétaxel.
- **Inhibiteurs de la transmission du signal (STI):** imatinib, gefitinib.
- **Autres substances au mécanisme d'action encore inconnu:** asparaginase et dacarbazine.
- **Hormones:** Exemples: inhibiteurs de l'aromatase, estramustine (possède également un effet alkylant et identique à celui des alcaloïdes de la pervenche), flutamide, fosfestrol/diéthylstilbestrol, médroxyprogestérone, mitotane, prednisone, tamoxifène et autres.
- **Anticorps anti-cellules tumorales:** rituximab, trastuzumab.

2.2 Maladies professionnelles causées par les cytostatiques

Chez les patients, à doses thérapeutiques, des effets secondaires locaux des cytostatiques peuvent être observés, par exemple lors de contact direct avec la peau ou les muqueuses ou lors d'injections paraveineuses. Des effets indésirables à d'autres niveaux sont également possibles. Comme les effets toxiques des cytostatiques sont proportionnels aux doses administrées, il est difficile de se baser sur ceux-ci lorsqu'on désire évaluer les risques encourus par le personnel lors de leur manipulation.

On ne dispose ainsi que de très peu d'informations sur les possibles maladies qui auraient pu affecter le personnel au contact des cytostatiques et celles-ci datent d'une période antérieure à l'introduction des mesures de précaution en vigueur depuis de nombreuses années.

2.2.1 Intoxications systémiques

Il n'existe que de très rares observations d'intoxications systémiques aiguës du personnel par les cytostatiques. Les causes en étaient soit une contamination aiguë soit des conditions d'hygiène de travail défavorables avant l'introduction des mesures de précaution usuelles aujourd'hui lors de la fabrication ou de la reconstitution des cytostatiques. C'est ainsi qu'ont été décrits des troubles tels que céphalées, vertiges, nausées et irritations des muqueuses chez des personnes travaillant sans poste de sécurité biologique PSB (Hottes à flux laminaire d'air vertical HFLAV) ou isolateurs dans des petites pièces mal ventilées (51, 59, 78). Lors d'une contamination étendue de ses habits par la carmustine, un travailleur a présenté des vomissements et des diarrhées, sans irritation cutanée locale. Cette exposition importante s'explique par le fait que cette personne n'avait pas changé d'habits après s'être essuyée la peau dans les zones touchées (51). Un travailleur qui avait préparé de la vincristine sous une hotte à flux laminaire d'air horizontal, un système qui n'est plus autorisé aujourd'hui, a souffert d'un œdème palpébral, d'une dyspnée et d'une oppression thoracique, toutefois sans atteinte des fonctions pulmonaires (51). Aucune conséquence tardive n'a été enregistrée dans ces cas.

Des études relativement anciennes ont suspecté une atteinte hépatique consécutive à la manipulation prolongée de cytostatiques. Sotaniemi a décrit en 1983 trois cas de maladies hépatiques chez des infirmières qui avaient travaillé durant plusieurs années dans des unités d'oncologie (73). A cette époque, aucune précaution particulière n'était prise lors de la préparation de cytostatiques. Dans deux cas il s'agissait d'une cirrhose avec stéatose, dans l'autre d'une atteinte portale. En raison de la diversité de ces atteintes histologiques, la relation entre l'exposition professionnelle aux cytostatiques et ces atteintes hépatiques reste cependant douteuse.

2.2.2 Action irritative et sensibilisante

De nombreux cytostatiques ont des propriétés irritantes pour la peau et les muqueuses. Des affections cutanées ont été décrites au sein du personnel manipulant des cytostatiques. Lors de contact direct, des atteintes de type toxique-irritatif ainsi que des eczémas de contact allergiques peuvent survenir. Des observations de ce type ont été faites avec la doxorubicine, la daunorubicine, le 5-fluorouracil et l'amsacrine. Un cas d'urticaire a également été rapporté après exposition à l'amsacrine (59).

2.3 Effets mutagènes et carcinogènes des cytostatiques

2.3.1 Classification des cytostatiques parmi les produits carcinogènes

Des expériences animales et in vitro ont abouti à la classification des cytostatiques en fonction de leurs propriétés carcinogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction. Sur la base d'observations de tumeurs secondaires apparues chez des patients ayant reçu des doses élevées et prolongées de cytostatiques, ainsi que sur l'expérimentation animale, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a proposé la classification suivante des cytostatiques concernant leur carcinogénicité (46):

- **Groupe 1** (évidence suffisante de carcinogénicité chez l'homme): azathioprine, busulfan, chlorambucil, chlornaphazine, cyclophosphamide, melphalan, sémustine, thiotépa, tréosulfan, schéma MOPP, combinaison étoposide/cisplatine/bléomycine (schéma BEP).
- **Groupe 2A** (action carcinogène probable chez l'homme): azacitidine, carmustine, chlorméthine, chlorozotocine, cisplatine, doxorubicine, lomustine, procarbazine.
- **Groupe 2B** (action carcinogène possible chez l'homme): amsacrine, bléomycine, dacarbazine, daunorubicine, mitomycine, mitoxantrone, streptozotocine.
- **Groupe 3** (non classifiable concernant son action carcinogène chez l'homme): dactinomycine, 5-fluorouracil, hydroxyurée, 6-mercaptopurine, méthotrexate, torémifène, vinblastine et vincristine.

2.3.2 Mise en évidence de l'effet génotoxique des cytostatiques

La charge interne en produits génotoxiques peut être mise en évidence par l'élimination de substances mutagènes dans l'urine, la sollicitation de l'organisme par ces produits en observant leur effet sur divers types de cellules.

2.3.2.1 Charge interne

La mise en évidence de la charge interne en produits génotoxiques s'effectue en principe par le test d'Ames (test de fluctuation) dans lequel on recherche la présence de substances mutagènes dans l'urine. On détecte ainsi des substances mutagènes auxquelles le travailleur a été exposé principalement au cours des trois derniers jours précédant l'examen. Ce test fait preuve d'une bonne sensibilité, par contre d'une spécificité limitée. Les facteurs confondants pouvant falsifier le test doivent être pris en considération, avant tout le tabac.

De nombreuses études sur le pouvoir mutagène de l'urine ont été effectuées chez des travailleurs exposés aux cytostatiques. Lors de travaux exécutés sans mesures de protection spéciales, on observe une augmentation significative de la mutagénicité urinaire par comparaison aux sujets non exposés. Par contre, chez les personnes travaillant sous PSB ou prenant des mesures de protection personnelle, une telle démonstration n'est en général pas apportée. L'étude effectuée en Suisse par Friedrich parvient aux mêmes conclusions (37). Certaines études ont également montré que l'introduction de mesures de protection chez les travailleurs exposés permettait de faire disparaître la mutagénicité initialement observée (13, 35, 50).

2.3.2.2 Effets sur l'organisme

Les effets sur l'organisme des substances génotoxiques peuvent être évalués par l'observation d'aberrations chromosomiques (CA), les échanges de chromatides-sœurs (SCE), les micronucléi (MN), la formation d'adduits et les ruptures de l'ADN.

- **Aberrations chromosomiques (CA):** Les modifications chromosomiques sont recherchées dans les lymphocytes sanguins. Les observations reflètent une action génotoxique couvrant une période relativement longue. La prise en compte de facteurs confondants est importante. Des aberrations chromosomiques peuvent également s'observer dans la population générale. L'absence d'une relation dose-effet et la persistance de ces aberrations durant longtemps ne permettent pas d'évaluer ainsi l'efficacité de mesures de protection nouvellement introduites. Dans les anciennes études, une augmentation des aberrations chromosomiques a été décrite chez les personnes exposées travaillant sans mesures de protection. La même constatation a été faite dans deux études récentes pour des travailleurs non protégés, mais par contre pas chez ceux qui travaillaient sous PSB (40, 54).

- **Echanges de chromatides-sœurs (SCE):** l'échange d'ADN entre deux chromatides-sœurs du même chromosome est recherchée dans les lymphocytes sanguins. Ce test est plus sensible que le CA. Comme les SCE ne sont observés que durant quelques semaines dans les lymphocytes, ce test permet d'apprécier l'exposition des dernières semaines qui le précèdent. Il faut tenir compte des facteurs confondants. Les résultats des études menées jusqu'à présent chez des personnes exposées aux cytostatiques sont controversés. Les études montrant une augmentation significative des SCE sont contrebalancées par d'autres qui ne démontrent pas cet effet. Dans plusieurs études récentes, aucune augmentation des SCE n'a été observée chez les travailleurs appliquant les mesures de protection recommandées (PSB).
- **Mise en évidence de micronucléi (MN):** les micronoyaux constitués de fragments d'ADN sont des indicateurs de ruptures chromosomiques. L'analyse s'effectue en général dans les érythrocytes ou dans les lymphocytes. Les études récentes ne font pas état d'augmentation des micronucléi chez les travailleurs exposés respectant les mesures de protection usuelles.
- **Adduits:** la plupart des substances génotoxiques forment des adduits avec les macromolécules intracellulaires telles que l'ADN ou les protéines. Les adduits à l'ADN sont recherchés dans les leucocytes, ceux à l'hémoglobine dans les érythrocytes. Le recours à cette méthode pour juger de l'exposition aux cytostatiques fait encore l'objet de recherches.
- **Ruptures de l'ADN:** ces perturbations peuvent être mises en évidence par le test de la comète, resp. par l'élution alcaline ou neutre. Les rares investigations recourant à cette méthode ne permettent pas encore de conclusion claire.

Lorsque les cytostatiques carcinogènes sont préparés sous des PSB, on n'observe pas d'effets génotoxiques. De telles perturbations s'observent uniquement lorsque la fabrication ou la reconstitution de ces substances s'effectue sans mesures de sécurité. En outre, aucune corrélation n'a pu être établie à ce jour en toxicologie humaine entre génotoxicité et augmentation du risque de cancer.

2.3.3 Etudes épidémiologiques menées chez des travailleurs

Jusqu'à la date de cette publication, trois études ont été consacrées à la relation entre la manipulation professionnelle de cytostatiques et la fréquence des néoplasies malignes.

Skov a publié en 1990 une étude sur l'incidence du cancer chez les médecins exposés aux cytostatiques. Pour les leucémies, le risque relatif comparé au groupe témoin se montait à 2.85 avec un intervalle de confiance de 0.51–16.02. Aucune association significative entre l'exposition aux cytostatiques et les leucémies, resp. les lymphomes non hodgkiniens, ne ressort donc de cette étude (70).

Une nouvelle publication de Skov est parue en 1992. Elle étudiait le risque de leucémie chez des infirmières danoises manipulant des cytostatiques. Le risque relatif était certes significativement augmenté par rapport au groupe témoin (RR = 10.65) mais ne s'appuyait en fait que sur deux observations, à savoir un cas de leucémie myéloblastique aiguë et un cas de leucémie myéloïde chronique. Le risque relatif pour l'ensemble des tumeurs malignes était de 1.2 (intervalle de confiance 0.65–2.01), pour les tumeurs lymphatiques et hématopoïétiques de 5.37 (intervalle de confiance 1.11–15.7) et pour les leucémies de 10.65 (intervalle de confiance 1.29–38.5) (71).

Hansen et Olsen ont examiné la morbidité cancéreuse d'aides en pharmacie danoises qui avaient fabriqué et administré des médicaments, entre autres des cytostatiques. La morbidité cancéreuse ne s'est pas révélée plus élevée qu'attendue. Un risque accru a été observé pour les tumeurs cutanées (mélanomes exceptés) (Odds Ratio 1.5, intervalle de confiance 1.1–2.1), et les lymphomes non hodgkiniens (OR 3.7, intervalle de confiance 1.2–8.9), toutefois sur la base d'un petit nombre de cas (41).

Par conséquent, en se basant sur les études épidémiologiques, il n'existe pas d'évidence que les travailleurs qui fabriquent, reconstituent ou administrent des cytostatiques courent un risque accru de développer un cancer s'ils observent les mesures de précaution recommandées actuellement.

