



FORUM SSST : Pistes nouvelles en santé au travail

Evaluation de l'exposition professionnelle aux cytostatiques des travailleurs de deux services d'un CHU

D. RUSU¹, N. DUBOIS², C. SURLERAUX¹, V. MISTRETTA², C. CHARLIER²

¹ Service de Prévention et de Médecine du Travail, Liège ;

² Service de Toxicologie Clinique, Médico-légale, de l'Environnement et en Entreprise, CHU Liège, Belgique.



INTRODUCTION

Analyse de la demande

- Visite de lieu de travail
- Inquiétude des travailleurs
- Problème discuté au CPPT

La manipulation de cytostatiques dans ces deux services hospitaliers, est-elle sans risques pour la santé des travailleurs ?

- Analyse des conditions de manipulation
- Mise en place d'un protocole de surveillance biologique du personnel

SPMT
CHU de Liège

ANALYSE DE LA SITUATION

Effets sur la santé 1/3

Action sur les **cellules tumorales** mais aussi sur les **cellules saines**

- Les effets non cancérogènes – déterministes -> la sévérité augmente avec la dose – une dose seuil existe.
- Les effets cancérogènes – stochastiques -> probabilité de l'effet augmente avec la dose – absence d'une dose seuil

Evaluation de l'exposition professionnelle aux cytostatiques des travailleurs de deux services d'un CHU ³

SPMT
CHU de Liège

ANALYSE DE LA SITUATION

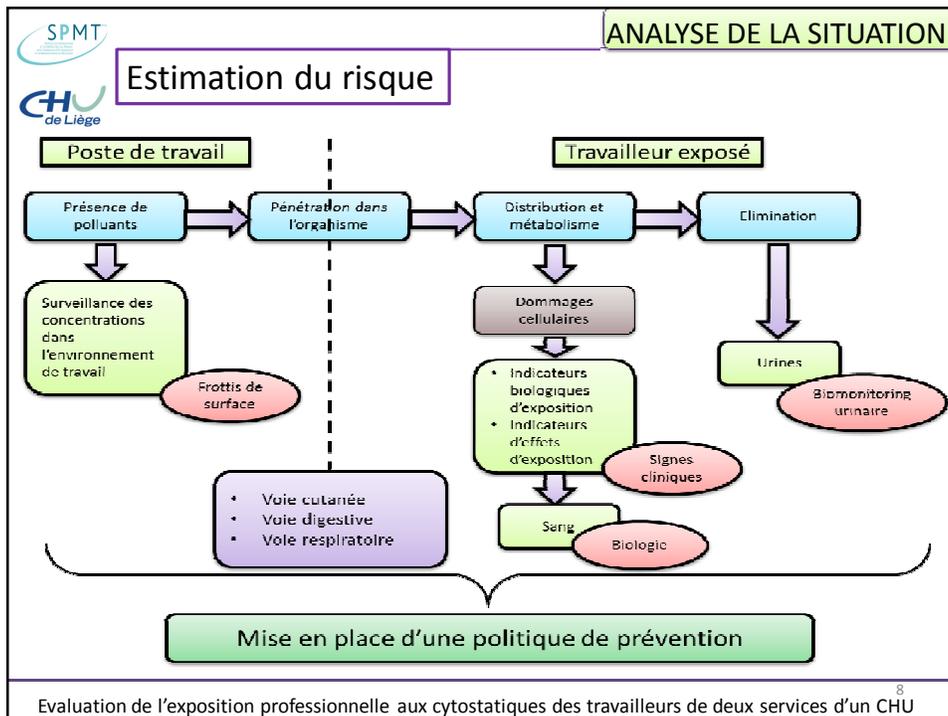
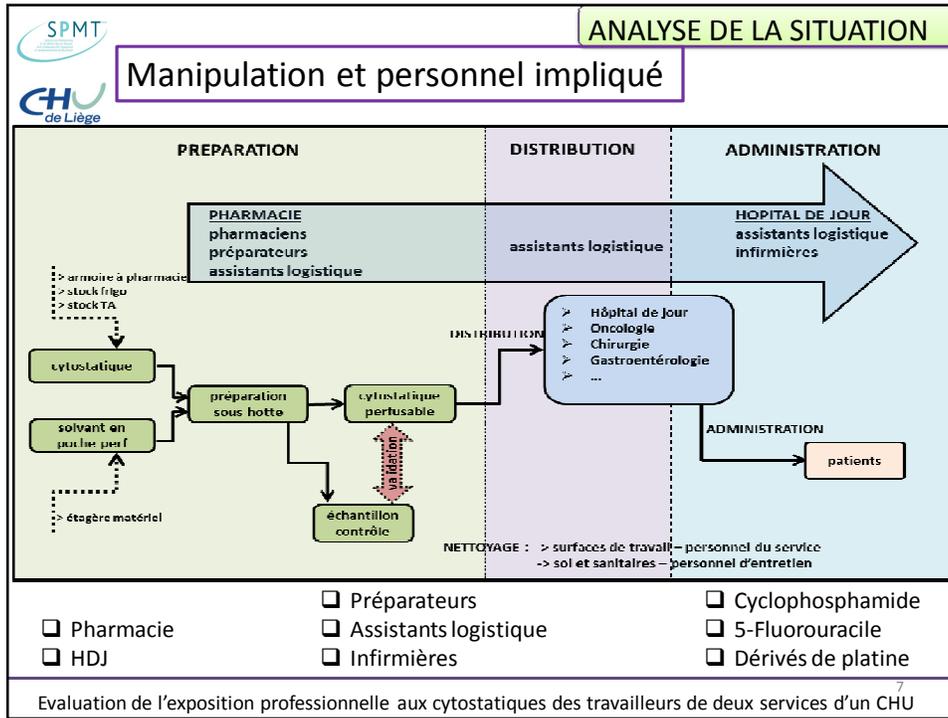
Effets sur la santé 2/3

