



HAL
open science

Prise en charge du risque professionnel lié à l'exposition aux agents anticancéreux : enquête régionale dans les établissements de santé de Lorraine

Morgane Giovanelli

► To cite this version:

Morgane Giovanelli. Prise en charge du risque professionnel lié à l'exposition aux agents anticancéreux : enquête régionale dans les établissements de santé de Lorraine. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01770823

HAL Id: hal-01770823

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770823>

Submitted on 29 Mar 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE 2015

FACULTE DE PHARMACIE

MEMOIRE du **DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES** de **PHARMACIE**

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le 1^{er} octobre 2015

Par **Morgane GIOVANELLI**
née le 28 novembre 1988 à Nancy (54)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

THESE pour le **DIPLOME D'ETAT** de **DOCTEUR en PHARMACIE**

Prise en charge du risque professionnel lié à l'exposition aux agents anticancéreux : enquête régionale dans les établissements de santé de Lorraine

Membres du Jury

Président :	Jean-Louis MERLIN	PU-PH en Biologie Cellulaire, Faculté de Pharmacie de Nancy et Institut de Cancérologie de Lorraine
Directeur :	Benoît HOMBOURGER	Pharmacien, PH, Institut de Cancérologie de Lorraine
Juges :	Jean-Louis CAZIN	Professeur de Pharmacologie et Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Lille Chef du département de Pharmacie Clinique au Centre Oscar Lambret à Lille
	Véronique NOIREZ	Pharmacien, PH, CHR de Metz-Thionville
	Sophie NDAW	Chargée d'étude à l'INRS, Vandœuvre-lès-Nancy
	Zeina ASBATI	Qualificienne, Réseau ONCOLOR

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsables des échanges internationaux

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTSSection
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCA Y	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86	Droit en Santé
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
PROFESSEUR AGREGÉ		
Christophe COCHAUD	11	Anglais

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D' exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS
DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A
LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon président du jury,

Monsieur Jean-Louis Merlin,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Nancy et Institut de Cancérologie de Lorraine,

Vous me faites l'immense honneur de présider ce jury de thèse et je vous en remercie très sincèrement.

Veillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

A mes co-directeurs de thèse,

Monsieur Benoît Hombourger,

Pharmacien Praticien Hospitalier, Institut de Cancérologie de Lorraine,

Merci infiniment d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Je te serai à jamais reconnaissante pour le temps que tu m'as consacré, pour ta disponibilité, pour tes conseils avisés, ainsi que pour ta bonne humeur permanente. Sans ton aide, cette thèse n'aurait jamais pu aboutir.

Et,

Madame Nathalie Fabié,

Pharmacien Praticien Hospitalier, Réseau ONCOLOR,

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée en me proposant ce projet. J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes. Pouvoir travailler avec le réseau ONCOLOR a été pour moi un véritable honneur.

La complexité des agendas vous empêchant malheureusement de voir l'aboutissement de cette thèse lors de la soutenance orale, veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma plus vive reconnaissance. Votre disponibilité de tout instant, vos conseils pertinents, vos encouragements permanents et votre enthousiasme communicatif m'ont permis d'avancer à grands pas. Encore une fois, mille mercis.

A mes juges,

Monsieur Jean-Louis Cazin,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Lille et Centre Oscar Lambret de Lille,

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres de ce jury, ainsi que pour votre disponibilité et pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, acceptez mes remerciements les plus sincères.

Madame Véronique Noirez,

Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Régional de Metz-Thionville,

Pour l'intérêt immédiat que vous avez suscité pour ce travail, pour l'aide que vous m'avez apporté et pour avoir accepté de siéger au sein de ce jury, recevez ma profonde gratitude.

Madame Sophie Ndaw,

Chargée d'étude à l'INRS, Vandoeuvre-lès-Nancy,

Vous avez accepté avec enthousiasme de juger ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de tout mon respect et de ma plus vive reconnaissance.

Et,

Madame Zeina Asbati

Qualificatrice du réseau ONCOLOR,

Tu as accepté immédiatement de partager tes talents de qualificatrice avec moi, et pour ceci je te dois beaucoup. Pour ta relecture attentive, tes conseils avisés, ta gentillesse et ta participation à ce jury de thèse, reçois mes plus sincères remerciements.

Mes remerciements s'adressent également

A Vincent, mon chéri,

Merci d'avoir croisé un jour mon chemin et de poursuivre la route à mes côtés. Pour ton soutien de tout instant depuis maintenant plus de deux ans et particulièrement durant ces derniers mois intenses de rédaction, je te dédie cette thèse. Ce travail n'aurait jamais pu aboutir comme il l'a fait sans ton aide précieuse. Sans toi, ma vie ne serait pas aussi belle. Je t'aime.

A mes parents,

Pour votre présence et votre soutien depuis toujours. Sans vous, je ne serai pas qui je suis.

A ma maman, pour avoir toujours été là pour me faire réviser mes cours, me rassurer dans les moments d'angoisse et de stress (un peu trop nombreux ?) et pour avoir toujours cru en moi, les mots ne suffiront jamais.

A mon papa, qui est, je l'espère, fier de moi.

A mes deux grands frères préférés, Emerson et Romain,

Vous m'avez toujours servi de modèle et j'ai grandi en prenant exemple sur vous. Malgré la distance, merci d'avoir toujours été là quand j'en avais besoin. Vous me manquez !

A ma belle-famille, Julia, César et Thomas,

Merci de m'avoir accueilli si gentiment et si naturellement dans votre famille. Votre chaleur me va droit au cœur.

A toute ma famille,

A mes tatas Sylvie et Christine, à mes cousins et cousines, à mes papys et mamies (partis trop tôt), à ma marraine et son mari, à Julie ma belle-sœur, et à ma future petite nièce qui devrait arriver aux alentours de la soutenance !! Merci à tous, vous avez forcément contribué, de près ou de loin, à ce que je suis aujourd'hui !

A ma Flo-Flo adorée, qui se reconnaîtra, puisqu'elle est unique !

Merci d'avoir rendu ces années facs inoubliables ! Tu as toujours été à mes côtés dans les bons moments, comme dans les moins drôles. Ton amitié est inestimable pour moi et j'ai énormément de chance de te compter parmi mes amies !

A mes « vieux » copains du lycée : Carole, Mathilde, Christophe, Tolga, Aurélia et Alex,

Le temps passe (et oui l'année prochaine nous fêterons les 10 ans du bac !!), mais l'amitié reste. Malgré les années et la distance, je suis fière d'avoir réussi à conserver ce lien. A très vite j'espère.

A Nicolas et Xavier et à ce fameux semestre aux essais cliniques,

Vous m'en avez fait voir de toutes les couleurs, mais je vous aime bien quand même hein ! Plus que de simples collègues, vous êtes devenus de véritables amis. Merci d'être là.

A tous mes autres ami(e)s, Mélodie, Pierre, Clarisse, Charlotte, Lucie, Julie, Emmeline...,

On se voit peu, mais je pense bien à vous quand même. Pardon d'avance à tous ceux que j'ai omis de citer dans ces remerciements...

A tous les internes ayant croisé ma route durant ces quatre ans d'internat, les deux Pauline et les deux Julie, Caroline, Laure-Anne, Flavie, Florence, Luce, Sophie, Marine, Alexia, Anne et tous les autres (je ne vous oublie pas, mais la liste est longue...). Merci d'avoir partagé une partie de mon internat. Je vous souhaite à tous et à toutes, une belle réussite personnelle et professionnelle.

A l'ensemble du personnel des pharmacies par lesquelles j'ai eu la chance de passer : internes, externes, pharmaciens, préparateurs, secrétaires, techniciens de laboratoire...,

Vous m'avez tous fait grandir professionnellement et humainement, de près ou de loin. J'ai beaucoup appris grâce à vous.

Un remerciement tout particulier à Béatrice Demoré, pour avoir toujours été à l'écoute, que ce soit pendant mes études de pharmacie ou pendant mon internat. Vous m'avez aidé à trouver ma voie en me donnant l'envie de faire de la pharmacie hospitalière. Vos conseils, votre bonne humeur et votre professionnalisme sont pour moi un modèle à suivre. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

Sommaire

Liste des Abréviations

Introduction

1^{ère} partie : Les anticancéreux et les risques liés à leur exposition

I. Les différents types d'anticancéreux

II. Toxicité des anticancéreux chez le personnel exposé

III. Risque cytotoxique : réglementation et recommandations

IV. Sources d'exposition et surveillance de la contamination par les anticancéreux

V. Moyens de protection et de prévention face à l'exposition

VI. Le cas particulier de la chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale

2^{ème} partie : Enquête régionale sur la prise en charge du risque professionnel lié à l'exposition aux anticancéreux dans les établissements de santé de Lorraine

I. Contexte de l'étude

II. Objectifs de l'étude

III. Matériels et méthodes

IV. Résultats

V. Discussion

Conclusion

Références Bibliographiques

Liste des Figures

Liste des Tableaux

Table des Matières

Annexes

Liste des Abréviations

3C : Centre de Coordination en Cancérologie

ACD : Agent Chimique Dangereux

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

Akt : Protéine Kinase B

ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARC : Attaché de Recherche Clinique

ARS : Agence Régionale de Santé

ASCO : American Society of Clinical Oncology

ASHP : American Society of Health-System Pharmacists

ASSTSAS : Association paritaire pour la Santé et la Sécurité du Travail du Secteur Affaires Sociales

ATP : Adénosine Triphosphate

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

ATUc : Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte

ATUn : Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative

BPP : Bonnes Pratiques de Préparation

BTK : Bruton Tyrosine Kinase

CBU : Contrat de Bon Usage

CCLIN : Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales

CHIP : Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Péritonéale

CHSCT : Comité d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CLP : Classification, Labelling, Packaging

CMR : Carcinogène, Mutagène, Reprotoxique

CREX : Comité de Retours d'Expérience

DAOM : Déchet Assimilable aux Ordures Ménagères

DASRI : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux

EGF : Epidermal Growth Factor

EPA : Environmental Protection Agency

ESOP : European Society of Oncology Pharmacy

FDA : Food and Drug Administration
HEPA : High Efficiency Particulate Air (Haute Efficacité pour les Particules de l'Air)
HPRT : Hypoxanthine-guanine PhosphoRibosylTansferase
IARC : International Agency for Research on Cancer
ICH : International Conference on Harmonisation
ICC : Indice de Contact Cytotoxique
INCa : Institut National du Cancer
ISOPP : International Society of Oncology Pharmacy Practitioners
ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase
JAK : Janus Kinase
mTOR : mammalian Target of Rapamycin
NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health
NTP : National Toxicology Program
OMEDIT : Observatoire du Médicament, des Dispositifs Médicaments et de l'Innovation Thérapeutique
ONS : Oncology Nursing Society
OSHA : Occupational Safety and Health Administration
PDGF : Platelet Derived Growth Factor
PI3K : Phosphatidyl Inositol 3-Kinase
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique
SHPA : Society of Hospital Pharmacists of Australia
T2A : Tarification à l'Activité
TNF- α : Tumor Necrosis Factor Alpha
UCPC : Unité Centralisée de Préparation des Chimiothérapies
UE : Union Européenne
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

Introduction

Dans le monde, plus de onze millions de nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués par an, et ce nombre pourrait atteindre seize millions aux alentours de 2020 (1). En France, le cancer est actuellement la première cause de mortalité (2). Il est responsable de près de 150 000 décès par an et environ 355 000 nouveaux diagnostics sont posés chaque année (2,3).

Différents traitements sont disponibles pour la prise en charge des pathologies cancéreuses, notamment la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Ces stratégies thérapeutiques peuvent être associées ou non les unes aux autres selon les cas. L'utilisation des médicaments anticancéreux reste prépondérante, même s'ils présentent de nombreux effets indésirables. Ces derniers sont connus depuis l'introduction des anticancéreux dans les années 40 (1), et leur maîtrise est un enjeu majeur pour permettre une bonne tolérance de la chimiothérapie et apporter une certaine qualité de vie aux malades.

Si l'amélioration de la tolérance des traitements et l'optimisation de la prise en charge des patients sont nécessaires, il est indispensable d'assurer la sécurité des professionnels de santé exposés aux cytotoxiques. En effet, ils sont eux aussi sujets aux risques liés à ces substances, du fait de leur exposition à faible dose, mais sur le long terme.

Les premières preuves de toxicités dues aux anticancéreux chez les professionnels ont été mises en évidence à partir des années 70. Depuis cette période, les études sur le sujet se sont multipliées, qu'il s'agisse de publications sur la contamination des surfaces de travail, la recherche de cytotoxiques dans les urines ou encore la survenue d'effets mutagènes, reprotoxiques, voire cancérigènes chez le personnel exposé (1).

Le risque cytotoxique doit être pleinement pris en compte, car le nombre de travailleurs potentiellement exposés ne cesse de croître. Aux Etats-Unis, il dépasserait les 5,5 millions (4). En France, les résultats de l'enquête SUMER réalisée en 2002-2003 estiment que 8,2% des personnels soignants (soit 49 000 personnes) seraient concernés (5).

Des secteurs extrahospitaliers très variés sont exposés à ce risque, comme l'industrie pharmaceutique (et ses chaînes de production d'anticancéreux), la recherche fondamentale en cancérologie ou encore la médecine vétérinaire (6).

A l'hôpital, l'exposition aux anticancéreux peut survenir tout au long du circuit du médicament : réception, préparation, transport, administration, soins aux patients, élimination des *excreta*... Ainsi de nombreuses catégories professionnelles sont impliquées, comme les

manutentionnaires, les préparateurs en pharmacie, les pharmaciens, les infirmières, les médecins, les aides-soignants...(4)

D'autres facteurs contribuent à augmenter le nombre de travailleurs exposés à ces substances toxiques. Ainsi leur utilisation dans le traitement de pathologies non cancéreuses comme la sclérose en plaque ou la polyarthrite rhumatoïde accroît les risques d'exposition chez le personnel non formé à leur manipulation (4). De plus, le développement croissant de la chimiothérapie à domicile et des traitements oraux disponibles en officine exposent les professionnels libéraux au même titre que leurs homologues hospitaliers.

Parallèlement, le nombre d'anticancéreux ne cesse de croître, avec plus d'une centaine de molécules actuellement disponibles et de nombreuses autres en cours de développement. Les professionnels de santé sont donc potentiellement en contact avec davantage de substances dangereuses. Par ailleurs, le profil de toxicité, chez les professionnels, des dernières molécules mises sur le marché, comme les thérapies ciblées, n'est pas encore parfaitement connu (4).

Depuis une trentaine d'années, différentes organisations professionnelles et agences réglementaires ont édicté un certain nombre de recommandations et de lignes directrices visant à protéger les professionnels travaillant au contact des anticancéreux. Bien que de nombreuses mesures aient été mises en place, des études récentes montrent que l'exposition chez le personnel persiste, malgré les améliorations apportées (1).

Dans l'optique de cette politique de sécurité et de maîtrise du risque professionnel, il nous apparaissait intéressant de faire un état des lieux des pratiques de prise en charge du risque cytotoxique au sein des hôpitaux de la région Lorraine, ceci en collaboration avec le réseau régional en cancérologie ONCOLOR.

Dans un premier temps, nous rappellerons les différents anticancéreux existants et leur toxicité pour le personnel exposé. Nous aborderons ensuite la réglementation et les recommandations relatives au risque cytotoxique, puis nous nous intéresserons à la contamination par les anticancéreux et aux moyens de s'en prémunir.