2.3.4 Estimation du risque éventuel de cancer chez les travailleurs, basée sur l'expérimentation animale et sur les données concernant l'apparition de tumeurs secondaires chez les patients traités

Une estimation du risque additionnel de développer un cancer suite à la manipulation de cytostatiques a été effectuée sur la base de la relation dose-effet en expérimentation animale et auprès des patients traités par des cytostatiques, en postulant une relation linéaire également dans le domaine des faibles doses. Une étude du Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit BIA et de la Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege BGW a calculé un risque additionnel de tumeur se situant entre 2×10^{-5} et 7×10^{-4} pour des travailleurs exposés quotidiennement au cyclophosphamide durant 35 ans, en tenant compte de la concentration urinaire (Biomonitoring) de ce médicament (43). A titre de comparaison, le risque néoplasique attribué en Allemagne aux facteurs environnementaux est estimé à 2×10^{-4} en milieu rural et jusqu'à 10^{-3} dans les agglomérations. Une autre étude a donné des chiffres équivalents de risque additionnel lors de la fabrication ou de la reconstitution des cytostatiques (64). En conclusion, le risque additionnel théorique encouru lors de la manipulation quotidienne de cytostatiques durant toute une vie professionnelle se situe nettement en dessous de celui qui peut être attribué à l'environnement général.

La fiabilité des affirmations qui se basent sur des relations dose-effet dans la zone des doses élevées n'est pas établie de façon définitive lors d'extrapolations linéaires au domaine des petites doses.

2.4 Effets toxiques sur la reproduction

La question du risque encouru en cas de grossesse par les femmes manipulant des cytostatiques a fait l'objet de plusieurs études, citées ci-dessous dans l'ordre chronologique:

Hemminki a effectué une étude cas-témoins auprès d'infirmières qui avaient reconstitué ou administré des cytostatiques au cours de leur grossesse. Il n'observa aucune augmentation des avortements spontanés. Le risque de malformations néonatales n'était pas significativement augmenté chez les infirmières qui avaient manipulé des cytostatiques moins d'une fois par semaine (OR 2.0, intervalle de confiance 0.7–5.3), il l'était cependant pour celles ayant dépassé cette fréquence d'exposition (OR 4.7, intervalle de confiance 1.2–18.1). A cette époque, aucune mesure de précaution n'était prise lors de la manipulation des cytostatiques (45).

Selevan a conduit une étude cas-témoins dans 17 hôpitaux finlandais. L'auteur part du principe qu'aucune mesure de précaution n'était prise par le personnel. Une relation significative entre avortements spontanés et exposition aux cytostatiques durant le premier trimestre de la grossesse a été observée (OR 2.3, intervalle de confiance 1.2–4.39). Une association entre avortements spontanés et exposition était particulièrement suspectée pour le cyclophosphamide, la doxorubicine et la vincristine (63).

McDonald a étudié l'influence de diverses activités professionnelles sur la grossesse. Chez les infirmières et les médecins qui avaient manipulé des cytostatiques au cours du premier trimestre de leur grossesse, il observa une augmentation significative des avortements spontanés (8 cas pour 4.07 attendus). Cette étude ne précise pas si des mesures de protection avaient été appliquées (52).

Stücker a conduit une étude de cohorte en France. La reconstitution des cytostatiques n'était pas effectuée sous un PSB et les mesures de protection personnelle n'étaient appliquées que de façon sporadique. Lors d'exposition aux cytostatiques en cours de grossesse, les avortements spontanés survinrent de façon significativement plus élevée que dans le groupe de contrôle (75).

Skov a relevé chez des infirmières danoises exposées aux cytostatiques en cours de grossesse le nombre d'avortements spontanés, de naissances prématurées, le poids de naissance et la fréquence des malformations. Les mesures de protection usuelles étaient appliquées (PSB, équipements de protection personnelle). Il n'observa aucune relation entre l'exposition aux cytostatiques en cours de grossesse et les paramètres mentionnés (71).

Schaumburg a étudié l'influence de diverses activités hospitalières sur le poids de naissance et sur la fréquence de prématurité. Il n'observa aucune corrélation entre la manipulation de cytostatiques et les paramètres retenus (61).

Stücker a étudié en France la relation entre le poids du nouveau-né et l'exposition de la mère aux cytostatiques en cours de grossesse. Il n'observa aucune relation significative entre ces deux paramètres (76).

En France également, Saurel-Cubizolles s'est intéressé à la relation entre la manipulation de cytostatiques et la fréquence de grossesses extra-utérines. Une association positive fut observée avec l'âge de la mère et le nombre de grossesses antérieures. Le risque relatif de grossesse extra-utérine en cas de manipulation de cytostatiques lors de la grossesse se montait à 10.0 (intervalle de confiance 2.1–56.2). Le niveau des mesures de protection appliquées n'est pas clair (60).

Bouyer a mené une étude cas-témoins auprès de travailleuses hospitalières sur la fréquence de grossesses extra-utérines en rapport avec l'activité professionnelle. Des mesures de protection lors de la manipulation de cytostatiques étaient probablement appliquées. Il n'observa aucune association entre l'activité professionnelle et la fréquence des grossesses extra-utérines (28).

Peelen a suivi le devenir des grossesses chez des infirmières en oncologie qui manipulaient des cytostatiques. Des mesures de protection étaient recommandées. Lors de contrôles au sein d'une partie de ce collectif, des cytostatiques ont été fréquemment mis en évidence dans l'urine, témoignant de l'insuffisance des mesures prises. Les nouveaux-nés présentaient une fréquence accrue de malformations (OR 5.1, intervalle de confiance 1.1–23.6) et un plus petit poids de naissance (OR 16.7, intervalle de confiance 3.4–81.6) (57).

Valanis a étudié la fréquence de malformations survenues chez des infirmières et des pharmaciennes manipulant des cytostatiques en cours de grossesse. Le risque d'avortement spontané était accru (OR 1.5, intervalle de confiance 1.2–1.8). Les résultats ont été enregistrés en 1988/89, ce qui donne à penser que des mesures de protection partielles avaient été prises. L'étude ne donne cependant aucune information à ce sujet (79).

Au sein d'employées de l'industrie pharmaceutique, Taskinen n'a mis en évidence aucune influence défavorable sur le déroulement des grossesses de femmes exposées aux cytostatiques (77).

Malgré les restrictions méthodologiques caractérisant certaines études épidémiologiques citées ci-dessus, celles-ci constituent un indice sérieux de risque potentiel pour la grossesse si les femmes enceintes manipulent des cytostatiques sans mesures de protection adéquates.

2.5 Evaluation globale du risque

A ce jour, des maladies professionnelles causées par la manipulation de cytostatiques n'ont été que rarement rapportées. Le contact direct ou l'exposition à des aérosols dus à l'absence de mesures de protection ou lors d'accidents peut causer des dermatites, des irritations des conjonctives et des muqueuses respiratoires, ainsi que des symptômes généraux par résorption cutanée ou respiratoire.

Parmi les cytostatiques, ce sont surtout les substances alkylantes qui ont une action mutagène et carcinogène. En l'absence de mesures de protection adéquates, des signes d'action mutagène ont pu être mis en évidence chez les travailleurs. Cependant, la toxicologie humaine n'a pas pu démontrer qu'il existe une relation claire entre ces anomalies – telles qu'aberrations chromosomiques, échange de chromatides-sœurs et micronucléi – et un risque accru de néoplasie. Il est à noter que les études épidémiologiques visant à mettre en évidence une relation entre exposition professionnelle aux cytostatiques et néoplasies malignes sont peu nombreuses, portent sur des collectifs réduits et ont été effectuées auprès de personnes qui ne prenaient vraisemblablement pas de mesures de protection. Elles ne parviennent pas à démontrer un risque accru d'affections cancéreuses.

En ce qui concerne la reproduction, la majorité des études épidémiologiques menées chez des femmes exposées aux cytostatiques durant leur grossesse ont montré une influence défavorable, ceci en l'absence de mesures de protection. Ces études montrent notamment un risque accru d'avortements, de malformations, mais aussi de petit poids de naissance. Les études menées auprès de femmes ayant appliqué des mesures de protection au cours de leur grossesse lors de la manipulation de cytostatiques donnent des résultats contradictoires. Par conséquent, il est nécessaire d'attendre le résultat d'études sur les grossesses de femmes ayant appliqué de façon conséquente les mesures de protection recommandées dans la présente publication.

3. Evaluation du risque aux postes de travail

Une évaluation des risques doit être effectuée aux postes de travail où l'on manipule des cytostatiques. Celle-ci doit prendre en compte entre autres le type de cytostatiques utilisés, les mesures de protection prises ainsi que le genre et la durée d'activité des collaborateurs.

Lorsque les mesures de protection recommandées dans la présente publication sont appliquées, il n'est pas nécessaire de procéder à une analyse de risque détaillée en recourant aux méthodes décrites aux chapitres 3.1–3.4.

Pour répondre aux questions particulières lors de la manipulation de cytostatiques, on dispose des méthodes suivantes:

- Evaluation de la contamination par échantillonnage de surface.
- Evaluation de l'exposition externe des travailleurs par des mesures dans l'air ambiant.
- Evaluation de la charge interne par le monitoring biologique.
- Evaluation du risque génotoxique par le monitoring biologique.
- Evaluation des effets toxiques par des examens médicaux préventifs.

3.1 Evaluation de la contamination par échantillonnage de surface

La contamination des surfaces lors de la fabrication, de la reconstitution ou de l'administration des cytostatiques peut être démontrée par échantillonnage de surface. De telles déterminations ont entre autres été effectuées pour le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le 5-fluorouracil et le méthotrexate. Des contaminations ont déjà été constatées dans les armoires à médicaments ce qui fait suspecter que les pharmacies des hôpitaux se font livrer des emballages dont l'extérieur est déjà contaminé. Dans les locaux servant à la préparation des cytostatiques, on a pu mettre en évidence des contaminations des surfaces de travail, des parois externes des PSB, des sols et des murs. Dans les locaux où l'on administre les cytostatiques, on a pu mettre en évidence une contamination des parois, des sols, des tables, des supports et appareils de perfusion et des toilettes. Elle pouvait même parfois atteindre les bureaux adjacents (39, 66). Une étude couvrant 21 établissements dans lesquels les cytostatiques sont préparés sous des PSB de classe II a permis de mettre en évidence dans la plupart des cas des contaminations par le cyclophosphamide atteignant des valeurs moyennes de 0.13 ng/cm² sur les sols, de 0.79 ng/cm² à proximité des PSB et de 10 ng/cm² sur les surfaces extérieures des flacons de perfusion après leur préparation. Après l'introduction d'un dispositif de sécurité permettant la préparation des cytostatiques en milieu fermé avec un système permettant d'équilibrer la pression (Securmix[®]), plus aucune de ces contaminations n'a pu être observée (69). L'utilisation d'un système fermé avec compensation de la pression (PhaSeal[®]) a également prouvé son efficacité (67).

L'échantillonnage de surface permet de mettre en évidence des contaminations même très minimes par les cytostatiques. Il ne permet pas pour autant d'en déduire le risque encouru par les travailleurs. Il constitue donc avant tout un instrument de contrôle de l'efficacité des mesures techniques et organisationnelles prises.

Le marquage à la fluorescéine constitue une autre méthode de documentation de l'origine et de l'étendue de la contamination d'instruments et de surfaces par les médicaments. Il permet notamment de comparer le niveau de contamination associé à divers procédés de préparation des médicaments (74) (Figure 1).

3.2 Evaluation de l'exposition externe des travailleurs par mesures dans l'air ambiant

Le niveau de l'exposition externe aux cytostatiques peut être documenté par des mesures dans l'air ambiant. Lors de la reconstitution de cytostatiques sans usage de PSB et lors de leur administration, la présence de quantités mesurables de 5-fluorouracil et de cyclophosphamide dans l'air a été relevée par certaines études. On a pu ainsi démontrer qu'en l'absence de mesures de protection, la préparation des cytostatiques engendre la formation d'aérosols inhalables susceptibles de contaminer le travailleur par voie respiratoire.