- aigus avec des réactions locales (simple rougeur, irritation, nécrose...) et générales (prurit et/ou érythème généralisé, altérations hépatiques...)
- retardés avec des effets mutagènes, carcinogènes et tératogènes.

Evaluation de l'exposition professionnelle aux cytostatiques des travailleurs de deux services d'un CHU ⁴

 	ANALYSE DE LA SITUATION
Effets sur la santé 3/3	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ La moelle osseuse ou encore les cellules sanguines de la lignée des globules rouges se manifestant par une anémie, les cellules de la lignée blanche où on assiste à des infections répétées, ou diminution des plaquettes avec risque de saignements. ➤ La muqueuse digestive et on assiste à des vomissements, nausées et diarrhée. ➤ Les cellules épithéliales responsables de la pousse des cheveux peuvent également être touchées, ce qui cause la chute des cheveux. 	
<small>5</small> Evaluation de l'exposition professionnelle aux cytostatiques des travailleurs de deux services d'un CHU	

	ANALYSE DE LA SITUATION
Circonstances de l'exposition	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Lors de la préparation <ul style="list-style-type: none"> QUI : préparateurs et pharmaciens OPERATIONS CONCERNEES : reconstitution, décontamination des flacons, le contrôle des préparations ➤ Lors de l'administration : <ul style="list-style-type: none"> QUI : infirmières des unités de soins, les médecins, les aides-soignantes et les agents d'entretien. OPERATIONS : branchement/débranchement, toilette, élimination des déchets, nettoyage ➤ Lors du nettoyage : <ul style="list-style-type: none"> QUI : agents d'entretien OPERATIONS : nettoyage des unités, du matériel, élimination des déchets. 	
<small>6</small> Evaluation de l'exposition professionnelle aux cytostatiques des travailleurs de deux services d'un CHU	



SPMT
CHU de Liège

MATERIEL ET METHODES

Etapes de l'étude

- **Estimation de la contamination surfacique**
 - Cyclophosphamide
 - 5-fluorouracile
 - Platine
- **Biomonitoring urinaire**
 - Cyclophosphamide et 4-oxocyclophosphamide
 - Le métabolite du 5-fluorouracile – FBAL
 - Platine