Dans un second temps, nous présenterons l'enquête réalisée sur la prise en charge du risque professionnel lié à l'exposition aux anticancéreux dans les établissements de santé de Lorraine. Seront successivement détaillés le contexte, les objectifs de l'étude, la méthodologie employée, puis les résultats obtenus, qui seront ensuite discutés. Nous proposerons alors des pistes d'amélioration pour la prise en charge du risque cytotoxique et évoquerons les perspectives possibles de ce travail.

1^{ère} Partie : Les anticancéreux et les risques liés à leur exposition

I. Les différents types d'anticancéreux

Les premières molécules anticancéreuses qui aient été disponibles dans l'arsenal thérapeutique du traitement du cancer sont les chimiothérapies classiques, dites « conventionnelles », « à large spectre », encore appelées « cytotoxiques », et dont la cible est la prolifération cellulaire. Plus récemment sont apparues des thérapeutiques dites « ciblées » ou « cytostatiques », qui agissent, quant à elles, sur les perturbations fondamentales de l'oncogenèse comme la transduction des signaux de prolifération, la mort cellulaire, l'angiogenèse.... Enfin, l'hormonothérapie et les radio-pharmaceutiques viennent compléter ces deux premières classes (7).

Seront successivement développées ces quatre grands groupes thérapeutiques, puis un paragraphe sera dédié aux autres agents antinéoplasiques n'entrant dans aucune des catégories précitées, suite à leur mode d'action particulier.

Cette présentation se veut la plus exhaustive possible avec un récapitulatif des molécules commercialisées, de celles en cours d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et de celles sous autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn) ou de cohorte (ATUc).

I.1. Les anticancéreux cytotoxiques ou « conventionnels »

I.1.1. Les agents alkylants

Ces substances agissent par alkylation des atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Ceci entraîne la formation d'adduits au niveau des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN, inhibant ainsi sa synthèse ou entraînant la formation de produits anormaux, ce qui aboutit à la mort cellulaire (7).

Sont listés ci-après les différents groupes d'anticancéreux alkylants existants, avec pour chacun, les molécules utilisées :

- **les moutardes à l'azote** : chlorméthine (méchloréthamine), cyclophosphamide, ifosfamide, estramustine, melphalan, chlorambucil.

- **les nitroso-urées** : carmustine, fotémustine, lomustine, streptozocine.
- **les dérivés du platine** : cisplatine, oxaliplatine, carboplatine.
- **les éthylène-imines ou aziridines** : thiotépa, altrétamine.
- **les triazènes** : procarbazine, dacarbazine, témozolomide.
- **les alkylsulfonates** : busulfan.
- **les autres alkylants** : pipobroman, bendamustine, mitomycine C, trabectédine

1.1.2. Les inhibiteurs de topoisomérase et autres agents scindants

Les topoisomérase sont des enzymes permettant la spiralisation et la dés spiralisation de l'ADN au moment de la réplication par coupure transitoire des brins d'ADN, puis religature. Les inhibiteurs de topoisomérase stabilisent le complexe de clivage provoquant une coupure définitive des brins d'ADN et ainsi la mort cellulaire (7). On retrouve dans cette famille deux types principaux de molécules :

- **les inhibiteurs de la topoisomérase I**, représentés par les camptothécines (irinotécan, topotécan).
- **les inhibiteurs de la topoisomérase II**, incluant trois grands groupes :
 - les dérivés de la podophyllotoxine (étoposide et étoposide phosphate).
 - les anthracyclines (doxorubicine, daunorubicine, épirubicine, idarubicine, pirarubicine) et leurs formes liposomales pour la doxorubicine (Caelyx®) et la daunorubicine (Daunoxome®).
 - les autres intercalants inhibiteurs de la topoisomérase II : amsacrine, mitoxantrone et dactinomycine.

Enfin, il existe une molécule classée à part et citée dans ce paragraphe : il s'agit de la bléomycine, qui est un antinéoplasique antibiotique produit par une souche de *Streptomyces verticillus*. Il s'agit d'un agent scindant réalisant des coupures de l'ADN, mais par un mécanisme ne faisant pas intervenir les topoisomérase (7).

1.1.3. Les antimétabolites

Ces composés sont des analogues structuraux de métabolites naturels de la cellule, indispensables à la synthèse des acides nucléiques. Ils peuvent soit se substituer à eux

(purines, pyrimidines), soit inhiber des enzymes intervenant dans la synthèse des acides nucléiques, ce qui entraîne un blocage du processus métabolique. On retrouve ainsi (7):

- **les antagonistes puriques** : 6-mercaptopurine, 6-thioguanine, fludarabine, cladribine, pentostatine, nélarabine, clofarabine.
- **les antagonistes pyrimidiques** : 5-fluorouracile, capécitabine, azacitidine, gemcitabine, décitabine, cytarabine et sa forme liposomale (Depocyte®).
- **les antagonistes foliques** : méthotrexate, raltitrexed, pémétréxed.
- **les autres antimétabolites** : l'hydroxyurée ou hydroxycarbamide qui est un inhibiteur de la ribonucléotide réductase.

1.1.4. Les poisons du fuseau

Le fuseau mitotique permet la migration des chromosomes au cours de la mitose. Il est constitué de microtubules qui résultent de la polymérisation de dimères de tubuline. Les poisons du fuseau sont représentés par deux classes thérapeutiques, selon leur mode d'action (7):

- **les vinca-alcaloïdes** : ils inhibent la polymérisation des dimères de tubuline et bloquent ainsi la cellule en métaphase : vincristine, vinblastine, vindésine, vinorelbine, vinflunine.
- **les taxanes** : ils inhibent la dépolymérisation des dimères de tubuline, perturbant l'anaphase : docétaxel, cabazitaxel, paclitaxel et l'association paclitaxel-albumine (Abraxane®).
- **les inhibiteurs de la dynamique des microtubules de types halichondrine** : ils inhibent la phase de croissance des microtubules et piègent la tubuline : éribuline.

1.1.5. Les inhibiteurs du protéasome

Le protéasome est un complexe enzymatique à visée protéolytique qui participe à la régulation du cycle cellulaire. L'inhibition de ce complexe induit la mort des cellules normales et tumorales, mais les cellules cancéreuses apparaissent beaucoup plus sensibles que les cellules saines à son inhibition, ce qui bloque la prolifération cellulaire tumorale (8). Cette

classe est représentée par le bortézomib. Une autre molécule est actuellement disponible, via une ATU nominative : le carfilzomib.

1.1.6. Les immunomodulateurs

Ces molécules possèdent des propriétés anti-néoplasiques, antiangiogéniques et immunomodulatrices, notamment en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires comme par exemple le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α) et l'interleukine-6 (9–11). Les représentants de cette famille sont la thalidomide, le lénalidomide et le pomalidomide.

1.2. Les thérapies ciblées

1.2.1. Les inhibiteurs de protéines kinases

La plupart des mécanismes de régulation et de signalisation intracellulaires impliquent des réactions de phosphorylation et de déphosphorylation par des kinases et des phosphatases. Les kinases constituent un groupe ubiquitaire d'enzymes catalysant le transfert d'un groupement phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) vers une protéine effectrice impliquée dans des processus de régulation cellulaire. Parmi elles, les protéines kinases comptabilisent plus de 500 membres au niveau du génome humain. Elles sont impliquées dans la plupart des voies de transduction du signal et régulent le fonctionnement cellulaire en assurant la phosphorylation des protéines effectrices par transfert d'un phosphate de l'ATP à un résidu thréonine, sérine ou tyrosine du substrat. Ainsi, les deux plus grands groupes représentatifs de cette classe sont les tyrosine kinases et les sérine-thréonine kinases (12).

1.2.1.1. Les inhibiteurs de tyrosine kinases

Les tyrosine-kinases sont des protéines kinases assurant la phosphorylation du groupement hydroxyle de certains résidus tyrosines de protéines effectrices. Certaines de ces tyrosine-kinases sont des protéines transmembranaires et présentent la propriété de récepteurs et d'autres sont intracellulaires et localisées au niveau cytoplasmique. Cette famille comprend notamment les récepteurs de nombreux facteurs de croissance cellulaire comme l'Epidermal Growth Factor (EGF), le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ou encore le Platelet Derived Growth Factor (PDGF). L'activation de ces protéines, récepteurs ou protéines

intracellulaires, induit la prolifération cellulaire tumorale, bloque l'apoptose et favorise l'angiogenèse et l'invasion métastatique (13).

Les inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) agissent par fixation compétitive sur les sites de liaison de l'ATP bloquant de cette manière l'activation des sites tyrosine-kinases. Parmi les inhibiteurs de tyrosine-kinases actuellement disponibles sur le marché, on retrouve (7,14–17) :

- **les inhibiteurs de la tyrosine kinase Bcr-Abl** : imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib.
- **les inhibiteurs des récepteurs de l'EGF** : gefinitib, erlotinib, lapatinib, afatinib.
- **les inhibiteurs multi-cibles notamment des récepteurs du VEGF et/ou PDGF** : sunitinib, sorafénib, axitinib, pazopanib, vandétanib, régorafénib, lenvatinib (ATUc et avis favorable à l'octroi de l'AMM en mars 2015), cabozantinib
- **les inhibiteurs des récepteurs à activité ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase)** : crizotinib, céritinib, alectinib (ATUn)
- **les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK)** : ibrutinib.
- **les inhibiteurs des Janus kinases (JAK)** : ruxolitinib.

1.2.1.2. Les inhibiteurs de sérine-thréonine kinases

Les sérine-thréonine kinases assurent la phosphorylation du groupement hydroxyle de certains résidus sérines et/ou thréonines de protéines effectrices. Les inhibiteurs de sérine-thréonine kinase agissent comme les ITK, sauf qu'ils bloquent cette fois l'activation des sites sérine-thréonine kinases. On retrouve parmi ces molécules les inhibiteurs de la sérine-thréonine kinase BRAF avec deux représentants : le vémurafénib et le dabrafénib (14).

1.2.1.3. Les autres inhibiteurs de protéines kinases

Les inhibiteurs de protéines kinases sont des molécules en plein essor et de nombreuses thérapeutiques appartenant à cette classe ont été développées récemment. Sont cités ci-après les autres médicaments disponibles actuellement (14–17):

- **les inhibiteurs de la mitogen activated protein kinase/ extracelluar signal-regulated kinase (MEK)** : cobimetinib (ATUc et ATUn), tramétinib.
- **les inhibiteurs de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)** : idélalisib.

- **les inhibiteurs des kinases cyclines dépendantes 4 et 6** : palbociclib (ATUn).
- **les inhibiteurs de la protéine kinase C** : midostaurine (ATUn)

1.2.2. Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont produits à partir d'un clone unique de lymphocytes B. Ils sont spécifiques de certains antigènes (récepteurs aux facteurs de croissance, marqueurs lymphocytaires...) présents à la surface des cellules cancéreuses. La liaison anticorps-antigène aboutit ainsi au blocage de la croissance tumorale. On distingue quatre types d'anticorps monoclonaux selon leur structure (7):

- les anticorps murins (suffixe -momab)
- les anticorps chimériques (suffixe -ximab)
- les anticorps humanisés (suffixe -zumab)
- les anticorps totalement humains (suffixe -mumab)

Il s'agit surtout d'anticorps non conjugués (anticorps nus) (7,14–17) : trastuzumab, pertuzumab, cétuximab, rituximab, bévacizumab, ipilimumab, panitumumab, ofatumumab, alemtuzumab (ATUn) et catumaxomab, ramucirumab, nivolumab (ATUn et ATUc et avis favorable à l'octroi d'AMM en avril 2015), pembrolizumab (ATUn et ATUc et avis favorable à l'octroi d'AMM en mai 2015), obinutuzumab, dinutiximab (avis favorable à l'octroi d'AMM en mai 2015), blinatumomab (ATUn). Cependant, ils peuvent aussi être couplés à d'autres molécules telles que des enzymes, des isotopes radioactifs ou encore des molécules anticancéreuses : ce sont alors des anticorps conjugués :

- ibritumomab-tiuxétan marqué à l'Yttrium 90 (Zevalin®)
- trastuzumab couplé au DM1, un inhibiteur de microtubules (Kadcyla®)
- brentuximab vedotine couplé à la monométhylauristatine E, un agent anti-microtubules (Adcetris®)
- gemtuzumab ozogamycine (ATUc et ATUn), couplé à un antibiotique antitumoral cytotoxique, la calichéamicine (Mylotarg®)

1.2.3. Les inhibiteurs de mTOR

Le mammalian target of rapamycin (mTOR) est une protéine de signalisation des messages de prolifération cellulaire de la voie phosphatidylinositol-3-kinase

(PI3K) et protéine kinase B (Akt). L'inhibition de mTOR bloque ainsi la croissance cellulaire tumorale. Les molécules actuellement disponibles sont le temsirolimus et l'évérolimus (7).

1.2.4. Les autres thérapies ciblées

D'autres thérapies ciblées n'entrant pas dans les catégories citées précédemment ont été développées. Elles sont présentées ci-après (7,14,15,17):

- **aflibercept** : il s'agit d'une protéine de fusion recombinante glycosylée anti-VEGF, constituée de fragments issus des domaines extracellulaires des récepteurs VEGF, fusionnés avec le fragment Fc d'une immunoglobuline humaine. Elle empêche la liaison des ligands endogènes à leurs récepteurs, bloquant ainsi la signalisation médiée par ce dernier.

- **olaparib** : inhibiteur des enzymes poly (ADP-ribose) polymérase humaines, molécules nécessaires à la réparation efficace des cassures simple brin de l'ADN.

- **les inhibiteurs de la voie Hedgehog ou inhibiteurs des protéines smothered homolog (SMO)** : vismodegib et sonidegib (ATUn et avis favorable à l'octroi de l'AMM en juin 2015).

I.3. L'hormonothérapie

Certains cancers sont dits hormono-sensibles (cancer du sein et cancer de la prostate notamment), c'est-à-dire que leur croissance est stimulée par certaines hormones. Le traitement par hormonothérapie consiste donc à bloquer l'action et/ou la production de ces hormones afin d'empêcher le développement tumoral. Parmi les différentes classes existantes à l'heure actuelle, on retrouve essentiellement (7):

- les analogues de la LH-RH (busérelina, gosérelina, triptoréline, leuproréline).
- les antagonistes des récepteurs à la GnRH (dégalerix).
- les anti-androgènes (acétate de cyprotérone, bicalutamide, nilutamide, flutamide, enzalutamide).
- les inhibiteurs de la synthèse des androgènes (acétate d'abiratérone).
- les estrogènes (diéthylstilbestrol, estradiol).
- les progestatifs (mégestrol, médroxyprogestérone).
- les anti-aromatases (anastrozole, létrozole, exemestane).
- les antiestrogènes (tamoxifène, fulvestrant, torémifène).

- les analogues de la somatostatine (lanréotide, octréotide).
- les antagonistes glucocorticoïdes (mitotane).

I.4. Les radiopharmaceutiques

Les médicaments radiopharmaceutiques ont des effets cellulaires directement liés à l'irradiation par les rayonnements. Six sont utilisés en traitement curatif ou palliatif : l'ibritumomab tiuxétan-⁹⁰Y, l'iobenguane-¹³¹I, l'iode 131, le samarium 153, l'Yttrium 90 et le Strontium 89 (7). Une dernière molécule est actuellement disponible en ATU de cohorte : le DOTA⁰-Tyr³-octréotate marqué au lutétium 177 (16). Ces médicaments ne seront pas étudiés par la suite car ils relèvent d'une prise en charge et d'une réglementation spécifiques aux substances radioactives et à la radioprotection.