Des études récentes ont montré qu'à température ambiante déjà des solutions standard de certains cytostatiques peuvent émettre des vapeurs en quantité significative; c'est notamment le cas du cyclophosphamide, du 5-fluorouracil et de la carmustine (31, 55). Cela permettrait de supposer que les aérosols générés par la préparation des cytostatiques et captés dans les filtres HEPA des PSB pourraient s'évaporer secondairement et conduire à une contamination du local. La signification pratique de ces constatations fait actuellement l'objet de controverses (34, 47).

Comme jusqu'à présent peu de résultats de mesures de cytostatiques dans l'air ont été publiés et que les études épidémiologiques mentionnées au chapitre 2 ne comportent pas de mesures d'exposition, il n'est pas possible d'établir une corrélation dose-effet qui permettrait de proposer des valeurs moyennes limites d'exposition (VME) pour les cytostatiques.

3.3 Evaluation de l'exposition par monitoring biologique

Certains cytostatiques ou leurs métabolites peuvent être mis en évidence dans le sang ou dans l'urine. Des résultats sont disponibles surtout pour le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le 5-fluorouracil, le méthotrexate et le cisplatine. Le monitoring biologique permet de mesurer la charge interne d'un produit utilisé professionnellement. Cette méthode tient compte de toutes les voies d'entrée dans l'organisme, respiratoire, cutanée et digestive. Les résultats de diverses études ont montré qu'une charge interne par les cytostatiques peut résulter de leur fabrication, de leur reconstitution et de leur administration. Certaines revues contiennent davantage de détails sur cette question (66). Des études récentes au sein de pharmacies hospitalières et de divisions d'oncologie ont montré au moyen du monitoring biologique que la mise en évidence d'une charge interne n'est pas rare malgré le respect de mesures de protection (58); et ceci non seulement chez les personnes effectuant la fabrication ou la reconstitution, mais également chez celles qui y assistent (62). La mise en évidence de ces produits par le monitoring biologique est corrélée avec leur fréquence d'utilisation au sein des unités. Le monitoring biologique permet également de comparer l'efficacité de différentes méthodes de protection lors de la préparation des cytostatiques (81). La résorption cutanée constitue une porte d'entrée importante (34, 82).

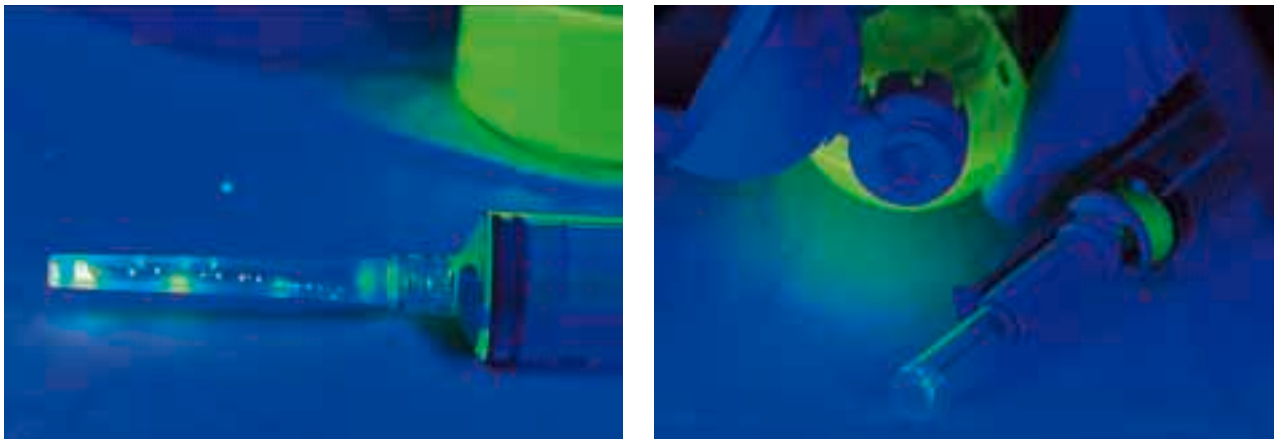


Figure 1

Mise en évidence d'une fuite par marquage à la fluorescéine, lors de la préparation de cytostatiques.

Figure 1a: système conventionnel avec fuite dans le bouchon de protection de l'aiguille.

Figure 1b: système PhaSeal® sans fuite.

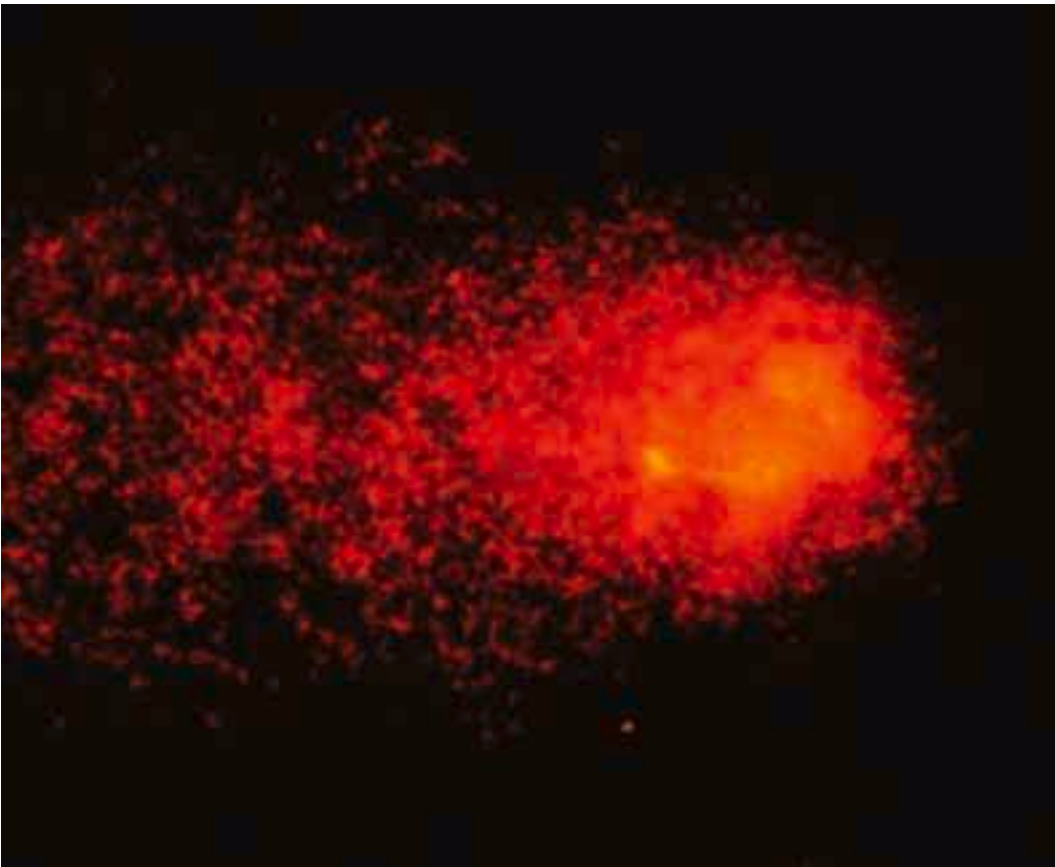


Figure 2

Test de la comète pour la mise en évidence de rupture des brins d'ADN.
(Figure: Dr. U. Glück, Division Médecine du travail, Lucerne)

En haut: Pas de rupture d'ADN

En bas: Formation d'une traînée en raison de rupture de l'ADN

En l'absence de bases épidémiologiques, il n'est pas possible de fixer des valeurs biologiques tolérables (VBT) dans le sang ou dans l'urine pour les cytostatiques. Pour interpréter les résultats, on doit donc faire appel à des valeurs de référence. On peut donc envisager de mettre en œuvre un monitoring biologique après une contamination aiguë accidentelle, lorsqu'on suspecte une déficience des systèmes de protection tels que les PSB ou lorsque des travailleurs se plaignent de troubles qui pourraient être corrélés avec leur exposition aux cytostatiques.

3.4 Evaluation du risque génotoxique par monitoring biologique

L'effet de substances génotoxiques peut être évalué par le monitoring biologique. On recourt avant tout aux méthodes suivantes:

- Aberrations chromosomiques (CA)
- Echange de chromatides-sœurs (SCE)
- Mise en évidence de micronucléi (MN)
- Mise en évidence d'adduits (adduits d'ADN, adduits de protéines)
- Mise en évidence de mutations ponctuelles
- Mise en évidence de ruptures de l'ADN

Les investigations menées chez les travailleurs exposés aux cytostatiques ont été décrites au chapitre 2.3.

Les méthodes utilisées dans ce type de monitoring biologique ne sont en général pas spécifiques, à l'exception de la détermination des adduits. Elles permettent cependant de juger de l'exposition globale à des substances génotoxiques. Cette technique ne convient donc en général qu'à des surveillances de collectifs de travailleurs suffisamment nombreux.

On pourra l'envisager dans les situations suivantes:

- Démonstration ou exclusion d'une exposition génotoxique accrue en cas de suspicion de déficience des dispositifs de protection technique (PSB, ventilation des locaux) ou de mauvaise application des prescriptions de travail.
- Démonstration ou exclusion d'une exposition génotoxique suite à un accident avec contamination aiguë, notamment en cas de résorption cutanée d'un cytostatique.
- Evaluation de l'efficacité de nouvelles mesures de protection visant à diminuer l'exposition aux cytostatiques.

Pour l'évaluation d'une exposition génotoxique de courte durée, à savoir de jours ou de semaines, la méthode d'échange des chromatides-sœurs ou celle des adduits est à recommander.

Comme mentionné au chapitre 2.3, il n'existe pas de relation clairement démontrée entre les signes d'un effet génotoxique décelés par le monitoring biologique et la survenue de néoplasies malignes, aussi bien au niveau individuel que collectif. Il faudra en tenir compte lors de l'interprétation de ces résultats et lors de leur communication aux travailleurs concernés.

4. Principes de sécurité lors de la manipulation des cytostatiques

4.1 Buts

En l'absence de mesures de protection adéquates, l'exposition professionnelle aux cytostatiques entraîne un risque pour la santé des travailleurs, par des mécanismes toxiques-irritatifs, sensibilisants, carcinogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction. Les buts fondamentaux de protection à viser sont donc les suivants:

La mise en danger des travailleurs par des effets toxiques-irritatifs, sensibilisants, carcinogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction imputables aux cytostatiques doit être prévenue par des mesures de protection techniques, organisationnelles et personnelles adéquates.

Ces mesures doivent garantir que les travailleurs ne courent aucune augmentation du risque génotoxique décelé par le monitoring biologique, aucun risque accru de cancer, aucun effet défavorable sur la grossesse et n'ont à craindre aucune maladie professionnelle aiguë ou chronique.

Ces mesures de protection ont pour but de maintenir un niveau d'exposition externe et interne aux cytostatiques le plus bas possible pour les travailleurs.

Pour atteindre ces buts, il faut empêcher la formation d'aérosols et de poussières, ainsi que les contaminations qui peuvent survenir lors de la fabrication, la reconstitution, l'administration et l'élimination, aussi bien que lors du stockage et du transport des cytostatiques. Si celles-ci surviennent quand même, il faut veiller à ce qu'elles ne parviennent pas dans la zone respiratoire ni sur la peau des personnes.

Il est important que ces objectifs soient également appliqués au personnel de nettoyage et d'entretien, ainsi qu'aux équipes de travail externes qui effectuent des opérations de nettoyage, de maintenance et de réparation dans des locaux où l'on manipule des cytostatiques.