9
Evaluation de l'exposition professionnelle aux cytostatiques des travailleurs de deux services d'un CHU

SPMT
CHU de Liège

MATERIEL ET METHODES

Dosage du platine



Appareil : ICP/MS 7700x Agilent

m/z = 195

Mode : no gas

Préparation des échantillons:

Urine	
Urine	1000 µl
HNO ₃ 0.5%	2000 µl
SI (Rh)	100 µl

Echantillon de surface

Mouchoir	
H2O	500 µl
→Frotter une surface de 20*20 cm ²	
HCl 1%	19500 µl
→Agiter 1 heure	
→Centrifuger	
→Reprendre 3 ml	
SI (Rh)	100 µl

10
Evaluation de l'exposition professionnelle aux cytostatiques des travailleurs de deux services d'un CHU

SPMT

CHU de Liège

MATERIEL ET METHODES

Dosage du 5-FU, du FBAL, du cyclophosphamide et du 4-oxo-cyclophosphamide



Appareil : Système UPLC Acquity® Waters couplé à un spectromètre de masse tandem Quattro Premier Waters

Colonne : Acquity HSS T3 (1.8 µm, 2.1x100 mm)

T°: 40°C

Temps (min.)	% A	% B
0	100	0
2	100	0
3	50	50
5	15	85
6	100	0
7	100	0

Phase mobile : Gradient :

A : Acide formique 0.1% dans H₂O

B : Acide formique 0.1% dans acétonitrile

Débit : 0.4 ml/min.

Méthode MS :

ESI + : cyclophosphamide (260.9>233.0, 260.9>140.0), 4-oxo-cyclophosphamide (274.9>160.0, 274.9>142.0), cyclophosphamide-d4 (264.8>234.8)

ESI - : 5-FU (128.8>86.1, 128.8>59.1), FBAL (271.7>121.8, 271.7>181.8), β-alanine-d4 (258.0>182.0)

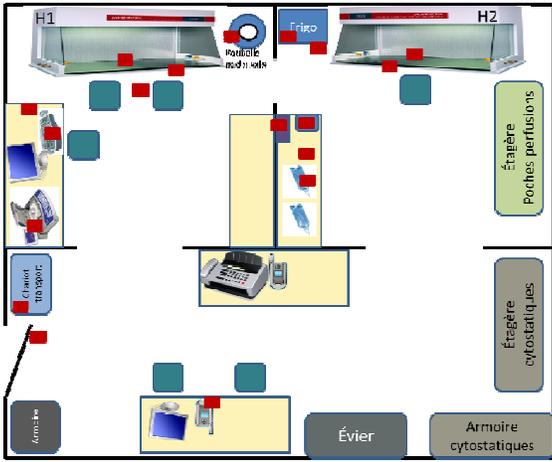
11
Evaluation de l'exposition professionnelle aux cytostatiques des travailleurs de deux services d'un CHU

SPMT

CHU de Liège

RESULTATS & DISCUSSION

Frottis réalisés en pharmacie – emplacements



12
Evaluation de l'exposition professionnelle aux cytostatiques des travailleurs de deux services d'un CHU

SPMT		RESULTATS & DISCUSSION		
Frottis réalisés en pharmacie		28 échantillons + sur 63 (43 %)		
Pharmacie	Cyclophosphamide (pg/cm2)	5-fluorouracile (pg/cm2)	Platine (pg/cm2)	
hotte 1 plaque J1	ND	ND	ND	
hotte 1 plaque J2	ND	ND	ND	
hotte 1 bord J1	27,5	322,5	612,75	
hotte 1 bord J2	ND	ND	27	
hotte 2 plaque J1	ND	ND	0,25	
hotte 2 bord J1	25	ND	122,75	
hotte 2 bord J2	ND	ND	113,25	
poches de perfusion	ND	240	28,25	
table poches de perfusion	ND	ND	1,5	
flacon solution stock T ⁹ A	260	ND	284	
bac de décontamination	ND	ND	1,5	
frigo étagères	ND	ND	43	
frigo poignée de porte	60	ND	4	
poubelle pactosafe	47,5	845	31,25	
carrousel spectromètre	42,5	252,5	19,5	
hotte 1 soi J1	ND	ND	7,8	
bac chariot de transport	ND	ND	1,5	
spectro souris	ND	ND	ND	
spectro clavier	ND	ND	0,25	
cornet du téléphone	ND	ND	0,5	
poignée de porte	ND	ND	0,25	