I.5. Les autres agents antinéoplasiques

Sont présentés ci-après les autres anticancéreux n'entrant dans aucune des catégories précédentes (7,14–17):

- **La L-asparaginase** : il s'agit d'une enzyme extraite de souches d'*Escherichia Coli* (Kidrolase®) ou d'*Erwinia chrysanthemi* (crisantaspase, Erwinase® sous ATUn et ATUc). Elle catalyse l'hydrolyse de la L-Asparagine. Les cellules leucémiques ne pouvant synthétiser cet acide aminé (déficit en asparagine synthétase), la synthèse protéique est alors inhibée et les cellules lysées. Cette enzyme existe également sous forme pegylée (pegaspargase) sous ATUn.

- **la romidepsine** : elle induit l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose de certaines lignées de cellules cancéreuses par inhibition des histones déacétylases participant à la modulation de l'expression génique (ATUn).

- **le trioxyde d'arsenic** : son mécanisme est mal connu, mais il agirait notamment en provoquant des altérations morphologiques et des fragmentations de l'ADN.

- **les inhibiteurs des histones déacétylases** : vorinostat (ATUn) et panobinostat (avis favorable pour l'octroi de l'AMM en juin 2015). Les histones sont des protéines basiques liées à l'ADN et régulant sa réplication et sa transcription.

- **l'anagrélide** : son mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé, mais il agirait sélectivement sur les plaquettes en retardant la maturation des mégacaryocytes et en réduisant leur taille et leur ploïdie.

- **les inducteurs de différenciation : bexarotène, trétinoïne et alitrétinoïne** : ils sont capables de rétablir un état de différenciation normal bloqué dans la cellule cancéreuse et inhibent la prolifération tumorale. Le premier agirait par liaison sélective et activation des récepteurs aux rétinoïdes alpha, beta et gamma et le second par remaniement du récepteur nucléaire de l'acide rétinoïque. Le mécanisme de l'alitrétinoïne n'est pas connu.

- **la thérapie photo-dynamique : porfimère sodique, témoporfine, méthoxsalène, méhylaminolévulinate, acide 5 aminolévulinique**. Ce sont des molécules photosensibilisantes délivrées par voie locale ou générale qui, après activation par la lumière, engendrent la production de radicaux libres et d'espèces réactives de l'oxygène aboutissant à la cytotoxicité.

- **la dexaméthasone** : elle possède une action anti-inflammatoire, antiallergique (anti-œdémateuse) et immunosuppressive puissante. Elle agit notamment par liaison puis activation de récepteurs intracellulaires. Le complexe activé migre alors dans le noyau cellulaire où il initie ou bloque la synthèse de certaines protéines (ATUn et ATUc).

- **la miltéfosine** : étant donné la similarité de la miltéfosine avec les constituants de la membrane à l'état normal, il est généralement admis que celle-ci exerce son action cytotoxique sur les cellules tumorales par le biais d'interactions avec les fonctions essentielles de leur membrane.

- **BCG thérapie** : il s'agit d'une souche atténuée de *Mycobacterium bovis*, dite bacille de Calmette et Guérin. Ce médicament favorise une réaction inflammatoire et immunologique locale aiguë au niveau de l'urothélium.

- **l'homoharringtonine (omacetaxine mepesuccinate)** : c'est un alcaloïde extrait de *Cephalotaxus fortunei* agissant comme inhibiteur de la synthèse protéique (ATUn).

- **Cytokines** : certaines cytokines ont une indication en cancérologie. Elles exercent une action antitumorale/antiproliférative et une immunomodulation de la réponse immunitaire. Il s'agit de la tasonermine, des interférons alpha 2a et 2b et de l'aldesleukine.

II. Toxicité des anticancéreux chez le personnel exposé

II.1. Classification toxique des anticancéreux

Plusieurs classifications existent à l'heure actuelle pour les toxicités induites par les médicaments anticancéreux pour les personnes exposées, et notamment leur potentiel cancérigène. Les principales classifications sont présentées ci-après :

II.1.1. Selon le National Institute for Occupational Safety and Health

Le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) est un organisme fédéral américain chargé de mener des recherches et d'élaborer des recommandations concernant la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. Il considère un médicament comme dangereux s'il présente un ou plusieurs des critères suivants (chez l'homme ou l'animal) (18):

- cancérigène
- tératogène
- génotoxique
- toxique pour la reproduction
- toxique pour un organe (à faible dose)
- substance dont la structure et la toxicité imitent celles d'un médicament dangereux

Le NIOSH effectue régulièrement une publication et une mise à jour de la liste de ces médicaments dangereux, la dernière datant de 2014 (18). Celle-ci inclut la quasi-totalité des anticancéreux, qu'il s'agisse des anticancéreux conventionnels, des traitements d'hormonothérapie, des inhibiteurs de tyrosine-kinases ou encore des anticorps conjugués à une substance anticancéreuse (trastuzumab-emtansine : Kadcyla®, gemtuzumab ozogamycin : Mylotarg® ou brentuximab vedotin : Adcetris®). Les anticorps monoclonaux non conjugués, quant à eux, ne sont pas classifiés comme à risque par le NIOSH.

II.1.2. Selon l'International Agency for Research on Cancer

L'International Agency for Research on Cancer (IARC) ou Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) est un organisme qui a pour mission d'identifier les facteurs

environnementaux qui pourraient augmenter le risque de survenue de cancers chez l'homme. Cela concerne aussi bien des agents chimiques, physiques, biologiques que le mode de vie ou les expositions professionnelles à certaines substances (19).

La classification des substances dangereuses par l'IARC est la suivante (19):

- Groupe 1 : l'agent est cancérogène pour l'homme
- Groupe 2A : l'agent est probablement cancérogène pour l'homme
- Groupe 2B : l'agent est peut-être cancérogène pour l'homme
- Groupe 3 : l'agent est inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme
- Groupe 4 : l'agent n'est probablement pas cancérogène pour l'homme

Voici présenté ci-dessous (Tableau 1) un récapitulatif des principaux médicaments anticancéreux retrouvés dans la classification de l'IARC (19):

Tableau 1 : Principaux anticancéreux retrouvés dans la classification de l'IARC

	Groupe 1	Groupe 2A	Groupe 2B	Groupe 3
Anticancéreux	<ul style="list-style-type: none"> - Busulfan - Chlorambucil - Cyclophosphamide - Etoposide - Melphalan - Thiotépa - Tamoxifène 	<ul style="list-style-type: none"> - Azacitidine - Cisplatine - Procarbazine - Doxorubicine 	<ul style="list-style-type: none"> - Amsacrine - Bléomycine - Dacarbazine - Mitoxantrone 	<ul style="list-style-type: none"> - 5-Fluorouracile - Méthotrexate - Vinblastine - Vincristine

II.1.3. Selon le National Toxicology Program

Le National Toxicology Program (NTP) est un programme relevant du département de la santé et des services sociaux des Etats-Unis. Il évalue la cancérogénicité d'un grand nombre de substances auxquelles la population peut être exposée. Le treizième rapport scientifique sur les produits cancérogènes a été rendu public en 2014 (20). Ils sont classés en deux catégories :

- Connus pour être cancérogène pour l'homme
- Probablement cancérogènes pour l'homme

Voici présenté ci-après (Tableau 2) un récapitulatif des principaux médicaments anticancéreux retrouvés dans la classification du NTP (20):

Tableau 2 : Principaux anticancéreux retrouvés dans la classification du NTP

	Connus pour être cancérogène	Probablement cancérogène
Anticancéreux	<ul style="list-style-type: none"> - Chlorambucil - Cyclophosphamide - Melphalan - Thiotépa 	<ul style="list-style-type: none"> - Azacitidine - Cisplatine - Procarbazine - Doxorubicine - Dacarbazine

II.2. Voies d'exposition

Il existe trois modes de contamination des professionnels par les anticancéreux (21):

- **Par voie cutanéomuqueuse** : un contact direct avec la peau, les muqueuses ou les yeux peut survenir en cas de bris de flacons, de projection cutanée ou oculaire, de piqûre malencontreuse, d'administration à un malade ou de contact avec les *excreta* de patients sans précaution particulière.
- **Par voie respiratoire** : le risque survient en cas d'inhalation du produit sous forme d'aérosols liquides ou solides (micro-gouttelettes ou poussières d'anticancéreux).
- **Par voie digestive** : bien que rare, cette contamination peut survenir en portant à la bouche ses propres mains ou des objets souillés par des anticancéreux.

II.3. Types de toxicité

Les anticancéreux présentent plusieurs types de toxicité : non spécifiques (réactions locales et générales) et spécifiques (risques cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction).

II.3.1. Toxicité immédiate

La toxicité immédiate résulte d'une exposition de courte durée par contact direct avec des quantités importantes d'anticancéreux, suite à des accidents de manipulation ou à l'absence de mesures de protection. Ces effets, surtout observés dans les années 1980-1990, se rencontrent exceptionnellement de nos jours, grâce à une meilleure connaissance des risques et à la mise en place de mesures de protection adéquates (7,22).

Les effets toxiques aigus peuvent se manifester par des réactions générales au niveau cutané, telles que rougeur du visage (23), œdème palpébral, rash avec prurit (24–26), voire des irritations locales plus ou moins graves pouvant aller jusqu'à la nécrose. L'atteinte peut également survenir au niveau des voies aériennes supérieures, avec des ulcérations de la muqueuse nasale, des rhino-sinusites allergiques (27) ou des réactions de type asthmatiforme (28). D'autres symptômes ont été décrits de manière plus épisodique comme la survenue de nausées, de diarrhées et de vomissements (24,29) ou encore l'apparition de céphalées (24), de vertiges (23,26), de pertes de cheveux (26,30). Enfin, de rares cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés dans la littérature (31,32).

II.3.2. Toxicité retardée

La toxicité retardée est le reflet d'une exposition prolongée aux anticancéreux, à des doses faibles, mais répétées. Encore difficile à objectiver actuellement, elle peut être responsable d'effets cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (22).

II.3.2.1. Effet cancérogène

L'apparition de cancers secondaires chez certains patients traités par chimiothérapie n'est plus à démontrer. Ainsi la survenue de leucémies aiguës myéloïdes, de syndromes myélodysplasiques ou encore de certaines tumeurs solides a pu être reliée à l'emploi d'anticancéreux tels que les alkylants, les sels de platine ou les inhibiteurs de topoisomérase II (33). De la même manière, des carcinomes épidermoïdes de la peau ont pu être observés chez des patients traités par thérapies ciblées, comme le vémurafénib (34) ou le sorafénib (35), (36). Enfin, la survenue de cancers primitifs chez des patients traités par chimiothérapie (cyclophosphamide) pour des pathologies non cancéreuses comme la polyarthrite rhumatoïde, a également été démontrée (37).

Etant donné ces résultats, le même genre d'effet a été suspecté chez les professionnels de santé en contact avec des anticancéreux. Plusieurs travaux de recherche ont donc essayé de mettre en évidence un lien entre exposition aux cytotoxiques et majoration du risque de cancer chez ces individus.

En 1984 et 1990, deux études (américaine et finlandaise) ont conclu à un risque accru de cancer, et notamment de leucémies (38), chez le personnel de santé féminin (38,39). En 1990 et 1992, Skov et coll ont respectivement objectivé une augmentation du nombre de leucémies chez les médecins (40) et les infirmières (41) manipulant les anticancéreux.

En 1993, Levin et coll rapportent le cas d'un pharmacien ayant déclaré un cancer du rein après avoir été au contact des cytotoxiques, mais il n'existe aucune preuve directe (42).

En 1994, Hansen et coll ont trouvé un taux plus élevé de cancer de la peau chez les préparatrices en pharmacie exposées aux anticancéreux (43).

Enfin, en 1997, Gunadottir et coll ont démontré un risque majoré de cancer du sein chez les infirmières manipulant des cytotoxiques (44).

Ces études, réalisées dans les années 80-90, suggèrent toutes un risque augmenté de cancers chez différents professionnels de santé. Cependant, elles évaluent l'exposition aux cytotoxiques sur une période antérieure à la mise en place des premières recommandations de préparation et de manipulation des anticancéreux. Par conséquent, les risques de contact direct avec ces substances étaient bien plus importants à l'époque qu'aujourd'hui. De plus, toutes présentent des problèmes de méthodologie ou de puissance statistique ne permettant pas d'apporter de preuves réelles et donc de conclure formellement à un lien de cause à effet. Ainsi, l'exposition aux anticancéreux n'est pas individualisée et les co-expositions à d'autres cancérigènes, professionnels ou environnementaux (alcool, tabac...), ne sont pas prises en compte. Par ailleurs, ces travaux manquent de puissance statistique due à des effectifs trop faibles, aboutissant à des intervalles de confiance relativement larges.

Parallèlement à ces publications, une revue systématique de la littérature, réalisée en 2005, a cherché à évaluer le risque cancérigène chez les professionnels de santé travaillant au contact des cytotoxiques, mais aucune conclusion n'a pu être mise en évidence (45).

Pour terminer, trois études plus récentes ont eu pour objectif de calculer le risque théorique de cancer (et notamment de leucémies) chez des professionnels de santé exposés au cyclophosphamide pendant une période d'environ 40 ans (46-48).

L'estimation quantitative a été réalisée à l'aide de données obtenues chez l'animal et/ou d'études épidémiologiques chez des patients traités pour cancer. Deux publications évaluent l'exposition professionnelle aux cytotoxiques par mesure de l'excrétion urinaire du cyclophosphamide chez le personnel concerné (46,47) et la troisième par mesure de l'absorption cutanée du cyclophosphamide dans cette population (48). La première étude conclue à un risque de cancer de 20 à 700 pour 1 000 000 (46) et la deuxième de 95 à 600 pour 1 000 000 (47), ce qui reste du même ordre de grandeur. Pour la troisième, il est de 1,04 à 154 pour 1 000 000 (48). Ces calculs indiquent un risque potentiel faible dont la mise en évidence nécessiterait un effectif très important et un suivi de la population étudiée sur le long terme.

A l'heure actuelle, des incertitudes demeurent, mais aucun cas de cancer observé chez les personnels de santé n'a pu être imputé à une exposition professionnelle aux anticancéreux.

II.3.2.2. Effet mutagène ou génotoxique

De par leur mécanisme d'action, certains cytotoxiques apparaissent particulièrement dangereux puisqu'ils exercent une action directe ou indirecte sur l'ADN. Ceci peut aboutir à des effets génotoxiques tels que des mutations ponctuelles, des anomalies du nombre ou de la structure des chromosomes... Tout d'abord mis en évidence sur des modèles in vitro, puis lors d'études in vivo chez l'animal, ils ont ensuite été démontrés chez des patients traités par chimiothérapie (49).

Suite à ces observations, plusieurs tests de génotoxicité ont été développés afin d'évaluer les risques pour le personnel travaillant au contact des anticancéreux. Il s'agit de biomarqueurs permettant de détecter des altérations génétiques ou chromosomiques dues à l'exposition aux cytotoxiques. La première étude donnant la preuve d'une génotoxicité chez les professionnels de santé concernés remonte aux années 70 avec mise en évidence d'une augmentation du pouvoir mutagène des urines des infirmières manipulant des cytotoxiques (50). Depuis, d'autres études sur la mutagénicité urinaire ont confirmé cette constatation (51–55).