Les fabricants de cytostatiques doivent garantir que les emballages externes et internes ne sont pas contaminés. Des investigations ont montré que ce point n'a pas toujours reçu l'attention qu'il mérite (36).

4.2 Hiérarchie des mesures de protection

Les mesures de protection technique ont toujours la priorité. Elles visent à empêcher ou au minimum à limiter les contacts avec le travailleur. Des PSB ou des isolateurs doivent être utilisés pour la fabrication et la reconstitution des cytostatiques. Dans les établissements où l'on ne prépare qu'occasionnellement des cytostatiques, ce but peut être atteint en utilisant des systèmes qui empêchent la dispersion («Sealed system»). Pour éviter la formation d'aérosols, on peut également recourir même lors de travail sous PSB à des systèmes de transfert et d'équilibrage de pression. Lors de l'administration des cytostatiques, on donnera la préférence à des systèmes de sécurité.

Les mesures organisationnelles viennent compléter les mesures techniques. Chaque établissement dans lequel on manipule des cytostatiques doit élaborer un concept visant à éviter les risques lors du contact avec ces produits. Des directives détaillées doivent être rédigées et appliquées pour chaque poste de travail. Une personne responsable de la sécurité doit être désignée dans chaque établissement. Le personnel doit recevoir un enseignement sur les risques et les précautions à observer lors de la manipulation des cytostatiques. La centralisation de la fabrication ou de la reconstitution des cytostatiques, l'engagement de spécialistes, ainsi que la protection des femmes enceintes ou qui allaitent doivent être clairement réglés. Les me-

sures organisationnelles doivent également être définies pour la préparation, l'administration, le transport, le stockage et l'élimination de ces médicaments, ainsi qu'en cas de libération accidentelle de cytostatiques et de travaux de nettoyage.

En font partie les techniques de travail appropriées lors de la fabrication, la reconstitution et l'administration des cytostatiques ainsi que l'utilisation et la maintenance correctes des PSB.

Les mesures de protection personnelle ont également toute leur importance. Au premier plan figure le port de gants adéquats et de vêtements de protection appropriés lors de la fabrication et de la préparation de cytostatiques ou lors de nettoyages, particulièrement à la suite de libérations accidentelles de ces produits. A ne pas oublier le port de masque ou de lunettes de protection dans certaines situations, comme la préparation sans PSB ou système fermé, ainsi que les travaux de nettoyage ou après dispersion accidentelle de produit.

La surveillance en médecine du travail inclut les examens par le médecin du personnel, l'évaluation des mesures de protection des femmes enceintes et qui allaitent, l'évaluation du risque encouru en cas d'exposition accidentelle ou de déficience avérée, resp. suspectée des systèmes de protection technique, les investigations à mettre en œuvre en cas de suspicion de troubles associés à l'exposition aux cytostatiques.

4.3 Directives internes

Dans chaque établissement sanitaire, des directives internes basées sur une analyse de risque effectuée par des spécialistes de la sécurité au travail doivent être élaborées pour la manipulation sans risque des cytostatiques. Elles doivent figurer par écrit et être appliquées au sein des diverses unités fonctionnelles.

Elles doivent comporter au minimum les points suivants relatifs à la fabrication/reconstitution, l'administration, l'élimination, le transport et les procédures à adopter en cas de dispersion accidentelle de cytostatiques.

- Principes de sécurité lors de la manipulation de cytostatiques
- Recours aux moyens de protection technique: PSB; systèmes de ventilation; dispositifs techniques comme ceux permettant d'équilibrer la pression ou de transférer des produits; recours à des systèmes évitant la dispersion accidentelle de cytostatiques.
- Mesures organisationnelles générales: Principes de l'information et de l'enseignement; locaux destinés à la fabrication ou à la reconstitution des cytostatiques (centraux ou décentralisés); engagement du personnel appelé à manipuler des cytostatiques; protection des femmes enceintes et qui allaitent; cahier des charges du responsable et des spécialistes de la sécurité.
- Mesures organisationnelles particulières: techniques de travail adéquates, prévention des contaminations, nettoyages, utilisation et maintenance correcte des appareils et des installations, comportement en cas de dispersion accidentelle.
- Mesures de protection personnelle: Port de gants, d'habits de protection, de masques et de lunettes.
- Médecine du personnel: examens par le médecin du personnel; mesures médicales à prendre en cas d'exposition accidentelle, de déficience des installations techniques ou de troubles présentés par le travailleur.

L'employeur est tenu de contrôler et de documenter l'application des mesures de protection.

4.4 Devoirs de l'employeur et de l'employé

4.4.1 Devoirs de l'employeur

L'employeur est tenu de prendre, pour assurer la sécurité au travail, toutes les dispositions et mesures de protection qui répondent aux prescriptions de la présente ordonnance, aux autres dispositions sur la sécurité au travail applicables à son entreprise et aux règles reconnues en matière de technique de sécurité et de médecine du travail (Art. 3, alinéa 1 de l'Ordonnance sur la prévention des accidents et des maladies professionnelles [OPA] du 19 décembre 1983) (4).

La responsabilité de protéger les travailleurs des accidents et des maladies professionnelles incombe ainsi à l'employeur. Celui-ci doit mettre sur pieds une organisation permettant de garantir le respect des prescriptions légales de sécurité au travail et leur mettre à disposition les moyens personnels et matériels nécessaires à l'accomplissement de leur tâche.

L'employeur est également tenu d'informer les travailleurs des risques auxquels ils sont exposés dans l'exercice de leur activité et de les instruire des mesures à prendre pour les prévenir (Art. 6 OPA). Cette instruction doit être dispensée avant ou lors de l'entrée en service, elle doit être régulièrement répétée et documentée par écrit. L'employeur doit également veiller à ce que les mesures de protection prescrites soient observées.

En dehors des mesures techniques et organisationnelles, des mesures de protection personnelle, à savoir le recours à des équipements de protection individuelle, sont nécessaires dans certaines situations. L'employeur doit mettre ceux-ci à disposition, en vertu de l'art. 5 OPA.

L'employeur doit faire appel à des médecins du travail et autres spécialistes de la sécurité au travail lorsque la protection de la santé des travailleurs et leur sécurité l'exigent. Cette obligation dépend du niveau du risque, du nombre de personnes occupées et des connaissances spécifiques disponibles dans l'entreprise. La Commission fédérale de coordination pour la sécurité au travail (CFST) a émis en 1996 une directive d'application sur l'appel à des médecins du travail et autres spécialistes de la sécurité au travail (directive MSST). La sécurité au travail et la protection de la santé doivent être intégrées dans l'organisation et les processus au sein des entreprises. Les entreprises occupant moins de 5 travailleurs et étant soumises à un taux de prime jusqu'à 5 pour mille pour les accidents professionnels peuvent

appliquer cette directive si elles le désirent. Les dispositions de la directive de la CFST peuvent être appliquées dans le cadre d'une solution individuelle ou collective (solutions par branches, par groupes d'entreprises ou solutions types). L'association H+ a élaboré une solution par branche qui a été acceptée par la CFST. Pour les détails concernant l'engagement de spécialistes MSST, on se référera à la directive 6508 de la CFST (12).

Des détails sur les aspects légaux et administratifs de la sécurité au travail figurent dans la publication de la CFST «Directives pour la sécurité au travail» (11).

4.4.2 Devoirs et collaboration des travailleurs

Les principes fondamentaux établissant les devoirs des travailleurs dans la prévention des accidents et des maladies professionnels figurent à l'article 82, alinéa 3 de la Loi sur l'assurance-accidents (LAA) du 20 mars 1981 (2).

Les travailleurs sont tenus de seconder l'employeur dans l'application des prescriptions sur la sécurité au travail. Ils doivent en particulier effectuer leur travail consciencieusement, c'est-à-dire suivre les directives de l'employeur en matière de sécurité au travail, observer les règles de sécurité généralement reconnues, utiliser les installations de sécurité et les équipements de protection individuelle et les maintenir dans un état de fonctionnement irréprochable. De plus, les travailleurs doivent signaler à l'employeur les déficiences qu'ils ont pu constater au niveau des installations de sécurité.

Des informations détaillées sur ce sujet peuvent être trouvées dans l'Ordonnance sur la prévention des accidents et des maladies professionnelles (OPA) ainsi que dans les Directives pour la sécurité au travail de la CFST (4, 11).

La Loi fédérale du 17 décembre 1993 sur l'information et la consultation des travailleurs dans les entreprises (Loi sur la participation) garantit entre autres aux travailleurs un droit de participation en matière de sécurité au travail. Les droits des travailleurs en matière de sécurité et de protection de la santé au poste de travail ont été introduits dans l'OPA, lors de la révision du 16 septembre 1997 (entrée en vigueur le 1er janvier 1998). Les travailleurs ou leurs représentants dans l'entreprise ont le droit d'être consultés sur toutes les questions relatives à la sécurité au travail. Il comprend le droit d'être entendu suffisamment tôt et de manière complète sur ces questions ainsi que celui de faire des propositions avant que l'employeur ne prenne

une décision (Art. 6a OPA). Les organes d'exécution de la sécurité au travail sont tenus d'informer les employeurs et les employés ou leurs représentants de manière appropriée sur leurs devoirs et leurs compétences dans le but de garantir la sécurité au travail. Les travailleurs ou leurs représentants au sein de l'entreprise doivent, à leur demande, être associés d'une manière appropriée aux visites d'entreprises et enquêtes effectuées par les organes d'exécution (Art. 61, alinéa 1bis OPA).

4.5 Interdiction d'occupation pour les femmes enceintes ou qui allaitent

En vertu de l'article 62 de l'OLT 1 (6), les femmes enceintes ou qui allaitent ne peuvent être occupées que lorsque la santé de la mère et de l'enfant n'est pas menacée, resp. lorsque les risques sont exclus par des mesures de protection. Dans l'Ordonnance du DFE du 20 mars 2001 sur les activités dangereuses ou pénibles en cas de grossesse et de maternité (Ordonnance sur la protection de la maternité) (7), l'effet de substances chimiques dangereuses est régi aux articles 13 et 16. Sont considérées comme particulièrement dangereuses pour la mère et pour l'enfant les substances à caractérisation de type R 40, R 45, R 49 et R 61 («peut porter atteinte à l'enfant dans le corps maternel»), ainsi que les inhibiteurs de mitose. Figurant parmi les médicaments classés CMR, les cytostatiques entrent dans cette catégorie (voir aussi l'annexe page 64).

En raison de ces dispositions légales, le seco a pris en sa qualité d'organe d'exécution compétent la décision suivante:

Malgré toutes les mesures de protection, une exposition ne peut être exclue avec les procédés de travail actuellement appliqués. Seuls des systèmes fermés garantiraient une sécurité suffisante. Les femmes enceintes et qui allaitent ne doivent donc pas être occupées à la fabrication, à la reconstitution, à l'administration et à l'élimination de cytostatiques. Lors de leur engagement à de tels postes de travail, les femmes en âge de procréer doivent être informées des risques liés à l'existence d'une grossesse. Il est recommandé de ne pas affecter à ces activités des femmes qui désirent concevoir. Si une grossesse est suspectée ou confirmée, la collaboratrice doit en informer immédiatement son supérieur. Celui-ci la fera quitter le poste de travail la mettant en contact avec les cytostatiques.

D'autres questions concernant l'occupation de femmes enceintes et qui allaitent sont traitées dans la Loi sur le travail et ses ordonnances. Le respect de ces dispositions légales est surveillé par les inspectorats du travail cantonaux, resp. par le secrétariat d'Etat à l'économie, seco, en leur qualité d'organes d'exécution compétents.

5. Mesures de protection lors de la fabrication et de la reconstitution des cytostatiques

Lors de la fabrication et de la reconstitution des cytostatiques, des mesures de protection adéquates sur le plan technique, organisationnel et personnel doivent être prises et les principes de base énumérés au chapitre 4 pour prévenir les risques d'atteinte à la santé doivent être observés.