13

Evaluation de l'exposition professionnelle aux cytostatiques des travailleurs de deux services d'un CHU

SPMT		RESULTATS & DISCUSSION		
Frottis réalisés en pharmacie				
<p>➤ + d'attention à accorder à la procédure de nettoyage des surfaces de travail</p> <p>➤ Inclure :</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Les bords des hottes <input type="checkbox"/> La poubelle pactosafe <input type="checkbox"/> Le carrousel du spectromètre <p>➤ Manipulation des flacons et des poches uniquement avec des gants</p>				

14

Evaluation de l'exposition professionnelle aux cytostatiques des travailleurs de deux services d'un CHU

SPMT
CHU de Liège

RESULTATS & DISCUSSION

Frottis réalisés en HDJ - emplacements



15

Evaluation de l'exposition professionnelle aux cytostatiques des travailleurs de deux services d'un CHU

SPMT
CHU de Liège

Frottis réalisés en HDJ

13 échantillons + sur 33 (39 %)

Hôpital de jour	Cyclophosphamide (pg/cm ²)	5-fluorouracile (pg/cm ²)	Platine (pg/cm ²)
table de vérification	ND	ND	0,25
sol table de vérification	ND	ND	
étagère arrivée poches	ND	ND	ND
poubelle pactosafe	ND	ND	0,75
toilette chambre patients	ND	ND	193
perf 1 pompe	40	ND	
perf 1 pied	ND	ND	
perf 1 sol	ND	ND	
perf 2 pompe	427,5	715	
perf 2 pied	ND	822,5	
perf 2 sol	ND	342,5	
perf 3 pompe			533,5
perf 3 pied			5104,75
perf 3 sol			63
perf 4 pied	57,5	ND	
perf 4 sol	372,5	ND	

16

Evaluation de l'exposition professionnelle aux cytostatiques des travailleurs de deux services d'un CHU

SPMT
CHU de Liège

Frottis réalisés en HDJ

RESULTATS & DISCUSSION

- Accorder + d'attention à la procédure de nettoyage des surfaces de travail
- Inclure :
 - Les arbres à perfusion (pied, cadran de la pompe et sol)
- Respecter la procédure de branchement et débranchement des perfusions en système fermé

17

Evaluation de l'exposition professionnelle aux cytostatiques des travailleurs de deux services d'un CHU

SPMT
CHU de Liège

Biomonitoring urinaire

RESULTATS & DISCUSSION

69 récoltes d'urine (2 à 3 prélèvements répartis sur une semaine chez 27 travailleurs)

travailleur	début de semaine				milieu de la semaine				fin de semaine			
	Cyclophos phamide (µg/L)	4-oxo-cyclophos phamide (µg/L)	2-fluoro-béta-alanine (µg/L)	Platine (ng/L)	Cyclophos phamide (µg/L)	4-oxo-cyclophos phamide (µg/L)	2-fluoro-béta-alanine (µg/L)	Platine (ng/L)	Cyclophos phamide (µg/L)	4-oxo-cyclophos phamide (µg/L)	2-fluoro-béta-alanine (µg/L)	Platine (ng/L)
1	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15
2	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15
3	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15
4	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15
5	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15
6	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15
7	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15				
8	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15
9	<0,5	<10	<10	<15					<0,5	<10	<10	<15
10	<0,5	<10	<10	<15					<0,5	<10	<10	<15
11	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15
12	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15				
13	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15
14					<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15
15					<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15
16	<0,5	<10	<10	<15					<0,5	<10	<10	<15
17	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15
18	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15				
19					<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15
20	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15
21	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15
22					<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15
23	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15
24					<0,5	<10	<10	<15				
25	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15
26	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15
27	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15	<0,5	<10	<10	<15