Par la suite, plus d'une centaine de travaux utilisant les différents biomarqueurs existants ont été publiés. Certains ont recherché la présence d'aberrations chromosomiques (53,56–68) ou l'échange de matériel génétique entre chromatides sœurs

(55,56,58,62,63,65,69) et ont conclu à une augmentation significative de ces évènements chez les professionnels exposés.

D'autres publications ont utilisé le test de numération des micronoyaux (traduisant un contact avec des agents génotoxiques) effectués sur des lymphocytes circulants (61,62,65–67,70–78) ou des cellules buccales (68,71,79–81) ou encore le test des comètes (mettant en évidence des cassures et des sites de réparation incomplets dans l'ADN) (65,71–73,75,76,82–84). Ces derniers ont également montré une recrudescence des altérations génétiques chez le personnel en contact avec des anticancéreux.

Enfin, il existe des tests plus spécifiques, comme l'étude de la mutation du gène codant pour l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HPRT), une enzyme impliquée dans le métabolisme des purines. Il a ainsi été mis en évidence une augmentation du nombre de cellules mutées, déficientes en cette activité enzymatique, dans la population exposée (77,78,85).

Il faut tout de même noter que dans une même étude évaluant plusieurs biomarqueurs, les résultats peuvent être discordants, car les mécanismes impliqués et les sensibilités des tests sont différents. De plus, un même test de génotoxicité peut donner des résultats différents selon les études, suite à des facteurs d'exposition variables (conditions de préparation et de manipulation, niveau de protection...) (86). Ainsi, certaines publications ne retrouvent pas de différences significatives avec les groupes contrôles, qu'il s'agisse de l'évaluation de la mutagenicité urinaire (87–92), de la recherche d'aberrations chromosomiques (53,93–95) ou d'échanges entre chromatides sœurs (53,89,91,93–97), du test des comètes (80,98,99), de celui de numération des micronoyaux (55,100) ou du test de mutation sur l'activité HPRT (91).

Même si ces tests ne sont pas spécifiques et peuvent être influencés par de nombreux facteurs, une fréquence accrue de ces biomarqueurs est observée dans la majorité des études et prouve ainsi la survenue d'effets génotoxiques chez le personnel exposé aux cytotoxiques (49). Cependant, l'interprétation de ces tests reste difficile car aucune relation n'a pour le moment été démontrée entre l'intensité de l'effet génotoxique et les conséquences sur la santé pour les travailleurs concernés (86).

II.3.2.3. Effet toxique sur la reproduction ou reprotoxique

Les effets toxiques pour la reproduction regroupent à la fois les altérations possibles de la fertilité chez l'Homme (atteintes de la spermatogénèse, de l'ovogénèse, perturbations du cycle menstruel, grossesses extra-utérines...) et les effets délétères pouvant survenir chez l'enfant au cours de la grossesse et après la naissance (anomalies congénitales, avortements spontanés, mortinatalités, faibles poids à la naissance...).

L'évaluation des effets reprotoxiques pouvant survenir chez le personnel soignant féminin manipulant des cytotoxiques a fait l'objet de nombreuses études. Ces données sont importantes car les professionnels de santé impliqués sont majoritairement des femmes jeunes, en âge de procréer (86). Les craintes sont d'autant plus justifiées que la quasi-totalité des anticancéreux disponibles actuellement (y compris les thérapies ciblées) appartient aux catégories D ou X établies par la Food and Drug Administration (FDA) (18). Cette classification indique le danger potentiel pour un médicament d'entraîner des risques pour le fœtus, s'il est utilisé chez la femme enceinte. La catégorie D correspond à des molécules pour lesquelles l'administration au cours de la grossesse a clairement montré des risques pour le fœtus, mais dont la balance bénéfice-risque reste tout de même positive (bendamustine, cabazitaxel, carboplatine, erlotinib, paclitaxel, sunitinib...). Les médicaments appartenant à la catégorie X présentent des risques avérés pour le fœtus, dont des anomalies fœtales, en cas d'utilisation chez la femme enceinte (méthotrexate, létrozole, exemestane, thalidomide...). Leur balance bénéfice-risque est clairement négative et leur utilisation contre-indiquée (101).

Etant donné ces informations, il paraît naturel de s'inquiéter des éventuels effets reprotoxiques qu'une exposition professionnelle aux anticancéreux pourrait provoquer chez le personnel de santé féminin, notamment pendant la grossesse. La majorité des études retrouvées dans la littérature concernent des infirmières travaillant en service d'oncologie.

En 1995, Shortridge et coll établissent un lien entre la survenue de perturbations du cycle menstruel et la manipulation de cytotoxiques par les infirmières (102).

En 1993, Saurel-Cubizolles et coll rapportent une association significative entre l'exposition aux anticancéreux durant le premier trimestre de grossesse et la survenue de grossesses extra-utérines (103). A contrario, en 1998, Bouyer et coll ne signalent aucune relation entre ces deux facteurs (104).

En 1997 et 2007, deux études démontrent une atteinte de la fertilité chez le personnel de santé féminin en contact avec des cytotoxiques. Ces observations sont réalisées par Valanis et coll chez des infirmières (105) et par Fransman et coll, chez du personnel soignant et pharmaceutique (106).

En 2007, une seule étude détecte une augmentation du nombre d'accouchements prématurés en cas d'exposition durant la grossesse (105). Dans les autres publications sur le sujet, aucun risque n'a été détecté (41,107,108).

A propos des enfants présentant un faible poids à la naissance, deux études imputent cet événement au contact des infirmières enceintes avec des anticancéreux (105,109), mais trois autres travaux réfutent cette conclusion (41,108,110).

Une augmentation significative du nombre d'avortements spontanés chez les infirmières ayant manipulé des cytotoxiques durant leur grossesse a été démontrée dans cinq études publiées entre 1985 et 2012 (109,111–114). Par ailleurs ces résultats sont confirmés par une méta-analyse effectuée en 2005 par Dranitsaris et coll évaluant quatorze études sur le sujet, publiées entre 1966 et 2004 (45). Dans le même sens, Valanis et coll relatent en 1999 une mortalité augmentée en cas d'exposition (113). Paradoxalement quatre études (41,105,115,116), et une méta-analyse réalisée en 2010 par Quansah et coll (117) ne retrouvent aucune relation significative entre fausses couches et contact avec les anticancéreux. Par ailleurs, trois études ne font pas non plus état d'un quelconque excès de mortalité (45,105,108).

Deux publications (41,105), ainsi que la méta-analyse de Dranitsaris et coll (45) ne rapportent aucune majoration du risque de survenue d'anomalies congénitales chez les infirmières enceintes, en contact avec des cytotoxiques. Inversement, certains travaux ont montré un lien avéré entre ces deux facteurs (108,109,116,118–120). Cependant, ces résultats positifs peuvent être discutés car les effets reprotoxiques sont doses dépendants. Pour les publications les plus anciennes, l'évaluation des effets reprotoxiques a été réalisée avant la mise en place des premières recommandations de manipulations dans le milieu des années 80. Ainsi les expositions considérées peuvent avoir été mal maîtrisées. Il n'empêche qu'elles documentent la possibilité d'un contact professionnel suffisant pouvant causer des effets indésirables majeurs chez les femmes enceintes (1).

Pour terminer, les effets sur la fonction reproductive masculine d'un contact prolongé avec des cytotoxiques n'ont pas fait l'objet d'études particulières. Cependant, le danger n'est pas nul, compte tenu des toxicités connues chez les patients traités par chimiothérapie (7).

II.4. Le cas particulier des anticorps monoclonaux

Si la toxicité professionnelle des anticancéreux conventionnels est aujourd'hui bien connue, il n'en est pas de même pour les nouveaux agents thérapeutiques, et notamment les anticorps monoclonaux. En effet, si les autres thérapies ciblées (inhibiteurs de tyrosine kinase, inhibiteurs du protéasome...) sont considérées comme dangereuses par le NIOSH, du fait de risques avérés en cas d'utilisation pendant la grossesse (18), ce n'est pas le cas des anticorps monoclonaux. Ils ne font partie d'aucune classification « toxique ». Seuls ceux conjugués à des agents anticancéreux (trastuzumab-emtansine, gemtuzumab ozogamycin ou brentuximab vedotin) sont inscrits sur la liste des substances dangereuses publiée par le NIOSH (18).

Ainsi, il existe peu de données disponibles sur le profil toxicologique à long terme des anticorps monoclonaux, ce qui rend difficile l'évaluation des risques professionnels liés à leur exposition.

Contrairement aux anticancéreux classiques, les anticorps n'entraînent pas de dommages directs ou indirects sur l'ADN (sauf pour les formes conjuguées). Il est donc légitime de penser que les risques cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques (CMR) vis-à-vis des professionnels de santé sont limités (121).

Aucun cas de toxicité aiguë (locale ou générale) n'a été rapporté dans la littérature chez les personnels manipulant les anticorps monoclonaux (122,123).

Etant donné leur statut de produits pharmaceutiques dérivés des biotechnologies, il n'existe aucune obligation pour les laboratoires pharmaceutiques d'évaluer le potentiel carcinogène et génotoxique des anticorps monoclonaux, ceci conformément aux recommandations de l'International Conference on Harmonisation (ICH) (124). Ainsi, peu d'informations sont disponibles. Seule une action mutagène a pu être retrouvée chez le brentuximab vedotoxin (123) et chez le gemtuzumab ozogamicin (125), due à l'action de leur fraction conjuguée cytotoxique.

A propos de la toxicité pour la reproduction, les études sont très limitées et quasi-exclusivement animales. Ainsi, chez le singe, un risque embryotoxique a été retrouvé pour le

panitumumab et des effets tératogènes et toxiques pour le fœtus ont été observés avec le cetuximab. Des résultats similaires ont été obtenus avec le bévacizumab et le gemtuzumab ozogamycin chez le lapin (122,126,127). Au sujet des effets sur la fertilité, il est à noter que, chez la femelle singe, le panitumumab entraînerait des aménorrhées et/ou troubles du cycle menstruel et le bévacizumab provoquerait des altérations de la fertilité (122,126,127). Enfin, des cas d'oligohydramnios et d'anhydramnios (peu ou pas de liquide amniotique autour du fœtus) sont survenus chez des femmes traitées par trastuzumab durant leur grossesse (122,126).

En revanche, tous les anticorps monoclonaux possèdent un potentiel immunogène avéré pouvant aboutir à des réactions allergiques ou d'hyperimmunisation chez le personnel les manipulant, avec notamment développement d'anticorps dirigés contre ces molécules. Cet effet est d'autant plus prononcé que la fraction murine de l'anticorps est importante. Ce phénomène n'entraîne aucune toxicité clinique immédiate. Cependant, il pourrait rendre inefficace voire dangereux un traitement thérapeutique futur pour le personnel et donc entraîner une perte de chance en cas de maladie ultérieure (127–129).

Aux vues de la littérature et des propriétés physico-chimiques des anticorps monoclonaux, le potentiel d'exposition des professionnels de santé apparaît limité, notamment en raison d'un faible risque d'absorption au niveau systémique (122,128). Le personnel de soins est susceptible d'entrer en contact avec ces substances par trois voies : cutanée, respiratoire et digestive.

La voie orale semble négligeable car les anticorps ingérés sont dénaturés par digestion enzymatique dans le tractus gastro-intestinal. Cependant, cela signifie que les anticorps conjugués (notamment à des cytotoxiques) pourraient libérer des agents de poids moléculaire plus faible pouvant agir directement au niveau digestif ou être absorbés au niveau systémique, ce qui serait plus inquiétant (128).

Le risque d'exposition par voie cutanée est lui aussi minime. Etant donné le caractère hydrophile et le haut poids moléculaires des anticorps monoclonaux (> 140 kDa), leur résorption potentielle à travers la peau est très faible. En effet, la perméation cutanée est d'autant plus importante que la molécule est petite et hydrophobe (122,123). Par ailleurs une étude a montré que la limite supérieure permettant une pénétration à travers la couche cornée était d'environ 500 Daltons (130). Cependant, des irritations cutanées ou des dermatites (relativement fréquentes chez le personnel de santé) pourraient favoriser leur absorption (128).

Enfin, la biodisponibilité des substances de haut poids moléculaire (> 100 kDa) par voie inhalée est basse et estimée au maximum à 5%. Par conséquent le taux d'absorption des anticorps monoclonaux devrait être encore plus faible (131). Pour l'instant, aucun n'est utilisé par voie respiratoire. Cependant, des études sont actuellement en cours pour une administration par aérosol, notamment avec le cétuximab, qui pourrait être utilisé par voie inhalée dans le traitement des cancers broncho-pulmonaires. Cette voie ne doit donc pas être négligée, car le risque d'exposition pour les professionnels serait alors majoré (132,133) Dans le cadre actuel, seul un risque de formation d'aérosols lors de la reconstitution de lyophilisats existe (127), mais il ne s'agit en aucun cas d'aérosols générés par des systèmes de nébulisation. Le risque apparait donc relativement limité (122).

III. Risque cytotoxique : réglementation et recommandations

III.1. Définition du risque cytotoxique

Selon l'article R4412-4 du Code du Travail, le danger est défini comme « *la propriété intrinsèque d'un agent chimique susceptible d'avoir un effet nuisible* » (134). Le risque est, quant à lui, « *la probabilité que le potentiel de nuisance soit atteint dans les conditions d'utilisation et/ou d'exposition* » (134).

Ainsi le risque cytotoxique représente bien les conséquences néfastes pouvant survenir chez les professionnels de santé en contact avec des substances telles que les anticancéreux, ceci au cours de leur préparation, de leur administration ou encore de leur élimination.

III.2. Réglementation

La prévention du risque chimique, et notamment du risque cytotoxique, est encadrée par le Code du Travail, mais également par d'autres dispositions réglementaires relatives à la gestion et à la manipulation des anticancéreux, participant ainsi à la sécurité des professionnels de santé exposés à ces molécules.

III.2.1. Code du Travail

III.2.1.1. Prévention des risques liés à l'exposition aux agents chimiques

Le Code du Travail prend en compte le risque chimique dans son intégralité, depuis la fabrication des produits chimiques jusqu'à leur utilisation professionnelle, mais il ne fait pas directement référence au risque cytotoxique. Les règles concernant l'évaluation et la prévention du risque lié à ces substances dépendent de la nature de l'agent considéré : agent chimique dangereux ou agent chimique dangereux CMR tels que défini dans le Code du Travail (135). La distinction repose sur le règlement n°1272/2008 ou Classification, Labelling, Packaging (CLP) du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (136).

Selon l'article R. 4412-3 du Code du Travail, modifié par le décret n°2015-612 du 3 juin 2015 : sont classés agents chimiques dangereux (ACD), et soumis aux règles générales de prévention du risque chimique (articles R. 4412-1 à 58 du Code du Travail) :

- « *Tout agent chimique mentionné à l'article R.4411-6* », c'est-à-dire « *les substances et mélanges qui répondent aux critères de classification relatifs aux dangers physiques, aux dangers pour la santé ou aux dangers pour l'environnement définis à l'annexe I du règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008* » (137).
- « *Tout agent chimique qui, bien que ne satisfaisant pas aux critères de classement, en l'état ou au sein d'un mélange, peut présenter un risque pour la santé et la sécurité des travailleurs en raison de ses propriétés physico-chimiques, chimiques ou toxicologiques et des modalités de sa présence sur le lieu de travail ou de son utilisation, y compris tout agent chimique pour lequel des décrets prévoient une valeur limite d'exposition professionnelle* » (137).