Les mesures décrites dans ce chapitre ne traitent que de la protection des travailleurs. En ce qui concerne la protection des produits, on se référera à la législation relative aux médicaments, notamment la Loi fédérale sur les médicaments (9) et L'Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (10), à la documentation médicale accompagnant chaque produit et à l'état actuel de la science et de la technique.

Les termes de «fabrication» et «reconstitution» sont définis au chapitre 1, page 4. Ces deux concepts font référence aux aspects de protection du produit et de sécurité du patient, mais pas de protection des travailleurs.

5.1 Mesures techniques

Voici les mesures techniques à appliquer lors de la préparation des cytostatiques:

- Locaux et équipements adéquats.
- Procéder à la fabrication et à la reconstitution sous un PSB ou dans un isolateur.
- Recours à des dispositifs empêchant la formation d'aérosols (systèmes de transfert ou d'équilibrage des pressions).
- Recours à des systèmes qui empêchent la dispersion du cytostatique, surtout si l'on ne dispose ni d'un PSB ni d'un isolateur.

5.1.1 Locaux et équipements

- La fabrication et la reconstitution des cytostatiques doivent s'effectuer dans un local séparé.
 - Ce local doit bénéficier d'une ventilation efficace.
 - La ventilation mécanique du local ne doit pas perturber le fonctionnement du PSB.
-
- Durant la préparation des cytostatiques, les portes et les fenêtres doivent rester fermées.
 - Les locaux servant à la fabrication et à la reconstitution des cytostatiques doivent être signalisés.
 - Le plan de travail et toutes les surfaces doivent être lisses et aisées à nettoyer.
 - Les principes d'ergonomie du poste de travail doivent être respectés. Ceux-ci concernent notamment la climatisation, l'éclairage, la position de travail et les horaires.



Figure 3
Poste de sécurité biologique (PSB) de classe II.

5.1.2 Postes de sécurité biologique PSB (hottes à flux laminaire d'air vertical HFLAV) et isolateurs

- La préparation des cytostatique doit s'effectuer en principe sous un PSB de classe II ou dans un isolateur.
- En cas d'acquisition d'un nouveau PSB, on veillera à ce qu'il satisfasse à la norme DIN 12980 (23) pour la préparation des cytostatiques.
- Il est autorisé de continuer à utiliser des PSB de classe II déjà installés, répondant par ex. aux normes DIN 12950, NF X 44-201 ou EN 12469.
- En cas de fabrication et de reconstitution fréquente de cytostatiques, il faut installer un système d'évacuation de l'air vers l'extérieur.
- En cas de préparation occasionnelle de cytostatiques, il est recommandé de disposer d'un système d'évacuation de l'air vers l'extérieur.



Figure 4
Isolateur dans
un pharmacie
d'hôpital.

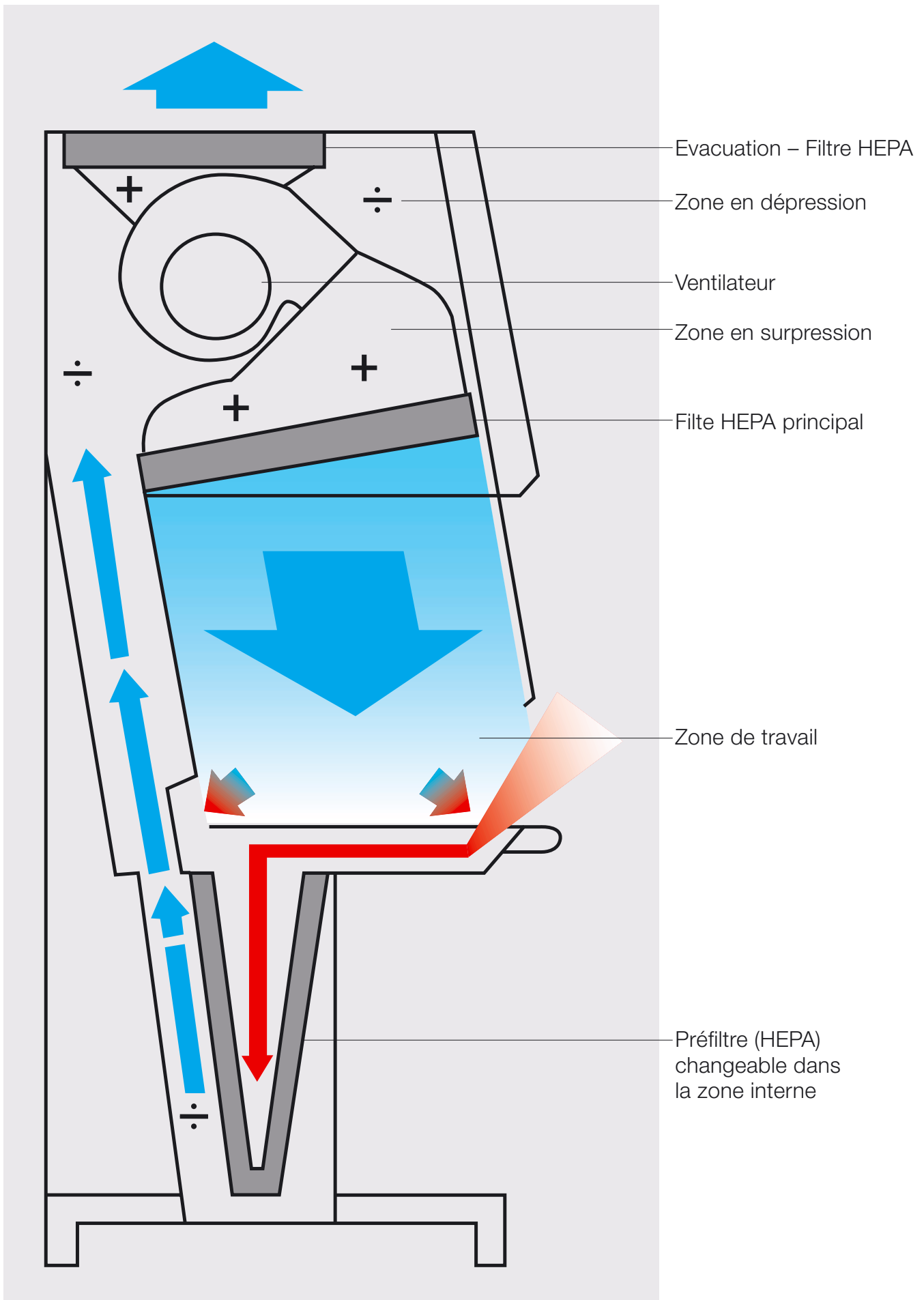


Figure 5
Schéma de la circulation d'air dans un poste de sécurité biologique de classe II.

- Lors de la mise en service d'un nouveau PSB, après des réparations et après chaque renouvellement du filtre, il faut procéder à un test du système de sécurité et le consigner par écrit.
- Une maintenance régulière du système est nécessaire. Celle-ci devrait s'effectuer une ou deux fois par année selon les instructions du fabricant. Les filtres des PSB ne peuvent être remplacés et éliminés que par du personnel qualifié. Ces opérations doivent être consignées par écrit.
- Les ventilateurs des PSB ne doivent être arrêtés au plus tôt que 30 minutes après la fin des travaux.
- La zone de travail du PSB doit être régulièrement nettoyée. Durant le nettoyage, la ventilation doit restée enclenchée, afin que les vapeurs des produits de nettoyage soient aspirées. On renoncera à l'usage de produits en spray.
- Le bon fonctionnement du PSB ne doit pas être perturbé par des courants d'air au sein du local; ceci implique que la vitesse de l'air à proximité du PSB ne dépasse pas 0,2 mètre par seconde.
- Les entrées d'air (évents) des PSB ne doivent pas être obstrués par des objets.
- Seul les objets indispensables doivent être présents sur le plan de travail du PSB; ils doivent être situés dans la partie arrière de celui-ci afin de ne pas perturber le flux laminaire.

5.1.3 Dispositifs techniques visant à empêcher la formation d'aérosols

Il est recommandé d'employer des dispositifs techniques visant à empêcher la formation d'aérosols lors de la fabrication et de la reconstitution des cytostatiques sous le PSB.

- Pour la mise en solution et le mélange des produits, il est recommandé d'utiliser des dispositifs de décompression tels que filtres hydrophobes pour équilibrer les pressions ou systèmes de transfert. L'équilibrage des pressions doit s'effectuer lentement.
- L'utilisation de connexions de type Luer-Lock est recommandée pour éviter une déconnexion en cas de surpression.
- Les travaux sous le PSB doivent s'effectuer sur un matériau absorbant dont la couche inférieure est imperméable, afin d'éviter une contamination de la surface de travail.



Figure 6
Dispositif de transfert (Mini-Spike V®) pour la fabrication et la reconstitution des cytostatiques avec filtre à aérosols de 0.45 µm et à particules de 5 µm.

5.1.4 Systèmes évitant la dispersion des cytostatiques

Si la préparation s'effectue sans PSB, il faut systématiquement recourir à un dispositif qui évite de façon sûre la contamination de l'environnement et l'exposition du personnel (Figure 7). Il n'est licite de renoncer à un PSB que si la fréquence de préparation est inférieure à une par jour en moyenne.



Figure 7
Dispositif fermé pour la fabrication et la reconstitution des cytostatiques PhaSeal®.
Le système d'égalisation des pressions empêche la fuite d'aérosols.

5.2 Mesures organisationnelles

Elles comportent les trois points suivants en ce qui concerne la fabrication et la reconstitution:

- Mesures organisationnelles générales.
- Techniques de travail appropriées visant à éviter la dispersion de cytostatiques.
- Observation de l'interdiction d'occupation de femmes enceintes ou qui allaitent.

5.2.1 Mesures organisationnelles générales

- Dans la perspective de la protection des travailleurs, une centralisation totale ou partielle de la préparation des cytostatiques est sensée lorsqu'elle permet une amélioration de la sécurité.
- Le nombre de personnes exposées aux cytostatiques doit être le plus limité possible.
- Seul le personnel informé des risques et instruit sur les mesures de sécurité à appliquer est habilité à manipuler des cytostatiques. Le personnel de nettoyage et d'entretien doit être également instruit des risques et des mesures de protection à appliquer.
- L'accès aux locaux dans lesquels les cytostatiques sont préparés doit être interdit aux personnes non autorisées.
- Il est interdit de manger, de boire et de fumer dans ces locaux.
- Le nettoyage régulier du local de préparation des cytostatiques doit être consigné dans un plan d'hygiène (voir chapitre 5.2.4).
- Les mesures de protection à appliquer lors de la manipulation des cytostatiques doivent figurer dans les directives internes.

5.2.2 Techniques de travail adéquates

- Des techniques de travail adéquates doivent prévenir toute dispersion accidentelle de cytostatiques.
- Les phénomènes de surpression et de dépression doivent être évités lors de la préparation. On veillera tout particulièrement à équilibrer lentement les pressions lors du retrait du médicament de son flacon. Le recours à des filtres hydrophobes pour équilibrer la pression est recommandé.
- Si le médicament se trouve dans une ampoule, la substance sèche doit être sédimentée sur le fond de celle-ci avant l'ouverture. Lors de l'ouverture on utilisera un tampon stérile pour éviter les coupures et la libération de poudre ou d'aérosol. La mise en solution du contenu de l'ampoule s'effectuera lentement.
- L'évacuation de l'air résiduel de la seringue s'effectuera prudemment en utilisant un tampon stérile.
- Les seringues pleines seront fermées par un bouchon de protection vissé sur l'embout Luer-Lock.
- La surface extérieure des seringues et des récipients contenant des cytostatiques doit être nettoyée avec un chiffon humide avant le transport. Ceux-ci seront ensuite transportés dans des récipients de transport appropriés ou dans des sachets scellés (voir chapitre 6.1).