La protection des travailleurs est efficace

18

Evaluation de l'exposition professionnelle aux cytostatiques des travailleurs de deux services d'un CHU

RESULTATS & DISCUSSION

Signes cliniques

Signes cliniques	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	total
Réaction allergique																												11
Troubles oculaires																												7
Troubles digestifs																												4
Saignements de nez																												
Chute de cheveux																												5
Céphalées																												11
Vertiges																												4
Goût métallique																												1
Sens. main glacée																												3
Sens. brûl. cutanée																												2

Les réponses ainsi obtenues sont toujours très subjectives : il n'y a pas de paramètre net pour mesurer la chute des cheveux, les vertiges, etc...Il faut donc les considérer avec prudence.

19

Evaluation de l'exposition professionnelle aux cytostatiques des travailleurs de deux services d'un CHU

DISCUSSION

Limites de l'étude

- Le N° d'échantillons limité (pour la plupart des frottis un seul prélèvement a été effectué).
- Les résultats n'ont pas été traités statistiquement, car les valeurs étaient trop hétérogènes. Nous rapportons des contaminations sur les surfaces de travail au moment du test.
- Les dosages urinaires ont été réalisés uniquement sur des urines prélevées en fin de poste et pas sur des urines de 24 heures.
- Les infirmières n'ont pas toutes travaillé les 5 jours consécutifs ciblés par l'étude.

20

Evaluation de l'exposition professionnelle aux cytostatiques des travailleurs de deux services d'un CHU




Conclusion

DISCUSSION

➤ Malgré une contamination fréquente des surfaces de travail, la recherche des cytostatiques urinaires s'est toujours avérée négative. Les moyens de protection utilisés semblent donc efficaces.

➤ Cependant, la contamination des surfaces est tellement fréquente qu'il faudrait malgré tout renforcer les règles de sécurité.

21

Evaluation de l'exposition professionnelle aux cytostatiques des travailleurs de deux services d'un CHU




2 axes

CONCLUSION

1) L'identification des risques sur le lieu de travail.

2) La gestion de l'activité en routine

- La surveillance de l'environnement de travail
 - visite de lieu de travail
 - frottis de surface
- La surveillance médicale des travailleurs -> la visite médicale annuelle
 - anamnèse
 - examen clinique
 - prise de sang (cytologie sanguine, enzymes hépatiques et toxicité rénale)
 - recherche urinaire de cytostatique

22

Evaluation de l'exposition professionnelle aux cytostatiques des travailleurs de deux services d'un CHU

 	2 axes	CONCLUSION
<p>1) L'identification des risques sur le lieu de travail</p>		
<p>2) La gestion de l'activité en routine</p>		
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Etablissement de procédures spécifiques à la manipulation des médicaments dangereux Préparation / administration / élimination - médicaments et matériaux contaminés ➤ Nettoyage et de décontamination des zones de travail ➤ Procédures en cas d'accident ➤ Respecter pratiques générales d'hygiène ➤ Protection collective / port des EPI ➤ Entretien techniques de l'appareillage ➤ Formation des travailleurs au début / rappels réguliers 		
<p>Réévaluation périodique avec la participation des travailleurs</p>		
<p style="text-align: right;"><small>23</small></p> <p>Evaluation de l'exposition professionnelle aux cytostatiques des travailleurs de deux services d'un CHU</p>		

 	Perspectives	CONCLUSION
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Extension de l'étude à d'autres catégories de personnel qui sont exposées aux cytostatiques : agents d'entretien ➤ Extension de l'étude au personnel qui réalise d'autres types de manipulations : <ul style="list-style-type: none"> ○ Instillation vésicale ○ Topique dermatologique ○ CHIP (42°C) 		
<p style="text-align: right;"><small>24</small></p> <p>Evaluation de l'exposition professionnelle aux cytostatiques des travailleurs de deux services d'un CHU</p>		



Merci pour votre attention