Selon l'article R. 4412-60 du Code du Travail, modifié par le décret n°2015-612 du 03 juin 2015 : sont classés comme agents chimiques dangereux CMR, et soumis aux règles particulières des agents CMR (articles R. 4412-59 à 93 du Code du Travail) :

- « *Toute substance ou mélange qui répond aux critères de classification dans la catégorie IA ou IB des substances ou mélanges cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction définis à l'annexe I du règlement CLP n°1272/2008* » (138).
- « *Toute substance, tout mélange ou tout procédé défini comme tel par arrêté conjoint des ministres chargés du travail et de l'agriculture* » (138).

Il faut savoir qu'au sein de l'Union Européenne (UE), les produits chimiques étaient jusqu'à présent réglementés par les directives 67/548/CEE du 27 juin 1967 (139) et 1999/45/CE du 31 mai 1999 (140) respectivement relatives à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des préparations dangereuses. Depuis le 1^{er} juin 2015, ces deux directives sont définitivement abrogées et remplacées par le règlement CLP. Cependant, certains secteurs sont exemptés de ces dispositions car ils dépendent d'autres législations spécifiques : cela concerne notamment les médicaments à usage humain et vétérinaire, qui sont sous l'égide du Code de la Santé Publique. Cette approche implique donc l'exclusion des anticancéreux du champ d'application du règlement CLP (141).

Par conséquent, au sens du Code du Travail, les anticancéreux ne peuvent être catégorisés que comme des agents chimiques dangereux car « *ne satisfaisant pas aux critères de classement* », mais pouvant « *présenter un risque pour la santé et la sécurité des*

travailleurs » (137). Ils ne peuvent être classés agents chimiques CMR, même s'ils ont été reconnus cancérigènes humains par des organismes tels que l'IARC (19), le NIOSH (18) ou listés comme tels dans le treizième rapport scientifique du NTP (20), car ce ne sont pas des classifications réglementaires.

La prise en considération des anticancéreux par le Code du Travail en tant qu'ACD implique certaines obligations réglementaires pour l'employeur (articles R. 4412-1 à 58) (142) :

- Evaluation des risques pour la santé et la sécurité des professionnels pour toute activité susceptible d'entraîner un risque d'exposition à un ACD (avec transmission des résultats aux membres du comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail (CHSCT) et archivage des résultats).
- Les résultats de l'évaluation des risques sont consignés dans le document unique d'évaluation des risques prévu à l'article R. 4121-1.
- Mise en place de mesures de prévention visant à supprimer ou à réduire au minimum le risque d'exposition aux ACD (équipements de protection individuelle et collective, matériel approprié, méthodes de travail...).
- Vérification des installations et des appareils de protection collective.
- Contrôle de l'exposition (via les valeurs limites d'exposition, si elles existent).
- Mise en place des mesures à prendre en cas d'accident ou d'incident d'exposition.
- Information et formation des travailleurs (sur les risques liés aux ACD, les mesures d'hygiène et de protection...).
- Surveillance médicale appropriée (examen médical à l'embauche, fiche d'aptitude, examen médical périodique, conservation du dossier médical 50 ans après fin de l'exposition, fiche de prévention des expositions à certains facteurs de risques professionnels...).

III.2.1.2. Protection des femmes enceintes ou allaitantes

En février 2001, le décret n°2001-97 a établi certaines règles particulières de prévention des risques liés à l'exposition aux substances CMR et modifié le Code du Travail en créant notamment l'article R-231-56-12 stipulant que « *les femmes enceintes et les femmes*

allaitantes ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant à des agents avérés toxiques pour la reproduction » (143). Celui-ci a été abrogé par le décret 2008-244 du 7 mars 2008. Ce dernier est à l'origine de l'article D4152-10 du Code du Travail (modifié par le décret 2015-613 du 03 juin 2015) qui stipule qu' « *il est interdit d'affecter ou de maintenir les femmes enceintes et les femmes allaitantes à des postes de travail les exposant aux agents chimiques suivants : agents chimiques qui satisfont aux critères de classification pour la toxicité pour la reproduction de catégorie 1A, 1B, ou catégorie supplémentaire des effets sur ou via l'allaitement définis à l'annexe I du règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008* » (144).

Comme précisé plus haut, les anticancéreux n'entrent pas dans le champ d'application du règlement CLP et ne sont donc pas concernés par l'article ci-dessus. De ce fait, aucun texte réglementaire n'interdit formellement l'exposition des femmes enceintes ou allaitantes aux cytotoxiques. Cependant au vu des connaissances scientifiques sur les risques liés aux anticancéreux et en prenant en compte le principe de précaution, l'exposition des femmes enceintes ou allaitantes aux cytotoxiques est vivement déconseillée (7). Ainsi la référence à l'article D. 4152-10, même si elle n'a pas de valeur légale en soi, peut tout de même permettre d'appuyer la démarche visant à exclure systématiquement cette population des postes à risques.

III.2.1.3. Protection des jeunes travailleurs

Selon l'article D. 4153-17 du Code du Travail, crée par le décret 2008/244 du 7 mars 2008 (modifié par le décret n°2015-613 du 03 juin 2015) : « *Il est interdit d'affecter les jeunes à des travaux impliquant la préparation, l'emploi, la manipulation ou l'exposition à des agents chimiques dangereux définis aux articles R. 4412-3 et R. 4412-60* » (145). L'article R. 4412-3 sur les ACD ne satisfaisant pas aux critères de classification CLP, les anticancéreux peuvent être pris en compte et il est donc interdit d'exposer des jeunes entre 15 et 18 ans à des travaux exposant aux anticancéreux.

III.2.2. Directives européennes

Au niveau européen, cinq directives concernent la prévention des risques liés à l'exposition à des substances dangereuses :

- la directive 92/58/CEE sur les prescriptions minimales pour la signalisation de sécurité et/ou de santé au travail (146).
- la directive 92/85/CEE au sujet de la sécurité et de la santé des travailleuses enceintes, accouchées ou allaitantes (147).
- la directive 94/33/CE relative à la protection des jeunes au travail (148).
- la directive 98/24/CE sur la protection de la santé et de la sécurité des travailleurs contre les risques liés à des agents chimiques sur le lieu de travail (149).
- La directive 2004/37/CE à propos de la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes et mutagènes sur le lieu de travail (150).

Le 26 février 2014, la directive 2014/27/UE a modifié ces cinq directives existantes afin de les aligner sur le règlement CLP (151). Par voie de conséquence, ces textes ne sont pas applicables aux médicaments, donc aux anticancéreux, et aucune référence ne peut être faite à la réglementation européenne pour encadrer la prévention du risque cytotoxique.

III.2.3 Textes réglementaires encadrant la manipulation des anticancéreux

Plusieurs textes réglementaires encadrent l'utilisation des anticancéreux, qu'il s'agisse de l'organisation des soins en cancérologie ou de la préparation, de l'administration et de l'élimination des chimiothérapies. Ils permettent de définir les compétences nécessaires à acquérir, ainsi que les pratiques et les méthodes à appliquer, ceci afin de minimiser les risques d'exposition pour les travailleurs lors des activités au contact des cytotoxiques.

III.2.3.1. Circulaires DH/DPM 678 du 3 mars 1987 et n°019 du 19 juillet 1997

Ces deux circulaires sont relatives à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier. Elles notifient que *« la manipulation des produits toxiques, et notamment des médicaments anticancéreux dans les services hospitaliers, n'est pas toujours exécutée dans des conditions offrant le maximum de sécurité pour le personnel »* (152,153).

Elles recommandent (152,153) :

- la prise de précautions minimales pour la préparation et l'administration des anticancéreux,
- la présence de locaux spécifiques et dédiés à la manipulation des cytotoxiques,
- l'usage de matériel approprié et d'équipements de protection adéquats,

- la mise en place de procédures définissant les méthodes de manipulation,
- l'élimination des déchets et matériels contaminés selon un circuit spécifique.

III.2.3.2. Décret n°89-723 du 6 octobre 1989 et Circulaire DGS/OB n° 381 du 2 mars 1990

Le décret n°89-723 du 6 octobre 1989 modifiant le Décret 84689 du 17 juillet 1984 modifié relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier reconnaît aux infirmiers la possibilité d'administrer des anticancéreux via des cathéters profonds ou des montages d'accès vasculaires implantables, à l'exception de la première injection (154).

La circulaire DGS/OB n° 381 du 2 mars 1990 relative à la formation continue des infirmiers participant aux chimiothérapies anticancéreuses conditionne cette nouvelle compétence à l'obligation d'avoir suivi une formation spécifique (155). Celle-ci est essentiellement destinée aux infirmiers libéraux amenés à prendre en charge des patients cancéreux à domicile. Elle est obligatoire pour les infirmiers ayant obtenu leur diplôme avant 1992. Après cette date, elle est incluse dans leur formation initiale.

III.2.3.3. Circulaire DG/DH/AFS n° 98-213 du 24 mars 1998

Cette circulaire est relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés. Elle définit les sites de référence et les sites orientés en cancérologie. Elle insiste sur le fait que ces sites doivent posséder un plateau technique avec « *une pharmacie assurant la fourniture et la préparation centralisée des médicaments anticancéreux* » (156). Ceci confirme la nécessité d'une centralisation des préparations pour une meilleure qualité des chimiothérapies et pour la protection du personnel.

III.2.3.4. Arrêté du 20 décembre 2004

Cet arrêté fixe les conditions d'utilisation des anticancéreux injectables inscrits sur la liste prévue à l'article L. 5126-4 du Code de la Santé Publique. Il stipule d'une part que : « *Les médicaments anticancéreux administrés à domicile sont reconstitués et/ou préparés dans la pharmacie à usage intérieur dans l'établissement du praticien prescripteur selon les dispositions de l'arrêté du 22 juin 2001 et en conformité avec les bonnes pratiques prévues à*

l'article L. 5121-5 » (157). Il rappelle d'autre part que : « Préalablement à l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse à domicile, les infirmiers doivent avoir suivi une formation spécifique prévue dans la circulaire DGS/OB n° 381 du 2 mars 1990 ou dans le cadre de leur formation initiale » (157).

III.2.3.5. Circulaire DHOS/SDO n° 2005-101 du 22 février 2005

Elle concerne l'organisation des soins en cancérologie et rappelle que : « *la préparation et la reconstitution des cytotoxiques doivent être réalisées dans une unité spécifique avec isolateur ou hotte à flux laminaire sous la responsabilité du pharmacien » (158).*

III.2.3.6. Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage

Ce décret est relatif au contrat de bon usage (CBU) des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L.162-22-7 du Code de la Sécurité Sociale. Le CBU est conclu entre les établissements de santé et le directeur de l'Agence Régionale de Santé (ARS). Il vise à améliorer et à sécuriser le circuit du médicament et des dispositifs médicaux. Pour ce faire, des objectifs qualitatifs et quantitatifs sont définis, avec des engagements à tenir. Le respect de ces engagements conduit au remboursement à 100% des produits dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A). Dans le cas contraire, des sanctions financières peuvent être appliquées. La centralisation des préparations de chimiothérapies au sein des pharmacies à usage intérieur (PUI) sous responsabilité pharmaceutique fait partie des engagements du CBU souscrits par les établissements concernés (159). Cela renforce encore l'obligation de respecter cette modalité de préparation.

III.2.3.7. Articles R. 6123-88 et L. 1415-2 du Code de la Santé Publique

L'article R. 6123-88 du Code de la Santé Publique définit que l'autorisation nécessaire pour exercer l'activité de soins du cancer, et notamment la chimiothérapie ou autres traitements médicaux spécifiques, ne peut être accordée par l'ARS au demandeur qu'en cas de respect de certaines prérogatives. Parmi ces dernières, l'établissement doit satisfaire : « *aux critères d'agrément définis par l'Institut national du cancer (INCa) en application du 2° de l'article L. 1415-2 en matière de qualité de la prise en charge des affections cancéreuses »*

(160). Parmi les critères d'agrément pour la pratique de la chimiothérapie est stipulé que : « Dans l'attente de la mise en place d'une unité centralisée, la préparation des anticancéreux est réalisée sous la responsabilité d'un pharmacien, dans des locaux dédiés, sous isolateur ou sous une hotte à flux d'air laminaire vertical avec évacuation vers l'extérieur » (161).

De plus, conformément à ses missions mentionnées à l'article L. 1415-2 du Code de la Santé Publique (162), l'INCa a défini des recommandations applicables aux conventions passées entre les établissements autorisés en cancérologie et les établissements dits « associés ». Ces derniers sont des établissements non titulaires d'une autorisation en cancérologie, mais participant à la prise en charge des patients en administrant des traitements de chimiothérapie primo-prescrits ou en réalisant le suivi de tels traitements. Parmi ces recommandations, on retrouve que : « Les médicaments administrés dans l'établissement associé sont préparés sous la responsabilité d'un pharmacien, dans une unité centralisée de préparation des chimiothérapies d'une pharmacie à usage intérieur dépendant ou non de l'établissement associé » (163). Ainsi la centralisation des chimiothérapies et sa responsabilité pharmaceutique sont encore appuyées par ces textes réglementaires.

III.2.3.8. Circulaire DHOS/E4/DGS/SD.7B/DPPR n°2006-58 du 13 février 2006

Cette circulaire est relative à l'élimination des déchets générés par les traitements anticancéreux. Elle définit les différents types de déchets et leur filière de traitement (164) :

- les médicaments anticancéreux concentrés (médicaments avant préparation, restes de médicaments ou périmés) et les filtres du système de ventilation des hottes à flux laminaire vertical et des isolateurs doivent être éliminés par une filière spécifique aux déchets dangereux garantissant l'incinération à 1200°C.
- les déchets souillés de médicaments anticancéreux (dispositifs médicaux et matériels utilisés pour l'administration ou la préparation : poches, tubulures, compresses, gants...), et non les restes de médicaments anticancéreux, sont conditionnés et collectés en mélange avec les déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI). Ils sont ensuite éliminés par la filière des DASRI du producteur de déchets, à condition que celle-ci aboutisse à une incinération à 850°C.

- les déchets assimilables aux ordures ménagères : (emballages et instruments non souillés, équipements de protection individuelle (charlottes, surblouses, masques...) non souillés) sont éliminés par la filière classique.

III.2.3.9. Article L. 5121-5 du Code de la Santé Publique

Cet article stipule que la préparation des médicaments, donc des chimiothérapies, doit être réalisée « *en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* » (165). Ceci fait référence aux Bonnes Pratiques de Préparation, présentées ci-après.

III.2.3.10. Bonnes Pratiques de Préparation de 2007

Les Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) de 2007 s'appliquent à l'ensemble des préparations (magistrales, officinales et hospitalières), réalisées dans les établissements autorisés disposant d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) ou dans les pharmacies d'officine. Il s'agit d'un texte de référence opposable, destiné aux pharmaciens (166).