5.2.3 Interdiction d'occupation pour les femmes enceintes ou qui allaitent

- Tout début de grossesse doit être annoncé sans délai au médecin du personnel ou au service responsable de l'engagement du personnel.
- Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas être occupées à la fabrication ou à la reconstitution des cytostatiques, même en qualité d'assistantes (voir chapitre 4.5).

5.2.4 Nettoyage des locaux

- La procédure de nettoyage doit être consignée par écrit.
- Les nettoyages doivent se faire par voie humide (pas de balayage à sec, pas d'aspirateur).
- Le personnel de nettoyage doit porter des gants étanches.
- Après le retrait des gants, il faut se laver les mains.
- Le matériel utilisé lors du nettoyage doit être rassemblé et éliminé de manière à éviter toute dispersion de cytostatiques.

5.3 Mesures de protection personnelle

Les mesures de protection personnelle sont les suivantes:

- Port de gants de protection appropriés.
- Port d'habits de protection appropriés.
- Dans certaines situations, port d'un masque de protection respiratoire, de lunettes ou d'un écran facial.

Les habits et les gants de protection ne seront pas seulement portés par les personnes qui procèdent à la préparation des cytostatiques, mais également par celles qui y assistent.

5.3.1 Gants de protection

- Des gants adaptés doivent être portés lors de la fabrication et de la reconstitution des cytostatiques. La qualité de la protection dépendra de l'épaisseur et du type de matériau du gant, du cytostatique manipulé ainsi que de la durée de contact du gant avec le produit (33, 38, 48, 49).
 - Il est recommandé de porter des gants en latex non poudrés d'une épaisseur minimale de 0,2 mm ou des gants en nitrile.
 - Lors de la manipulation de cytostatiques ayant un haut degré de pénétration, tels que carmustine, cyclophosphamide ou thio-thépa, il est conseillé de porter deux paires de gants superposées (Double Gloving).
 - Les gants doivent être changés toutes les 30 minutes. En cas de contamination directe ou de déchirure, ils doivent être remplacés immédiatement.
-
- Après le retrait des gants, il faut se laver les mains.
 - Certains gants comportent une coloration spéciale qui permet de détecter rapidement les trous et les déchirures en cours d'usage.
 - Dans les isolateurs, les gants fixes sont en général constitués d'un matériau nettement plus épais et résistant. Dans ces cas, il est recommandé de changer régulièrement le gant (p.ex. en latex) porté directement sur la peau.

5.3.2 Habits de protection

- Lors de la fabrication et de la reconstitution des cytostatiques, il faut porter une blouse à longues manches serrées aux poignets.
- Il faut trouver un compromis acceptable entre degré de confort et de protection. Les blouses offrant le meilleur confort sont en polypropylène non doublé, celles apportant la meilleure protection comportent une couche de polyéthylène ou de chlorure de polyvinyle. Les matériaux qui opposent la meilleure résistance à la pénétration des cytostatiques sont constitués de Tyvek recouvert de Saranex ou de polyéthylène (42).
- Les habits de protection doivent être retirés, resp. changés, avant de quitter la salle de préparation des cytostatiques.

5.2.3 Masques de protection respiratoire et lunettes

- En cas de préparation en l'absence de PSB ou autre système de confinement, il faut porter un masque respiratoire de degré P2 ou P3, des lunettes avec protections latérales ou un écran facial, permettant de se protéger efficacement contre les projections éventuelles de cytostatiques.
- Un masque de protection respiratoire et des lunettes doivent être portés pour tous les travaux de nettoyage ou d'entretien des PSB qui dépassent le simple essuyage de la surface de travail; il en est de même lors du nettoyage d'une dispersion accidentelle de cytostatiques.

6. Mesures de protection lors du transport, de l'administration et de l'élimination des cytostatiques

6.1 Transport

- Après la fabrication et la reconstitution des cytostatiques, les surfaces extérieures des récipients doivent être nettoyées avec un chiffon humide.
- Le transport des cytostatiques doit s'effectuer dans des récipients résistants à la rupture, étanches et pouvant être scellés. Il est de plus recommandé de les dispenser dans des poches scellées.
- Après leur fabrication ou reconstitution, les seringues avec le piston sorti doivent être fermées au moyen de bouchons vissés.
- Les récipients contenant des cytostatiques et ceux servant au transport doivent être clairement identifiés.
- Les personnes chargées du transport de cytostatiques doivent connaître la procédure à adopter en cas de dispersion accidentelle. Il est recommandé de munir le récipient de transport d'un document indiquant les mesures à prendre ou un numéro de téléphone qu'il est possible d'appeler en cas de problème. Le lieu d'entreposage du set de décontamination doit être connu (voir chapitre 7.3).
- A condition de respecter les mesures de sécurité ci-dessus, il n'est pas nécessaire de porter des équipements de protection individuelle lors du transport.

6.2 Administration des cytostatiques

Lors de l'administration des cytostatiques, des mesures techniques, organisationnelles et personnelles doivent permettre d'éviter la dispersion accidentelle de cytostatiques.

6.2.1 Mesures techniques

- Il faut donner la préférence aux systèmes de sécurité visant à prévenir la dispersion accidentelle de cytostatiques.
- Il faut utiliser des systèmes de connexion qui évitent toute déconnexion accidentelle (p. ex. des systèmes à vis).



Figure 8
Système de sécurité empêchant les fuites de cytostatiques lors de l'administration (PhaSeal®).



Figure 9a et 9b
Système de sécurité pour le transfert du cytostatique dans la poche de perfusion (Cyto-Set®).

6.2.2 Mesures organisationnelles

- Le personnel qui administre des cytostatiques doit être informé des risques et instruit sur la façon correcte de les manipuler.
- Les directives internes doivent être rédigées par écrit et appliquées.
- Les techniques suivantes visant à éviter des contaminations doivent être utilisées:
 - Le récipient contenant la solution de perfusion doit être rempli et purgé en l'absence de cytostatiques.
 - Lors de la préparation de la perfusion, une contamination de l'entourage doit être évitée.
 - A la fin de la perfusion, il faut éviter toute dispersion du cytostatique et si une déconnexion est nécessaire, elle doit être effectuée de manière à ce que l'ensemble du cytostatique reste dans le système.
 - L'élimination doit se faire dans des récipients étanches et pouvant être scellés. En présence d'objets pointus ou tranchants, ces récipients doivent être en outre résistants à la perforation.
- Après l'administration du cytostatique, les mains une fois désinfectées seront encore lavées à l'eau et au savon.
- Les femmes enceintes et qui allaitent ne doivent pas être affectées à l'administration de cytostatiques (voir chapitre 4.5).
- Les consignes de nettoyage des locaux figurent au chapitre 5.2.4.

6.2.3 Mesures de protection personnelle

- Lors de l'administration de cytostatiques, s'il existe un risque de contamination de la peau, il faut porter des gants (en latex non poudrés ou en nitrile).
- S'il existe un risque de contamination des habits de travail, un survêtement de protection doit être porté.
- En règle générale, il n'est pas nécessaire de porter un masque respiratoire ni des lunettes de protection lors de l'administration de cytostatiques.
- Le comportement à adopter en cas de dispersion accidentelle de cytostatiques ainsi que le lieu d'entreposage du set de décontamination (voir chapitre 7.3) doivent être connus du personnel qui administre ces médicaments.



Figure 10
Masques de protection respiratoire
de type FFP3 (selon Euronorme 149).



Figure 11
Lunettes de protection contre
les projections de cytostatiques.

6.3 Elimination des cytostatiques

L'élimination des cytostatiques et du matériel contaminé doit être réglée avec les autorités cantonales ou communales compétentes.

En ce qui concerne la protection des travailleurs, les points suivants sont à observer:

- Les systèmes de perfusion ne doivent pas être démontés mais intégralement éliminés.
- Les seringues et les aiguilles ne doivent pas être séparées après l'injection, mais éliminées en bloc. Le recapuchonnage est interdit.
- Les récipients à déchets doivent être étanches et résistants à la perforation en cas d'élimination d'objets pointus ou tranchants.
- Les récipients servant à l'élimination des cytostatiques et du matériel contaminé doivent être clairement identifiés.
- On évitera soigneusement de contaminer la surface externe des récipients de récupération.
- Lors de toute opération comportant un risque de contact avec la peau, on portera des gants de protection adaptés.
- Lors de l'élimination de liquides corporels et d'excrétions, il est en principe recommandé par mesure d'hygiène de porter des gants. Ceux-ci seront portés systématiquement lors de l'élimination de vomissements après prise orale ou d'excrétions provenant de patients ayant reçu de hautes doses de cytostatiques.
- Les PSB devraient en vertu de la norme DIN12980 être équipés de dispositifs de changement de filtres peu contaminants. Les filtres à air ne doivent être changés que par du personnel qualifié. Il faut utiliser des récipients spéciaux résistants pour l'élimination des filtres provenant des PSB.

7. Mesures à prendre lors de contamination accidentelle par les cytostatiques

Les souillures résultant de la dispersion accidentelle de cytostatiques doivent être immédiatement éliminées en prenant des mesures de protection personnelle.

Le matériel nécessaire à la décontamination et l'équipement de protection (set de décontamination) doivent être disponibles dans tous les établissements au sein desquels des cytostatiques sont préparés ou administrés.

Le comportement à adopter lors de dispersion accidentelle et la localisation du set de décontamination doivent être connus de toutes les personnes qui manipulent des cytostatiques.

7.1 Contamination du personnel

En cas de contamination aiguë, il existe un risque d'effet toxique irritatif du cytostatique sur la peau, les muqueuses ou les conjonctives ainsi que celui de résorption cutanée.

En cas de contamination, les vêtements souillés, les gants ou autres équipements de protection doivent être retirés immédiatement. Le matériel à usage unique contaminé par les cytostatiques doit être collecté dans des récipients prévus à cet effet. Les articles contaminés réutilisables, tels que les habits de protection, doivent être recueillis dans des récipients étanches et nettoyés selon la réglementation interne.

Les zones de peau contaminées doivent être immédiatement lavées à l'eau et au savon.

En cas de projection dans l'œil, il faut le rincer durant au moins 5 minutes avec de l'eau courante ou une solution isotonique. On consultera ensuite un ophtalmologue.

En cas de contamination de travailleurs, le médecin du personnel doit être averti et l'événement documenté.

7.2 Contamination accidentelle des surfaces

Il faut immédiatement nettoyer les souillures accidentelles par les cytostatiques.

Les mesures suivantes doivent être prises:

- Le nettoyage des surfaces contaminées par des cytostatiques ne doit être confié qu'à des personnes qualifiées.
- Lors des nettoyages, on portera l'équipement suivant: lunettes, masque respiratoire de degré de protection P3, gants de protection (2 paires de gants superposées en latex ou en nitrile), survêtement et protection de chaussures étanches.
- Les liquides contenant des cytostatiques seront essuyés à l'aide de chiffons à usage unique ou de cellulose. Les substances sèches seront essuyées avec de la cellulose humide. Les surfaces touchées seront ensuite nettoyées de manière approfondie (2–3 fois) au savon et à l'eau.
- Les éclats de verre seront recueillis à l'aide d'instruments et éliminés dans des récipients étanches et résistants à la perforation.
- En cas de dispersion accidentelle de grandes quantités de produits, l'endroit contaminé doit être balisé et interdit d'accès jusqu'à la fin du nettoyage.
- L'élimination du matériel ayant servi au nettoyage se fera selon les instructions du chapitre 6.3.

7.3 Set de décontamination

Dans tout établissement où l'on manipule des cytostatiques, un set de décontamination (ex. Spill Kit®) doit être à disposition avec le matériel nécessaire au nettoyage en cas de dispersion accidentelle. L'endroit d'entreposage du set de décontamination doit être connu de toutes les personnes qui manipulent des cytostatiques.