La préparation des chimiothérapies est concernée par le chapitre 6 : « Préparations de médicaments stériles » et le chapitre 7 : « Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement ». Le chapitre 7, directement en lien avec le risque cytotoxique, contient onze sous-parties évoquant successivement : le personnel, les locaux, le matériel, la préparation, le conditionnement, l'étiquetage, le contrôle, le transport, les rejets et déchets, la gestion des anomalies et des réclamations et enfin les documents relatifs à certaines procédures spécifiques. Ce chapitre présente de nombreuses recommandations visant à protéger le personnel du risque cytotoxique. Parmi elles (166) :

- Une formation initiale et continue spécifique est donnée au personnel sur la nature des produits manipulés, les risques encourus et les moyens de protection.
- L'habillement, les équipements de protection et le matériel sont adaptés au risque.
- Une surveillance médicale adaptée et régulière est nécessaire.
- Les locaux sont dédiés à cette activité et identifiés par une signalisation appropriée.
- Le renouvellement de l'air est suffisant pour éviter toute contamination du local de préparation et éviter l'accumulation de produits toxiques.

- Les méthodes de préparation les moins à risque sont à favoriser et un système de protection adapté est utilisé : poste de sécurité microbiologique ou isolateur.
- Les postes de sécurité microbiologique sont de type vertical avec évacuation extérieure sans remise en circulation dans le réseau d'air ambiant.
- Les méthodes de préparation sont maîtrisées et validées pour limiter la contamination des locaux de préparation.
- Les préparations sont présentées si possible prêtes à l'emploi, c'est-à-dire avec le perfuseur ou le dispositif de connexion purgé avec le solvant de dilution, pour que le personnel infirmier puisse effectuer l'administration sans risque.
- Les préparations sont transportées dans des conditions ne présentant aucun risque pour le personnel ou l'environnement.

III.2.4. Lignes directrices et recommandations

III.2.4.1. Recommandations pour les anticancéreux « conventionnels ».

Depuis le milieu des années 80 et la prise de conscience des risques engendrés par les anticancéreux pour le personnel exposé, de nombreuses lignes directrices et guides de recommandations sur la manipulation des cytotoxiques ont été publiés.

Ainsi, en France, on peut citer :

- « *Anticancéreux : utilisation pratique 7^{ème} édition* » du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament en 2013 (7).
- Les « *Recommandations pour la manipulation des excréta et des vomissures des patients recevant une chimiothérapie anticancéreuse, en établissement de soins (167) ou à domicile (168)* » de l'Observatoire du Médicament, des Dispositifs Médicaments et de l'Innovation Thérapeutique (OMEDIT) de Haute Normandie en 2011.
- Les « *Recommandations pour la manipulation des médicaments cytotoxiques dans les établissements de santé* » par le Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN) du Sud-Ouest en 2002 (169).

D'autres recommandations, publiées par des associations professionnelles dans de nombreux pays, sont également disponibles. Parmi les plus récentes et reconnues :

- « *NIOSH Alert : Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings* » par le NIOSH en 2004 (4).
- « *ASHP Guidelines on handling Hazardous Drugs* » de l'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) en 2006 (170).
- « *ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics* » de l'International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP) en 2007 (171).
- « *Guide de prévention : Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux* » de l'Association paritaire pour la Santé et la Sécurité du Travail du Secteur Affaires Sociales (ASSTSAS) en 2007 (172).
- « *Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service* » publié par la German Society of Oncology Pharmacy pour l'European Society of Oncology Pharmacy (ESOP) en 2009 (173).

III.2.4.2. Recommandations pour les anticorps monoclonaux

Les recommandations spécifiques à la manipulation des anticorps sont peu nombreuses et peu diffusées. Ainsi, dans une enquête suisse réalisée en 2005, moins de 50 % des établissements interrogés déclarent avoir connaissance de directives nationales sur la manipulation des anticorps (174). De même, une enquête australienne de 2014 révèle que moins de 50 % des professionnels de santé interrogés reconnaissent avoir accès à des recommandations institutionnelles sur l'utilisation de ces substances (175).

En 2014, une revue systématique de la littérature a récapitulé les principales recommandations publiées depuis une dizaine d'années sur la manipulation des anticorps monoclonaux (123). Malheureusement, ces lignes directrices sont parfois contradictoires (175). En effet, il existe un éventail d'approches méthodologiques visant à classer les anticorps monoclonaux en différentes catégories de risque afin de définir les mesures de protection minimales pour leur manipulation et les lieux pour leur préparation. Parmi les critères retenus : la forme galénique (174), le potentiel allergique selon la fraction murine (129), le risque d'internalisation des molécules (176), les toxicités démontrées (121,129,174,176) ou le degré de difficulté pour la reconstitution de la formulation (121). Selon les cas, les protections pour le personnel différent et une reconstitution en services de soins ou à la pharmacie est alors privilégiée. Toutefois, la centralisation pharmaceutique de la

préparation des anticorps monoclonaux semble devenir prépondérante, en France du moins, pour des raisons à la fois sécuritaire (enceinte stérile, protection du personnel) et économique (gestion des reliquats, préparations anticipées...) (177).

Une étude française de 2008 révèle d'une part que, sur cent dix-huit PUI interrogées (ayant déjà centralisée la reconstitution des anticancéreux conventionnels), 92% centralisent la préparation des anticorps monoclonaux (122). D'autre part, dans 91% des cas, les anticorps sont reconstitués concomitamment aux cytotoxiques classiques (122).

En France, certaines inspections régionales suggèrent la dissociation des circuits de préparations des anticorps et des cytotoxiques afin d'éviter tout risque de contamination croisée. Cependant, cela reste compliqué à mettre en œuvre pour la plupart des établissements du fait d'une insuffisance de moyens humains et matériels (122). De plus, certains groupes d'experts, dont la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO), ont conclu qu'une préparation de différents médicaments dans le même équipement d'une unité centralisée est possible. Cela se fait sans risque significatif de contamination croisée susceptible d'entraîner l'administration au patient de traces d'un médicament qui ne lui est pas destiné, à condition de respecter les BPP et les processus de décontamination entre préparations (177–179).

III.2.4.3. Recommandations pour les anticancéreux oraux

Si des lignes directrices concernant la manipulation sécurisée des anticancéreux oraux sont présentes dans la plupart des recommandations internationales citées ci-dessus (ASHP, ASSTSAS, ESOP, ISOPP), il en existe d'autres, spécifiquement dédiées aux chimiothérapies *per os*. Sont listées ci-dessous les principales recommandations retrouvées dans la littérature :

- « *SHPA Standards of Practice for the Provision of Oral Chemotherapy for the Treatment of Cancer* », par la Society of Hospital Pharmacists of Australia (SHPA), en 2007 (180).
- « *Safe handling of Oral Chemotherapeutic Agents in Clinical Practice* », publié par un panel international de pharmaciens d'Amérique du Nord et d'Europe, en 2011 (181).
- « *Chemotherapy Administration Safety Standards Including Standards for the Safe Administration and Management of Oral Chemotherapy* » publié par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et l'Oncology Nursing Society (ONS), en 2013 (182).

IV. Sources d'exposition et surveillance de la contamination par les anticancéreux

IV.1. Sources d'exposition potentielle aux anticancéreux

IV.1.1. Les flacons injectables d'anticancéreux

La contamination externe des flacons injectables d'anticancéreux, qu'elle soit visible ou invisible, n'est plus à démontrer. Ainsi, en 2001, Monfort et coll déclarent deux cas de contamination chimique visible des conditionnements primaires : tout d'abord, la présence d'un dépôt de poudre blanc sur des flacons de 5-fluorouracile, à la base de la bague de sertissage. Par ailleurs, ils remarquent des traces bleues sur les compresses imbibées d'alcool ayant servi à la décontamination de flacons de Novantrone® (183). En 2006, Iglesias aboutit aux mêmes conclusions au sujet de flacons de méthotrexate, avec la présence de traces jaunes sur des lingettes blanches ayant servi au nettoyage des flacons (184).

La plupart des autres études effectuent des dosages spécifiques réalisés après immersion et agitation des flacons dans un liquide défini (185) ou obtention d'échantillons suite à un essuyage des flacons selon une méthode validée (186–193). Les conditionnements primaires de nombreuses molécules ont été évalués de cette manière : cyclophosphamide (185–190,192,194,195), ifosfamide (185,187–189,195), étoposide (185,189), irinotécan (189), cytarabine (189), 5-fluorouracile (185,187,195,196), doxorubicine (185,189), épiburicine (189), docétaxel (185), méthotrexate (187–189,197) ou encore carboplatine (188,191) et cisplatine (188,191,193,197). Les niveaux de contamination détectés au cours de ces travaux allaient de quelques nanogrammes, pour atteindre le microgramme voire le milligramme. Ainsi en 2003, pour 50 flacons testés, Favier et coll estiment la contamination moyenne par flacon à 2,4 µg pour le 5-fluorouracile de la marque Teva® (185). En 1992, Sessink et coll déterminent, parmi 15 flacons testés, la contamination d'un flacon de méthotrexate à 15 µg (187). En 2014, Fleury-Souverain et coll observent une contamination atteignant 1897 ng pour un flacon d'étoposide phosphate parmi les sept évalués (189). Enfin en 2014, Power et al étudient la contamination externe de 110 flacons de 5-fluorouracile et trouvent un taux résiduel en surface pour l'un d'entre eux à 4 mg (197).

En 2014, Fleury-Souverain et coll ont évalué la présence d'une contamination au niveau du septum du flacon, sous l'opercule visant à protéger l'ouverture. Celle-ci s'est

avérée positive (189). En effet, malgré les améliorations dans les processus industriels de nettoyage, atteindre le septum protégé est quasiment impossible (198).

Des mesures de contamination des conditionnements secondaires des cytotoxiques ont été réalisées par deux équipes. Ainsi, en 2003, Favier et coll déterminent la présence d'une contamination sur l'emballage extérieur de 25 flacons de 5-fluorouracile (185). En 2005, Hedmer et coll détectent une contamination simultanée de l'extérieur et de l'intérieur du conditionnement secondaire en carton des flacons de cyclophosphamide, ainsi que de la notice (192).

Au final, la contamination externe des flacons d'anticancéreux n'est pas prédictible. Elle dépend de plusieurs facteurs à savoir : la molécule, la forme galénique (poudre ou liquide), la quantité à l'intérieur du flacon, le lot de médicament, le laboratoire ainsi que du processus de fabrication et de nettoyage (189,198). A partir de ces flacons, la contamination peut se propager partout (plans de travail, gants, matériels, préparations finales...) si des mesures efficaces de protection et de décontamination ne sont pas prises (199).

IV.1.2. Les anticancéreux oraux

Si les études de contamination externe des flacons de cytotoxiques injectables sont plus que développées, il n'en est pas de même pour les anticancéreux oraux. Actuellement, seules deux études ont été recensées sur le sujet. En 2005, Hedmer et coll détectent une contamination intérieure et extérieure de boîtes renfermant des blisters de comprimés de cyclophosphamide (192). De plus, la surface des blisters est elle aussi contaminée. Si les quantités relevées sont faibles (proches du nanogramme), elles n'en sont pas moins présentes. En 2015, Hanada et coll démontrent quant à eux la contamination interne et externe de blisters contenant des comprimés de cyclophosphamide, avec des valeurs nettement plus élevées (dizaines à centaines de nanogrammes) (200).

Les anticancéreux oraux peuvent aussi être sources de contamination s'ils viennent à être coupés ou écrasés (par exemple pour des enfants ou pour des patients avec des troubles de la déglutition). Ainsi, le NIOSH (4) et l'ASHP (170) affirment tous les deux que l'écrasement de comprimés ou encore l'ouverture de gélules ou de capsules de cytotoxiques font partie des pratiques à risque pouvant aboutir à une exposition par inhalation ou ingestion de poussières. D'autres méthodes plus sûres doivent donc être mises au point afin de faciliter

la prise des anticancéreux oraux chez les personnes ne pouvant pas avaler les médicaments *per os* tels qu'ils sont commercialisés (201).

Les formes orales et leur conditionnement sont donc des sources potentielles de contamination, d'autant plus préoccupantes qu'elles concernent d'une part les professionnels de santé et d'autre part les patients et leur entourage.

IV.1.3. Procédés de préparation et d'administration

Le procédé de préparation des chimiothérapies est une des sources principales de contamination par les anticancéreux. Ainsi, le prélèvement, le transfert ou encore l'injection d'une solution d'anticancéreux vers la poche de perfusion sont des étapes à risque (202,203). Par ailleurs, la reconstitution de flacons de poudre sèche, l'ajustement de volumes, le retrait d'une aiguille d'un flacon en surpression ou encore de la poche où a été injecté le produit, peuvent aussi contribuer à la propagation de la contamination (202). Toutes ces pratiques sont à risque de dispersion d'anticancéreux sous formes de gouttelettes, de particules ou encore d'aérosols.

Du côté du personnel infirmier, les étapes de branchement, d'administration, de dépose des chimiothérapies ou encore d'injection d'anticancéreux par un site d'injection approprié ou par voie sous-cutanée, sont également des sources possibles de contamination (202,204,205) .

Par ailleurs, tout accident d'exposition survenant au cours de la préparation (bris de flacons,) ou de l'administration (rupture d'une poche, déversement accidentel...) est également à l'origine d'expositions potentielles.

IV.1.4. Le produit fini

La contamination générée au cours de la préparation des chimiothérapies se transfère facilement aux gants des manipulateurs, mais également aux produits finaux. Ainsi, en 1992, Sessink et coll démontrent la contamination de l'emballage extérieur de plusieurs préparations finales de chimiothérapies (cassettes de 5-Fluorouracile, poches de perfusion de 5-Fluorouracile, d'ifosfamide ou de cyclophosphamide) (187). Parallèlement, en 2005, Crauste-Manciet et coll prouvent la contamination de la surface de poches de perfusion remplies de cyclophosphamide ou de 5-Fluorouracile par les molécules correspondantes (206). De même,

en 2001, Favier et coll retrouvent des traces de 5-Fluorouracile sur la surface des préparations réalisées avec cet anticancéreux (poches, cassettes, seringues) (207).

La surface des emballages et/ou des préparations finales étant contaminée, cela peut contribuer à la propagation de la contamination dans les différents départements de l'hôpital où sont manipulées des chimiothérapies.

IV.1.5. Les déchets d'anticancéreux

Les déchets issus de la préparation et/ou de l'administration des anticancéreux sont potentiellement à risque, puisqu'ils sont souillés par des cytotoxiques. Par ailleurs, les containers renfermant ces déchets peuvent aussi être contaminés. Les risques d'exposition, principalement par voie cutanée, sont donc à prendre en considération.

IV.1.6. Le patient et ses excreta

Les *excreta* des patients traités par chimiothérapie sont des sources de contamination par les cytotoxiques à ne pas négliger. En effet, la plupart des anticancéreux se retrouvent sous forme inchangée ou sous forme de métabolites actifs dans les urines (208–210), les selles, la salive, ou encore la sueur des malades traités, pendant au moins les 48 premières heures suivant la chimiothérapie (7). De plus, en cas de prise par voie orale, les médicaments peuvent se retrouver dans les vomissures faisant suite à leur prise. Enfin, les risques d'exposition sont majorés en cas d'administration par voie intra-vésicale (7). De ce fait, les *excreta* et tout ce qui est susceptible d'entrer en contact avec (literie, vêtements, toilettes...) sont potentiellement contaminés par les anticancéreux et à risque pour les professionnels de santé (infirmiers, aides-soignants...). Par ailleurs, les mêmes problématiques se posent au domicile du patient (sortie d'hospitalisation ou chimiothérapie à domicile).

Une première publication, réalisée par Kromhout et coll en 2000, retrouve la présence de cyclophosphamide au niveau de la zone de nettoyage des bassins à urine, de la peau des patients traités, des semelles de chaussures des patients et des infirmières, à l'intérieur de la chambre d'hôpital et au niveau des toilettes de la chambre (204).