Le set de décontamination doit contenir les éléments suivants:

- Deux paires de gants adaptés (en latex non poudrés d'une épaisseur d'au minimum 0,2 mm ou en nitrile)
- Masque de protection respiratoire de degré de protection P3
- Lunettes de protection
- Blouse étanche à usage unique
- Sur-chaussures étanches
- Tissus absorbants et cellulose en quantité suffisante
- Instrument permettant de recueillir les éclats de verre
- Balais et ramassoire
- Savon liquide et alcool pour le nettoyage
- Granulés absorbants pour les liquides
- Panneaux de signalisation/stylos indélébiles pour le marquage
- Récipients étanches et résistants pour les objets pointus ou coupants
- Récipients étanches pour le recueil du matériel et des équipements de protection contaminés par les cytostatiques.



Figure 12
Exemple de set de décontamination.

8. Médecine du personnel

8.1 Surveillance médicale

Les personnes qui manipulent des cytostatiques doivent être enregistrées selon les principes habituels applicables à tous les travailleurs occupés au sein d'établissements sanitaires. Elles doivent être informées de la possibilité de s'adresser au médecin du personnel en cas de problèmes de santé qu'elles mettraient en relation avec ces médicaments.

Lors de l'examen d'entrée des travailleurs exposés aux cytostatiques, le médecin du personnel doit être particulièrement attentif à tout problème susceptible d'accroître le risque d'exposition, surtout au niveau de la peau. Le médecin du personnel doit s'assurer que le travailleur est suffisamment informé sur la manipulation correcte des cytostatiques.

Des examens de contrôle ultérieurs pour les personnes exposées aux cytostatiques ne sont par contre pas nécessaires en l'état actuel des connaissances.

Il est recommandé de mentionner dans le dossier du travailleur le genre et la quantité de cytostatiques manipulés.

8.2 Mesures médicales en cas d'exposition accidentelle

En cas de contamination accidentelle extraordinaire, il faut consulter rapidement un médecin. Les mesures à prendre dépendront du type, de l'importance et de la localisation de la contamination. En cas de projection dans les yeux, un ophtalmologue sera consulté après les premiers soins.

Chaque incident doit être annoncé au médecin du personnel. Ses causes doivent être analysées afin d'en éviter la répétition.

En cas d'exposition massive, des investigations plus approfondies peuvent être envisagées, telles qu'anamnèse (recherche de symptômes associés aux cytostatiques), status clinique (peau et ses annexes, muqueuses, conjonctives, système lymphatique), examens de laboratoire (formule sanguine, tests hépatiques et rénaux) ou monitoring biologique. Ce dernier est cependant d'un intérêt limité, puisqu'aucune valeur biologique tolérable n'a été fixée dans ce domaine.

9. Droit des assurances

La Loi fédérale du 6 octobre 2000 sur la partie générale des assurances sociales (LPGA), la Loi fédérale du 20 mars 1981 sur l'assurance-accidents (LAA), ainsi que son Ordonnance du 20 décembre 1982 sur l'assurance-accidents (OLAA) règlent l'assurance contre les suites économiques des accidents professionnels, non professionnels et des maladies professionnelles (1, 2, 3). Suite à ces dispositions légales, tous les salariés suisses, y compris les travailleurs à domicile, les apprentis, les stagiaires et les volontaires, ainsi que les personnes travaillant dans les ateliers protégés sont obligatoirement assurés.

Selon l'article 9, alinéa 1 de la LAA, sont réputées maladies professionnelles les maladies dues exclusivement ou de manière prépondérante, dans l'exercice de l'activité professionnelle, à des substances nocives ou à certains travaux. Le Conseil fédéral établit la liste de ces substances ainsi que celle de ces travaux et des affections qu'ils provoquent. Dans la liste de l'annexe 1 OLAA, les cytostatiques et autres médicaments ne figurent pas à l'heure actuelle. Cependant, sont aussi réputées maladies professionnelles les autres maladies dont il est prouvé qu'elles ont été causées exclusivement ou de manière nettement prépondérante par l'exercice de l'activité professionnelle, en vertu de l'article 9, alinéa 2 LAA. Dans ces conditions, une maladie survenant dans le cadre d'un contact professionnel avec les cytostatiques peut être reconnue comme une maladie professionnelle si elle peut être attribuée avec un haut degré de probabilité à leur manipulation. Les prestations dues sont alors les mêmes que lors d'un accident.

Selon l'article 4 de la LPGA, est réputée accident toute atteinte dommageable, soudaine et involontaire, portée au corps humain par une cause extérieure extraordinaire qui compromet la santé physique ou mentale ou qui entraîne la mort (1). Lorsque, lors de la manipulation de cytostatiques, en raison d'un facteur extérieur extraordinaire, une libération soudaine survient, entraînant une contamination de la peau, des muqueuses ou des conjonctives ou une inhalation du produit, on peut considérer les atteintes à la santé consécutives à un tel événement comme un accident.

En principe, lors de toute suspicion fondée de maladie professionnelle ou lors de tout événement accidentel, une annonce doit être faite à l'assureur LAA compétent.

10. Bibliographie

10.1 Textes légaux

- 1) Loi fédérale du 6 octobre 2000 sur la partie générale du droit des assurances sociales (LPGA)
- 2) Loi fédérale du 20 mars 1981 sur l'assurance-accidents (LAA)
- 3) Ordonnance du 20 décembre 1982 sur l'assurance-accidents (OLAA)
- 4) Ordonnance du 19 décembre 1983 sur la prévention des accidents et des maladies professionnelles (OPA)
- 5) Loi fédérale du 13 mai 1964 sur le travail dans l'industrie, l'artisanat et le commerce (LTr), état au 2 août 2000
- 6) Ordonnance 1 du 10 mai 2000 relative à la Loi sur le travail (OLT1)
- 7) Ordonnance du DFE du 20 mars 2001 sur les activités dangereuses ou pénibles en cas de grossesse et de maternité (Ordonnance sur la protection de la maternité)
- 8) Ordonnance 3 du 18 août 1993 relative à la Loi sur le travail (OLT3)
- 9) Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPTTh)
- 10) Ordonnance du 17 octobre 2001 sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd), état au 28 décembre 2001

10.2 Directives et recommandations

- 11) Commission fédérale de coordination pour la sécurité au travail (CFST): Directives pour la sécurité au travail. CFST Form. 6029
- 12) Commission fédérale de coordination pour la sécurité au travail (CFST): Directive relative à l'appel à des médecins du travail et autres spécialistes de la sécurité au travail. Directive spéciale No. 6508
- 13) Association internationale de la sécurité sociale AISS: Emploi des cytostatiques. Documentation de base. AISS, série prévention No. 2019/ISBN 92-843-7100-7 (1996)
- 14) Association internationale de la sécurité sociale AISS: Sécurité dans l'emploi des gaz anesthésiques. Documentation de base. AISS, série prévention No. 2042/ISBN 92-843-2148-4 (2002)
- 15) Association internationale de la sécurité sociale AISS: Prévention des risques professionnels dans l'aérosolthérapie (pentamidine, ribavirine). Documentation de base. AISS, série prévention No. 2035/ISBN 92-843-2133-6 (1998)
- 16) Caisse nationale suisse d'assurance en cas d'accidents (Suva): Conditions de travail lors d'exposition aux gaz anesthésiques. Médecine du travail 2869/29.f
- 17) Caisse nationale suisse d'assurance en cas d'accidents (Suva): Traitement par aérosols de pentamidine. Médecine du travail 2869/32.f

- 18) Caisse nationale suisse d'assurance en cas d'accidents (Suva): Allergie au latex, risques et mesures préventives au poste de travail. Médecine du travail 2869/33.f
- 19) Caisse nationale suisse d'assurance en cas d'accidents (Suva): Liste de contrôle: Equipements de protection individuelle (EPI). Form. 67091.f
- 20) Occupational Safety and Health Administration, U.S. Department of Labor: OSHA Technical Manual: Controlling occupational exposure to hazardous drugs. www.osha-slc.gov
- 21) Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW): Sichere Handhabung von Zytostatika. Merkblatt M 620
- 22) Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS): Umgang mit Gefahrstoffen in Einrichtungen zur humanmedizinischen Versorgung. Technische Regeln für Gefahrstoffe TRGS 525. Bundesarbeitsblatt 5/98: 99–106 (1998)
- 23) Deutsches Institut für Normung e.V.: DIN 12980, Laboreinrichtungen-Sicherheitswerkbanken für Zytostatika und hochwirksame Substanzen. Beuth Verlag GmbH, D-10772 Berlin (2004).
- 24) Institut of Applied Healthcare Sciences: Quality Standards for the Oncologic Pharmacy Service (1999).
- 25) Institut National de Recherche et de Sécurité INRS: Les médicaments cytostatiques en milieu de soins. Toxicité et risques professionnels. Fiche Médico-Technique 33
- 26) Institut National de Recherche et de Sécurité INRS: Les médicaments cytostatiques en milieu de soins. Recommandations pour la prévention des risques professionnels. Fiche Médico-Technique 36

10.3 Littérature choisie

- 27) Bos R.P., Sessink P.J.M.:
Biomonitoring of occupational exposure to cytostatic anticancer drugs.
Rev Environ Health 1997; 12:43–58
- 28) Bouyer J., Saurel-Cubizolles M.J., Grenier C., Aussel L., Job-Spira N.:
Ectopic pregnancy and occupational exposure of hospital personnel.
Scand J Work Environ Health 1998; 24:98–103
- 29) Connor T.H.:
Permeability testing of glove materials for use with cancer chemotherapy drugs.
Oncology 1995; 52:256–59
- 30) Connor T.H., Anderson R.W., Sessink P.J.M., Broadfield L., Power L.A.:
Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in the United States and Canada.
Am J Health-Syst Pharm 1999; 56:1427–1432
- 31) Connor T.H., Shults M., Fraser M.P.:
Determination of the vaporization of solutions of mutagenic antineoplastic agents at 23 and 37 °C using a desiccator technique.
Mutat Res 2000; 470:85–92
- 32) Connor T.H., Anderson R.W., Sessink P.J., Spivey S.M.:
Effectiveness of a closed-system device in containing surface contamination with cyclophosphamide and ifosfamide in an i.v. admixture area.
Am J Health-Syst Pharm 2002; 59:68–72

- 33) Connor T.H.:
Permeability of nitrile rubber, latex, polyurethane, and neoprene gloves to 18 antineoplastic drugs.
Am J Health-Syst Pharm 1999; 56:2450–53
- 34) Eickmann U.:
Dampfdruck von Zytostatika – Problem oder Fiktion?
Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft 2004, 64:217–221
- 35) Falck K.P.:
Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs.
Lancet 1979; I:1250–1251
- 36) Favier B., Gilles L., Ardiet C., Latour J..F:
External contamination of vials containing cytotoxic agents supplied by pharmaceutical manufacturers.
J Oncol Pharm Practice 2003; 9:15–20
- 37) Friederich U., Molko F., Hofmann V. et al.:
Limitations of the Salmonella/Mammalian Microsome Assay to Determine Occupational Exposure to Cytostatic Drugs.
Eur J Cancer Clin Oncol 1986; 22:567-575
- 38) Gross E.R., Groce D.F.:
An evaluation of nitrile gloves as an alternative to natural rubber latex for handling chemotherapeutic agents.
J Oncol Pharm Practice 1998; 4:165-168
- 39) Funck S., Schmaus G., Schierl R.:
Ein neues Wischproben-Verfahren für das Zytostatikum 5-Fluorouracil.
Zbl Arbeitsmedizin 2002; 52:137
- 40) Glatzel M., Oestreicher U., Stephan G.:
Zytogenetische Untersuchungen an zytostatikaexponierten Krankenschwestern.
Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed 1992; 27:269 – 275
- 41) Hansen J., Olsen J.H.:
Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians.
Scand J Work Environ Health 1994; 20:22–26
- 42) Harrison B.R., Kloos M.D.:
Penetration and splash protection of six disposable gown materials against fifteen antineoplastic drugs.
J Oncol Pharm Practice 1999; 5:61–66
- 43) Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG):
Krebsrisiko durch beruflichen Umgang mit Zytostatika – quantitative Betrachtungen.
BIA-Report 5/2001
- 44) Heese W., Zur Mühlen A.:
Umgang mit Zytostatika. Ein Leitfaden für die Praxis.
Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit, Ernährung und Verbraucherschutz,
München 2001
- 45) Hemminki K., Kyyrönen P., Lindbohm M.L.:
Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome.
J Epidemiol Community Health 1985; 39:141–47
- 46) International Agency for Research on Cancer (IARC):
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.
IARC Lyon. <http://193.51.164.11/>