Une autre étude, menée en 2004 par Fransman et coll, met en évidence l'exposition du personnel de soins (infirmier et aide-soignant) au cyclophosphamide, lors de la réalisation de certaines tâches au contact des *excreta* ou de surfaces et/ou matériels contaminés par ces derniers. Ainsi, une exposition cutanée est retrouvée pour : le lavage des bassins à urine, la

toilette quotidienne des patients (eau de lavage et serviettes contaminées), le changement des draps et des oreillers ou encore le nettoyage des toilettes (208). Par ailleurs, il est évoqué que les particules textiles des draps ou des oreillers contaminés par le cyclophosphamide via les *excreta*, pourraient éventuellement être dispersées dans l'air et entraîner une contamination du personnel par inhalation, mais ceci reste à confirmer (208).

IV.2. Surveillance de la contamination par les anticancéreux

L'utilisation des anticancéreux conduit inévitablement à une contamination qui se propage à large échelle. En effet, celle-ci concerne les professionnels de santé, l'environnement de travail, les milieux hydriques ou encore le domicile et l'entourage des patients. Toutes ces contaminations ont fait l'objet de nombreuses études qui sont développées ci-après.

IV.2.1. Suivi biologique de l'exposition ou biométrie

Plusieurs techniques existent pour surveiller l'exposition du personnel aux médicaments anticancéreux.

On retrouve tout d'abord des méthodes indirectes, parmi lesquelles les tests de génotoxicité, déjà présentés dans le paragraphe II.3.2.2 (mutagénicité des urines, aberrations chromosomiques, test HPRT, test des comètes, échanges de matériels entre chromatides sœurs ou numération des micronoyaux). Il s'agit là de tests non spécifiques, pouvant être affectés par de nombreux facteurs environnementaux, comme le tabagisme (171).

Sont ensuite observées des méthodes directes, parmi lesquelles le dosage des thioéthers. Là encore, la technique est non spécifique et influencée par l'environnement.

La recherche de cytotoxiques et/ou de métabolites dans les liquides biologiques (sang ou urines) est la méthode la plus appropriée : elle est très spécifique, et très sensible selon la molécule et la procédure analytique utilisée (171). De plus, elle fournit une appréciation globale du niveau d'exposition, car l'ensemble des voies d'absorption du produit est pris en compte (22).

Des échantillons d'urines (ou de sang) sont récoltés chez le personnel de santé monitoré. Ils sont ensuite concentrés ou extraits par des méthodes analytiques appropriées. Les principales techniques analytiques utilisées sont la chromatographie liquide à haute performance avec détection par ultraviolet, la chromatographie gazeuse couplée à la

spectrométrie de masse ou encore la chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse (171).

Les principaux médicaments recherchés sont le cyclophosphamide, l'ifosfamide, les sels de platine, le 5-fluorouracile et le méthotrexate (171).

De très nombreuses études existent dans la littérature (22,211). Elles sont essentiellement réalisées chez du personnel pharmaceutique ou infirmier. Peu de données sont disponibles pour les aides-soignants ou les agents de services hospitaliers (86). Pourtant, en 2010, une étude a démontré une contamination des aides-soignants d'un service d'oncologie, deux fois supérieure à celle des infirmières du même service (212).

Par ailleurs, dans les publications existantes, les résultats obtenus sont très variables, que cela concerne le taux urinaire (ou sanguin) d'anticancéreux mesuré ou la proportion de personnel contaminé. Ainsi, il est possible de ne détecter aucune contamination, comme des concentrations urinaires allant jusqu'à 10 µg/L pour le cyclophosphamide ou 1 mg/L pour l' α -fluoro- β -alanine, principal métabolite du 5-fluorouracile. Enfin, selon les études, de 0 à 80 % des travailleurs présentent des échantillons positifs (86).

Pour le moment, ces tests sont utilisés exclusivement dans un contexte expérimental, car, aucune valeur limite de référence n'étant disponible, il n'est pas possible de s'en servir en routine (171).

IV.2.2. Contamination de l'environnement de travail

IV.2.2.1. Contamination de surface

Depuis les années 1990, un grand nombre de travaux ont été publiés sur la contamination de l'environnement de travail des professionnels manipulant des anticancéreux.

Ainsi, en 2014, Merger réalise un état des lieux des publications sur le sujet, et dénombre pas moins de 70 études. Ces travaux sont publiés partout à travers le monde : Etats-Unis, Italie, Pays-Bas, Canada, France, Allemagne, Suisse, Royaume-Uni, Belgique, Espagne, Japon, Chine, Australie, Suède ou encore République Tchèque (213). Ceci étant, le nombre de publications ne cesse de croître et, parallèlement, de très nombreux établissements hospitaliers ont probablement effectué ce type de test, sans pour autant les publier.

La technique utilisée pour effectuer ce type de prélèvement est l'échantillonnage par frottement. Ainsi, l'opérateur utilise une lingette imprégnée d'un solvant, et frotte celle-ci

contre la surface à étudier, afin de récupérer les résidus de substances cytotoxiques. Les procédures de recueil, de conservation et d'expédition doivent être scrupuleusement définies (171). Certains laboratoires sous contrat ont l'habitude d'effectuer l'analyse de ces échantillons de surface. Ainsi, en Europe, on retrouve le groupe « Exposure Control », aux Pays-Bas, fondé par Paul Sessink ou encore le laboratoire MASS, à Lyon, dirigé par Jean-François Latour, et qui proposent la sous-traitance ce type d'analyse.

Dans les travaux publiés, les principales techniques analytiques utilisées sont la chromatographie liquide à haute performance avec détection par ultraviolet, la chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse ou encore la chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse (171).

Les molécules les plus fréquemment étudiées sont l'ifosfamide, le cyclophosphamide, le 5-fluorouracile, le méthotrexate, la gemcitabine, le paclitaxel, la doxorubicine et les sels de platine (cisplatine et carboplatine) (171,213).

Tous les auteurs ayant réalisé ce type de test ont retrouvé au moins une contamination parmi les différentes surfaces examinées. Celles-ci sont relativement variées, mais principalement localisées dans les zones de préparation ou d'administration : surfaces des PSM ou des isolateurs, sols, étagères de stockages, tables et chaises dans les zones d'administration des chimiothérapies, pièces adjacentes aux zones de manipulation des anticancéreux, poignées de porte, paillasse, combinés de téléphone (171,213). Peuvent être aussi testés les gants et les mains des manipulateurs. C'est d'ailleurs comme cela que Hon et coll ont détecté une contamination cutanée chez des professionnels de santé non impliqués dans la manipulation des chimiothérapies (oncologues, diététiciens...) (214).

Cependant, si toutes ces études attestent d'une contamination, les résultats sont variables et leur comparaison, délicate, car chaque étude possède ses spécificités méthodologiques (nombre, site, moment ou technique de prélèvement) et analytiques (213). Enfin, étant donné qu'aucune valeur limite de référence n'existe pour la contamination des surfaces, ces résultats ne peuvent être utilisés directement pour l'évaluation des expositions (86).

IV.2.2.2. Contamination atmosphérique

Les études de contamination atmosphérique de l'environnement de travail par les médicaments anticancéreux sont nettement moins développées que celles de contamination des surfaces de travail.

Les médicaments les plus fréquemment recherchés dans les échantillonnages d'air sont le cyclophosphamide (qui a la particularité d'être hautement volatil), le 5-fluorouracile, le méthotrexate et la doxorubicine. Les travaux effectués ont été réalisés via l'utilisation de filtres en papier ou encore de matériaux absorbants solides, permettant de capter les particules aéroportées de cytotoxiques (171).

Plusieurs études ont retrouvé des contaminations de l'air dans les zones de travail (salles de préparation, d'administration, hotte à flux laminaire), mais il faut relativiser. En effet, les échantillonnages effectués sont généralement peu nombreux, et les concentrations mesurées, relativement faibles (215–221).

L'utilité de ces tests est toute relative, car contrairement aux substances chimiques pour lesquelles il existe des valeurs limites d'exposition professionnelle, aucune réglementation n'est disponible pour les anticancéreux. De plus, l'exposition professionnelle du personnel de santé aux anticancéreux est généralement multiple et ces études de contamination atmosphérique ne rendent pas compte de la polyexposition, ni des particularités propres à l'individu, ni de la présence ou pas de protections individuelles (171).

Si certains industriels ont mis en place des limites d'exposition professionnelle pour leur site de production où une seule molécule est manipulée dans une ligne automatisée, celles-ci ne sont pas applicables à l'hôpital. En effet les circonstances et les modalités d'exposition sont totalement différentes. Par ailleurs, si l'on reste sur le fait que la plupart des anticancéreux sont génotoxiques, alors aucune limite d'exposition maximale n'est tolérable et il faut donc tendre vers la contamination zéro (171).

La réalisation de ce type d'échantillonnage permet tout de même de garder en mémoire la possible exposition des professionnels de santé par voie inhalée.

IV.2.3. Contamination des milieux hydriques par les anticancéreux

Si la contamination de l'environnement professionnel par les anticancéreux est, à présent, bien connue et maîtrisable en partie (préparation-administration), celle de l'environnement, au sens large du terme, est beaucoup plus problématique.

Les anticancéreux constituent une classe de polluants environnementaux, dite « légère ». En effet, il représente en France un maximum de 20 tonnes annuelles, contre des milliers pour les antibiotiques (222).

Différentes sources de contamination des milieux hydriques par les médicaments, et notamment les anticancéreux, existent (223,224). Il s'agit :

- des médicaments non utilisés (éliminés dans les égouts ou dans les toilettes) ;
- des résidus de médicaments issus des *excreta* humains ou animaux ;
- de l'industrie pharmaceutique ;
- des effluents hospitaliers.

La figure ci-après récapitule les principaux modes de contamination des milieux hydriques par les médicaments (cf. Figure 1) :

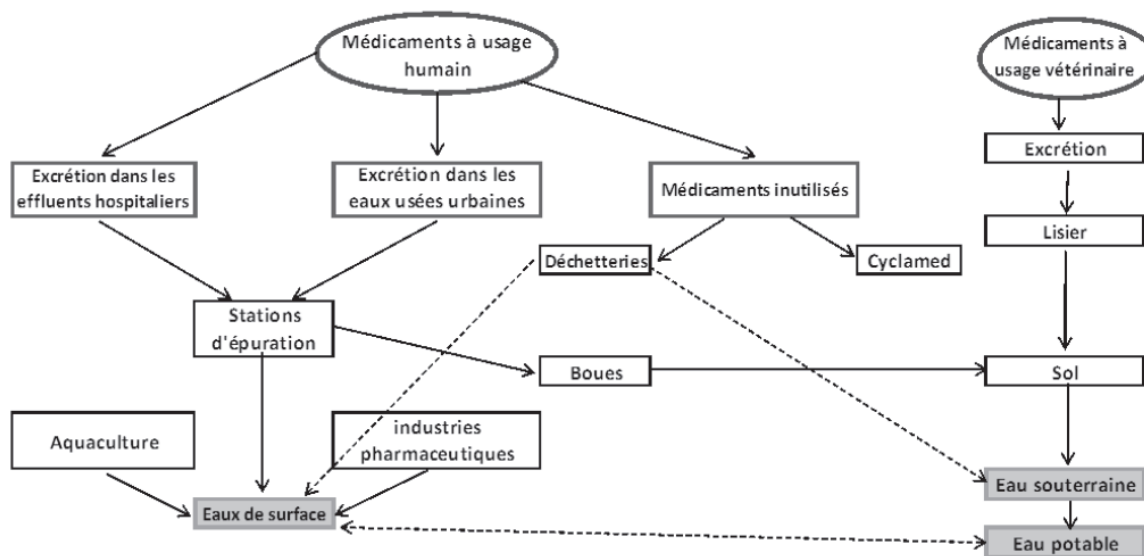


Figure 1 : Contamination des milieux hydriques par les médicaments (223).

De nombreuses études ont démontré la présence d'anticancéreux divers dans les effluents hospitaliers (ifosfamide, cyclophosphamide, 5-fluorouracile, étoposide, méthotrexate, anthracyclines...) (223–225). Parallèlement, une génotoxicité des eaux usées provenant des hôpitaux, dues aux substances CMR rejetées (dont les anticancéreux) a été mise en évidence (223).

Si pendant un certain temps, les hôpitaux ont été considérés comme les principaux émetteurs d'effluents à l'origine de la contamination des milieux hydriques, ils représentent aujourd'hui, moins de la moitié. En effet, le développement croissant des anticancéreux oraux, de la chimiothérapie à domicile ou encore du traitement ambulatoire des patients, déplace peu à peu le problème vers les effluents urbains (222,225).

Une fois les anticancéreux rejetés dans les eaux usées (hospitalières ou urbaines), ils aboutissent aux stations d'épuration, où une partie est éliminée. En effet, bien que celles-ci n'aient pas été conçues pour supprimer les médicaments, leur efficacité est à signaler, même si cette dernière dépend des traitements mis en œuvre (223).

Malgré tout, des anticancéreux sont retrouvés à la sortie des stations d'épuration, contaminant ainsi les milieux hydriques naturels, comme les eaux de surface, les eaux souterraines, ou encore (à moindre échelle), l'eau du robinet. Là encore, de nombreuses publications évoquent la détection de cytotoxiques (méthotrexate, cyclophosphamide, tamoxifène, bléomycine...) dans les effluents des stations d'épuration ou dans les milieux aquatiques naturels (223–225).

La recherche de molécules pharmaceutiques, et entre autres d'anticancéreux, dans les effluents hydriques et les milieux aquatiques, a débuté dans les années 1980. L'intérêt de telles recherches s'est récemment accru, notamment par l'amélioration des techniques analytiques (226). Ainsi, encore en 2014, de nouvelles études ont été publiées sur le sujet (227–231).

La présence de telles substances dans l'eau pose la question de l'évaluation des risques réels pour la santé de la population (232). Cependant, les publications sont relativement pauvres dans le domaine, hormis des démarches d'extrapolation à partir de données expérimentales. Les résultats de ces évaluations semblent conclure que les faibles niveaux d'anticancéreux dans l'eau potable sont peu susceptibles d'avoir des conséquences chez la population. Toutefois, s'agissant de molécules CMR, il est nécessaire de se poser la question pour les populations à risque comme les nouveau-nés, les jeunes enfants, les femmes enceintes ou encore les personnes immunodéprimées (223).

La contamination des milieux hydriques par les anticancéreux est donc un problème de santé publique majeur. Ainsi, la sensibilisation du public à l'élimination du surplus de médicaments par la filière Cyclamed® est capitale. Parallèlement, la multiplication de plans

nationaux ou européens sur les résidus médicamenteux dans les milieux hydriques, comme par exemple le «Plan national sur les résidus de médicaments dans les eaux », mis en place en 2011 par les ministres chargés de l'écologie et de la santé, prouve la prise de conscience des autorités, qui cherchent notamment, à améliorer la connaissance et à réduire les risques liés aux rejets de médicaments dans l'environnement (223).

IV.2.4. Contamination du domicile et de l'entourage des patients

Lorsque les patients quittent l'hôpital pour rejoindre leur domicile (après la fin de leur cure de chimiothérapie, pour continuer leur traitement à la maison (infuseurs, cassettes...) ou encore pour débiter un traitement par voie orale), la situation devient différente de l'hôpital. En effet, au domicile, les amis ou encore la famille, sont susceptibles d'être exposés aux anticancéreux par l'intermédiaire de surfaces contaminées, des *excreta* du patient ou encore par contact direct avec celui-ci. Encore récemment, aucune étude n'avait été réalisée sur la contamination chimique du domicile du patient et/ou de son entourage.