- 47) Kiffmeyer Th.K., Kube C., Opiolka S., Schmidt K.G., Schöppe G., Sessink P.J.M.:
Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: implications for occupational safety.
The Pharmaceutical Journal 2002; 268:331–337
- 48) Klein M., Rau S., Samev N., Carstens G.:
Protection offered by selected medical gloves made of either latex or a synthetic elastomer against exposure to nine cytotoxic agents.
European Hosp Pharm 1999; 5:152–58
- 49) Klein M., Lambov N., Samev N., Carstens G.:
Permeation of cytotoxic formulations through swatches from selected medical gloves.
Am J Health-Syst Pharm 2003; 60:1006–1011
- 50) Kolmodin-Hedman B., Hartvig P., Sorsa M., Falck K.:
Occupational Handling of Cytostatic Drugs.
Archives of Toxicology 1983; 54:25–33
- 51) McDiarmid M., Egan T.:
Acute occupational exposure to antineoplastic agents.
J Occup Med 1988; 30:984–87
- 52) McDonald A.D., McDonald J.C., Armstrong B., Cherry N.M., Côté R., Lavoie J., Nolin A.D., Robert D.:
Congenital defects and work in pregnancy.
Br J Ind Med 1988; 45:581–88
- 53) Niklasson B., Bjorkner B., Hansen L.:
Occupational contact dermatitis from antitumor agent intermediates.
Contact Dermatitis 1990; 22:233–35
- 54) Oestreicher U., Stephan G., Glatzel M.:
Chromosome and SCE Analysis in Peripheral Lymphocytes of Persons Occupationally Exposed to Cytostatic Drugs Handled with and without Use of Safety Covers.
Mutat Res 1990; 242:271–277
- 55) Opiolka S., Mölter W., Goldschmidt R., Erich E., Schöppe G.:
Evaporation of cytostatic drugs during preparation.
Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft 1998; 58:291–295
- 56) Opiolka S., Mölter W., Kiffmeyer T.K., Goldschmidt R., Schöppe G.:
Dampfdrücke von Zytostatika.
Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft 1999; 59:443–444
- 57) Peelen S., Roeleveld N., Heederik D., Krombout H., de Kort W.:
Toxic effects on reproduction in hospital personnel.
Dutch Ministry of Social Affairs and Employment 1999
- 58) Pethran A., Schierl R., Hauff K., Grimm C.H., Boos K.S., Nowak D.:
Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel.
Int Arch Occup Environ Health 2003; 76:5–10
- 59) Reynolds R.D., Ignoffo R., Lawrence J., Torti F.M., Kuretz M., Anson N., Meier A.:
Adverse reactions to AMSA in medical personnel.
Cancer Treat Rep 1982; 66:1885
- 60) Saurel-Cubizolles M.J., Job-Spira N., Estryn-Behar M.:
Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs.
Lancet 1993; 341:1169–71
- 61) Schaumburg I., Olsen J.:
Birth Weight and Gestational Age among Children of Danish Pharmacy Assistants.
J Epidemiol Community Health 1991; 45:49–51

- 62) Schreiber C., Radon K., Pethran A., Schierl R., Hauff K. et al.:
Uptake of antineoplastic agents in pharmacy personnel.
Study of work-related risk factors.
Int Arch Occup Environ Health 2003; 76:11–16
- 63) Selevan S.G., Lindbohm M.L., Hornung R.W., Hemminki K.:
A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses.
N Engl J Med 1985; 313:1173–78
- 64) Sessink P.J.M., Kroese E.D., van Kranen H.J., Bos R.P.:
Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide.
Int Arch Occup Environ Health 1993; 67:317–23
- 65) Sessink P.J.M., Verplanke A.J.W., Herber R.F.M., Bos R.P.:
Occupational exposure to antineoplastic agents and parameters for renal dysfunction.
Int Arch Occup Environ Health 1997; 69:215–18
- 66) Sessink P.J.M., Bos R.P.:
Drugs hazardous to healthcare workers. Evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs.
Drug Safety 1999; 20 (4):347–59
- 67) Sessink P.J.M., Rolf M.A.E., Rydèn N.S.:
Evaluation of the PhaSeal hazardous drug containment system.
Hosp Pharm 1999; 34:1311–17
- 68) Singleton L.C., Connor T.H.:
An evaluation of the permeability of chemotherapy gloves to three cancer chemotherapy drugs.
Onc Nurs Forum 1999; 26:1491–96
- 69) Soave C., Giuliani C., Bartolucci G.B., Carrieri M., Sannolo N. et al.:
Cyclophosphamide environmental contamination in drug reconstitution units in twenty one Italian hospitals.
European Journal of Hospital Pharmacy 2003;10:15–19
- 70) Skov T., Lynge E., Maarup B., Olsen J., Rorth M., Winthereik H.:
Risks for physicians handling antineoplastic drugs.
Lancet 1990; 336:1446
- 71) Skov T., Maarup B., Olsen J., Rorth M., Winthereik H., Lynge E.:
Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs.
Br J Ind Med 1992; 49:855–61
- 72) Sorsa M., Anderson D.:
Monitoring of occupational exposure to cytostatic anticancer agents.
Mutat Res 1996; 355:253–61
- 73) Sotaniemi E.A., Sutinen S., Arranto A.J., Sutinen S., Sotaniemi K.A., Lehtola J., Pelkonen R.O.:
Liver damage in nurses handling cytostatic agents.
Acta Med Scand 1983; 214:181–89
- 74) Spivey S., Connor T.H.:
Determining Sources of Workplace Contamination with Antineoplastic Drugs and Comparing Conventional IV Drug Preparation with a Closed System.
Hospital Pharmacy 2003; 38:135–139
- 75) Stücker I., Caillard J.F., Collin R., Gout M., Poyen D., Hémon D.:
Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs.
Scand J Work Environ Health 1990; 16:102–07

- 76) Stücker I., Mandereau L., Hémon D.:
Relationship between birthweight and occupational exposure to cytostatic drugs during or before pregnancy.
Scan J Work Environ Health 1993; 19:148–153
- 77) Taskinen H. et al.:
Spontaneous abortions among women working in a pharmaceutical industry.
Br J Ind Med 1986; 43:199–205
- 78) Valanis B., Vollmer W.M., Labuhn K.T., Glass A.G.:
Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses.
Cancer Nurs 1993; 16:288–295
- 79) Valanis B., Vollmer W.M., Steele P.:
Occupational exposure to antineoplastic agents. Self reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists.
J Occup Environ Med 1999; 41:632–38
- 80) Vanderbroucke J., Robays H.:
How to protect environment and employees against cytotoxic agents, the UZ Ghent experience.
J Oncol Pharm Practice 2001; 6:146–152
- 81) Wick C., Slawson M.H., Jorgenson J.A., Tyler L.S.:
Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents.
Am J Health-Syst Pharm 2003; 60:2314–2320
- 82) Fransman W., Vermeulen R., Kromhout H.:
Occupational Dermal Exposure to Cyclophosphamide in Dutch Hospitals.
Ann Occup Hyg 2004; 48:237–244

Annexe

Recommandations générales de sécurité lors de la manipulation de médicaments

1. Principes

Les considérations ci-dessous concernent la protection des travailleurs. On tiendra compte de toutes les prescriptions fédérales et cantonales concernant les médicaments.

Afin de garantir la sécurité, les mesures suivantes doivent être prises lors de la manipulation de médicaments:

- Chaque établissement sanitaire doit établir la liste des risques et de leur gravité. Cette démarche doit être effectuée par des spécialistes disposant des connaissances requises. En cas de doute, on fera appel à des spécialistes de la sécurité, notamment aux médecins du travail ou aux hygiénistes, dans le cadre de la directive MSST 6508.
- Les mesures techniques, organisationnelles et personnelles à prendre lors de la manipulation de médicaments doivent être définies par l'établissement en fonction de l'analyse de risque; elles doivent figurer dans des directives internes écrites.
- Les travailleurs doivent être informés des risques encourus et recevoir une instruction sur les manipulations correctes à effectuer.
- Certains médicaments nécessitent des directives particulières. C'est notamment le cas pour les médicaments de la liste CMR, les gaz anesthésiques et les traitements par aérosols. Des recommandations particulières doivent être observées lors de la manipulation de ces médicaments.
- Lors de la manipulation des autres médicaments, c'est surtout leur formulation galénique qui est importante:
 - a) Formulation galénique sans risque d'exposition pour le personnel:
 - Comprimés/granulés filmés
 - Comprimés/granulés résistant aux sucs gastriques
 - Capsules
 - Capsules molles

- b) Formulation galénique avec un risque possible d'exposition pour le personnel:
- Comprimés/granulés non filmés
 - Comprimés ou capsules endommagés
 - Poudres pour administration orale
 - Poudres servant à la préparation d'une suspension ou d'une solution pour administration orale
 - Poudres pour application cutanée
 - Poudres pour la préparation d'une solution injectable
 - Solutions injectables
 - Liquides topiques, crèmes et pommades

2. Médicaments classés CMR

Dans cette catégorie, on inclut les médicaments carcinogènes (C), mutagènes (M) et toxiques pour la reproduction (R). La définition des catégories C 1–3, M 1–3 et R 1–3 figurera dès 2005 dans la «Liste des valeurs limites d'exposition» publiée par la Suva. La classification d'un médicament dans la liste CMR doit se faire au sein de l'établissement par des spécialistes compétents et en fonction de la littérature (essais précliniques). En dehors des cytostatiques, certains antiviraux comme les antagonistes des nucléosides sous forme liquide entrent également dans cette liste. Les mesures de précaution à adopter lors de la manipulation de médicaments classés CMR sont les mêmes que celles qui figurent aux chapitres 4.8 de la présente publication.

3. Recommandations complémentaires

En fonction des résultats de l'analyse de risque, les mesures générales suivantes sont recommandées:

- Lors de l'administration de comprimés ou de granulés, ainsi que de capsules ne comportant pas de risque d'exposition pour le personnel, aucune mesure de protection particulière n'est à prendre en dehors des mesures d'hygiène habituelles.
- Lors de l'administration de comprimés, de granulés ou de poudres comportant un risque possible d'exposition du personnel, le contact direct avec la peau doit être évité. Il faut alors porter des gants ou utiliser des pincettes ou des cuillères.
- Lors de l'administration de préparations liquides, de pâtes, de crèmes ou de pommades, le contact direct avec la peau doit être évité. Il faut porter des gants ou utiliser des instruments tels que spatule, pinceau ou applicateur. Pour l'application de solutions colorées, les gants en nitrile offrent la protection la mieux adaptée. Lors de l'application de produits de soin pour la peau, aucune protection n'est nécessaire.
- Lors de traitements par aérosols ou vaporisations, l'exposition du personnel devrait être évitée dans la mesure du possible. Ce but peut être atteint en utilisant des appareils actionnés par le patient lui-même. Après le traitement, les locaux doivent être bien aérés. Pour le cas particulier des traitements par aérosols de pentamidine et de ribavirine, on se référera à la brochure de la Suva «Traitement par aérosols de pentamidine: risques, mesures de protection», référence 2869/32.f.
- Lors de la préparation et de l'administration de perfusions et d'injections, toute déconnexion et formation d'aérosols doivent être évitées. Si nécessaire, des dispositifs techniques tels que filtres hydrophobes pour équilibrer la pression seront employés. S'il existe un risque de contact de la peau avec les solutions de perfusion, il est recommandé de porter des gants.