En 2012, Yuki et coll démontrent l'exposition des membres de la famille de patients traités par cyclophosphamide ou 5-fluorouracile, en détectant ces molécules dans l'ensemble des prélèvements urinaires réalisés chez l'entourage (209). De plus, une contamination du domicile par du cyclophosphamide est retrouvée, principalement au niveau des toilettes (siège, couvercle, chasse d'eau, dévidoir à papier toilette, sol environnant, poignée de porte ou encore robinet du lavabo) (209). En 2014, Yuki et coll confirment la contamination du domicile chez cinq patientes traités par cyclophosphamide, aux mêmes localisations que celles identifiées précédemment (210).

Il devient donc fondamental d'édicter des lignes directrices et d'éduquer les patients afin de prévenir, ou tout du moins minimiser l'exposition de l'entourage, particulièrement pour les enfants et les femmes enceintes ou allaitantes.

V. Moyens de protection et de prévention face à l'exposition

Afin de déterminer les mesures de prévention et de protection à mettre en place pour protéger le personnel amené à manipuler des anticancéreux, il est nécessaire d'évaluer le risque de contact auquel il est exposé. Pour ce faire, un indice a été mis au point dans les années 1980. Il s'agit de l'indice de contact cytotoxique (ICC) défini par la formule suivante (86,213,233) :

$$ICC = \frac{(nR + nA)}{nH}$$

nR : nombre de reconstitutions ou de préparations réalisées par une même personne pendant une période déterminée.

nA : nombre d'administrations réalisées par une même personne pendant la même période

nH : nombre d'heures de travail de la personne durant la période déterminée

Cette formule permet de classer les expositions en trois niveaux de risque (cf. Tableau 3) :

Tableau 3 : Niveaux de risque établis par l'ICC.

ICC	Niveau de risque	Définition	Recommandations
<1	I	Exposition occasionnelle	Précautions minimales Mesures de protection individuelle
1≤ICC≤3	II	Exposition modérée	Unité de reconstitution centralisée souhaitable Mesures de protection individuelle et collective
>3	III	Exposition importante	Unité de reconstitution centralisée indispensable Mesures de protection individuelle et collective

Cet indice qualitatif n'a aucune valeur scientifique réelle et est uniquement donné à titre indicatif. En effet, il ne tient compte ni de l'agent cancéreux utilisé, ni de la toxicité cumulative, ni de la forme galénique, ni du mode d'administration (213).

A contrario, une équipe de recherche des Pays-Bas a développé un site internet (234) permettant de modéliser le risque d'exposition par voie inhalée à des substances (dont les médicaments) liquides ou sous forme de poudres. En s'inscrivant gratuitement sur le site, il est possible de modéliser son risque, de manière prédictive, en décrivant les caractéristiques de la substance concernée, de l'environnement de travail et des équipements utilisés pour le manipuler (235). Ne reste plus ensuite qu'à mettre en œuvre les mesures de protection adaptées au risque défini.

V.1. Les locaux de préparation des chimiothérapies

Comme précédemment défini dans la partie réglementaire (paragraphe III.2.3), en France, la préparation et la reconstitution des chimiothérapies doivent être centralisées dans une unité. Cette zone de travail, uniquement consacrée à cette activité, permet d'une part de protéger les préparations finales de toute contamination microbienne et particulaire et, d'autre part, d'assurer une protection des manipulateurs et de l'environnement de travail.

Conformément au chapitre 6 « Préparations de médicaments stériles » des BPP, les préparations anticancéreuses doivent être réalisées dans une zone à atmosphère contrôlée (ZAC), c'est-à-dire un local où les qualités microbiologiques et particulières de l'air sont maîtrisées. Ces conditions sont définies par des normes ISO permettant de catégoriser les ZAC en différentes classes (A = ISO 4,8, B = ISO 5, C = ISO 7 au repos et 8 en activité ou D = ISO 8) (166).

Les locaux de préparation doivent être identifiés au moyen d'une signalisation appropriée et l'accès, limité au personnel habilité. La communication entre les différentes pièces se fait par des sas adaptés. L'ensemble des surfaces (murs, sols, plans de travail...) est conçu pour faciliter le nettoyage et assurer une parfaite inertie chimique évitant ainsi toute persistance de contamination par les anticancéreux. Le système de ventilation est indépendant et organisé de manière à éviter la contamination de l'environnement. Les différentiels de pression sont définis de manière à assurer la stérilité du produit fini, mais également le confinement des substances toxiques. Les renouvellements d'air doivent permettre d'éviter toute contamination du local de préparation par des polluants, mais également toute accumulation de produits toxiques dans la zone de travail (166).

Au sein des locaux, le matériel et les produits doivent être disposés de la façon la plus appropriée possible, afin d'éviter tout bris ou casse de flacons. Par ailleurs, l'équipement nécessaire à la prise en charge de tout accident d'exposition (bris de flacons, piqûre, projection dans l'œil...) doit être disponible rapidement, et à proximité.

V.2. Equipements de protection collective

Au sein des ZAC, deux types d'équipements de protection collective peuvent être utilisés afin d'assurer la stérilité du produit fini ainsi que la protection des manipulateurs et de l'environnement : il s'agit des isolateurs et des postes de sécurités microbiologiques (PSM).

V.2.1. Les postes de sécurité microbiologique

Deux types de PSM sont utilisés pour la préparation et la reconstitution des anticancéreux : les PSM de type IIb (cf. Figure 2) et de type III (cf. Figure 3).

Les PSM de type IIb, appelés également « hotte à flux d'air laminaire vertical », sont des enceintes partiellement ouvertes sur le devant. L'espace réservé à la manipulation est ventilé par un écoulement d'air unidirectionnel, vertical, descendant et préalablement filtré par un filtre à haute efficacité pour les particules de l'air (HEPA). Etant donné la dépression existant sous la hotte, l'air extérieur de la pièce est aspiré par l'ouverture existante, puis repris en avant du plan de travail, empêchant ainsi la sortie des substances toxiques et assurant de ce fait, une barrière de protection entre l'opérateur et les substances manipulées. Le flux d'air descendant est, quant à lui, aspiré au travers des extrémités du plan de travail et transporté en partie supérieur du PSM où il est renvoyé après filtration par des filtres HEPA, soit à l'extérieur du bâtiment, soit dans le volume de travail destiné à la préparation (236).

Les PSM de type III, encore appelés Cytobox®, sont des enceintes sans ouverture directe vers l'extérieur et pour lesquelles la manipulation se fait à travers deux manchons souples terminés par des gants. Ceci garantit un haut niveau de protection pour le manipulateur. Comme pour les PSM de type II, l'enceinte de préparation est en dépression et le flux d'air, laminaire vertical. L'air aspiré dans la pièce traverse un filtre HEPA, circule dans l'enceinte de préparation, puis est éliminé à l'extérieur du bâtiment après filtration par filtre HEPA (236).

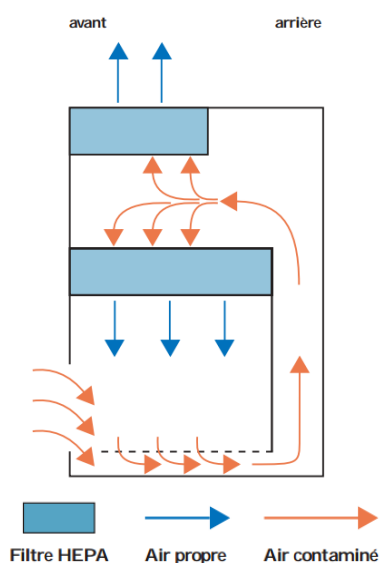


Figure 2 : PSM de type IIb (236)

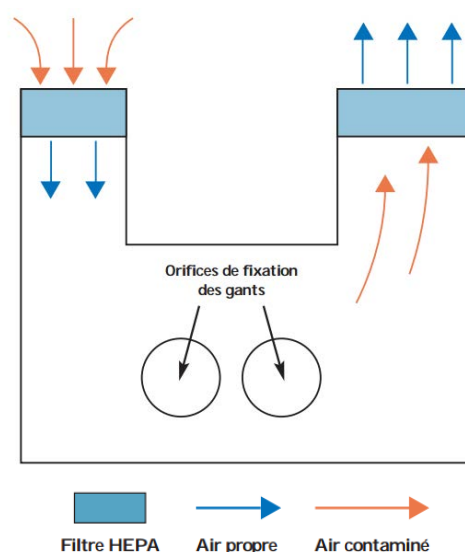


Figure 3 : PSM de type III (236)

V.2.2. Les isolateurs

Selon les BPP de 2007 : « *L'isolateur est un équipement clos qui n'échange pas d'air non filtré ou de contaminants avec l'environnement adjacent et dont la stérilité est à assurer à l'intérieur. Il réalise une barrière physique étanche entre la préparation, le manipulateur et l'environnement* » (166). Selon la norme NF EN ISO 14644-7, l'isolateur est : « *un appareil qui emploie des techniques de barrière imperméable pour effectuer la séparation entre une ambiance interne et l'ambiance externe ou environnante* » (237). La conception d'un isolateur, ou isotechnie, repose sur trois notions essentielles : le confinement (selon la norme ISO 10648-2), la stérilisation (par l'intermédiaire d'un agent stérilisant vaporisé ou maîtrisé) et le transfert étanche (permettant de maintenir le confinement) (238). L'isolateur peut être formé d'une paroi souple ou rigide dont le maintien de l'intégrité est régulièrement vérifié. La manipulation se fait par l'intermédiaire de manchons souples terminés par des gants ou par un héli-scaphandre. L'air pénétrant dans l'isolateur et l'air extrait sont filtrés sur filtre HEPA. Les isolateurs permettant d'effectuer des préparations de médicaments stériles sont essentiellement en surpression, tandis que ceux destinés à la manipulation de produits pulvérulents sont obligatoirement en dépression (166).

Chaque équipement de protection collective possède ses avantages et ses inconvénients. Le choix entre les trois (PSM de type IIb ou III, isolateur) est laissé à l'appréciation des utilisateurs en fonction des besoins, des moyens et des organisations pratiques de chacun. Dans tous les cas, une maintenance et une qualification régulière de ces équipements est indispensable pour assurer la qualité de la préparation finale et la sécurité des manipulateurs.

V.3. Equipements de protection individuelle

Parallèlement à la protection collective, il existe des équipements de protection individuelle. Ces derniers sont à disposition des professionnels de santé potentiellement exposés aux anticancéreux afin de se protéger. Le choix du type de protection individuelle dépend essentiellement de l'activité réalisée par rapport aux cytotoxiques.

Un résumé des équipements de protection individuelle conseillés selon le type de tâche effectuée est présenté dans le tableau ci-dessous (cf. Tableau 4). Il fait référence aux

principaux guides de recommandations sur la manipulation des anticancéreux évoqués au paragraphe III.2.4.1 (4,7,167,169–173).

Tableau 4 : Equipements de protection individuelle recommandés selon la tâche effectuée

Tâche effectuée	Equipements de protection individuelle recommandés
Réception des anticancéreux	- Surblouse avec manches longues et poignets serrés - Gants (double paire)
Préparation des chimiothérapies dans une ZAC avec PSM de type IIb ou III	- Surblouse avec manches longues et poignets serrés - Masque - Gants (double paire) - Charlotte/Coiffe - Chaussures dédiées et/ou Surchaussures
Préparation des chimiothérapies dans une ZAC avec isolateur	- Surblouse avec manches longues et poignets serrés - Gants (double paire) - Charlotte/Coiffe - Chaussures dédiées et/ou Surchaussures
Manipulation de tout contenant de médicaments cytotoxiques	- Gants (une paire)
Administration des chimiothérapies (topique, orale, intraveineuse, intravésicale...)	- Surblouse avec manches longues et poignets serrés - Gants (double paire) Si risque de projection : Lunettes, Masque, Charlotte/Coiffe
Manipulation des <i>excreta</i> et de la literie des patients sous chimiothérapies	- Surblouse avec manches longues et poignets serrés - Gants (double paire) Si risque de projection : Lunettes, Masque, Charlotte/Coiffe
Soins aux patients	- Surblouse avec manches longues et poignets serrés - Gants (une paire) Si risque de projection : Lunettes, Masque, Charlotte/Coiffe
Elimination des déchets cytotoxiques	- Surblouse avec manches longues et poignets serrés - Gants (une ou deux paires)
Entretien/Nettoyage	- Surblouse avec manches longues et poignets serrés - Gants (double paire) - Charlotte/Coiffe - Chaussures dédiées et/ou Surchaussures (Masque si ZAC avec PSM de type IIb ou III)
Transport des chimiothérapies	- Gants (une ou deux paires)
Bris de Flacons, déversement accidentel	- Surblouse avec manches longues et poignets serrés - Masque FFP3 - Gants (double paire) - Charlotte/Coiffe - Chaussures dédiées et/ou Surchaussures

Les gants sont les équipements de protection individuelle de première ligne pour la protection du personnel manipulant des anticancéreux. Afin de choisir quels sont les gants les plus adaptés, et surtout les plus sécurisés, il est nécessaire d'évaluer leur perméabilité. Pour cela des standards de perméabilité ont été développés, comme les normes EN374-3 et ASTM F739-07 (non spécifiques aux anticancéreux) ou encore ASTM D6978-05 (spécifique aux cytotoxiques) (239).

De nombreuses études ont testé la perméabilité des gants (nitrile, vinyle, néoprène, latex) vis-à-vis des principaux cytotoxiques utilisés (carmustine, doxorubicine, thiotépa, cyclophosphamide, paclitaxel, étoposide...) et selon diverses modalités (simple ou double paire de gants) et ont, pour la grande majorité, conclu à exclure les gants en vinyle, bien plus perméables que les autres matières (240–247). Cependant, la plupart de ces travaux ont été réalisés dans des conditions relativement éloignées de l'utilisation réelle par le personnel de santé manipulant des cytotoxiques. En effet, il s'agissait de tests statiques ne reflétant pas les contraintes d'utilisation. Deux études plus récentes ont effectué des tests dynamiques avec étude du frottement, de l'étirement et de la tension, comme lors d'une utilisation classique. Elles aboutissent aux mêmes conclusions, à savoir proscrire les gants en vinyle et préférer ceux en nitrile, latex ou néoprène, moins perméables (248,249).

Toutefois, il faut noter que la perméabilité des gants dépend de nombreux autres facteurs comme la durée d'exposition aux cytotoxiques, les caractéristiques physico-chimiques de la molécule (poids moléculaire, caractère liposoluble) ou encore le matériau des gants (nature et épaisseur) (239).

Enfin, il est recommandé de choisir des gants non poudrés, car les particules sont susceptibles de contaminer les zones stériles, ou encore d'entraîner l'absorption de contaminants cytotoxiques (170). Par ailleurs, pour assurer une bonne protection, il est recommandé de porter une double paire de gants et de les changer de préférence toutes les 30 minutes, afin de maintenir un haut niveau d'imperméabilité. De plus, leur remplacement doit être immédiat, en cas de perforation, de déchirure ou de souillure par des anticancéreux (7).

Parallèlement, le port d'une surblouse à manches longues et poignets serrés, est aussi recommandé pour certaines tâches, comme la préparation des anticancéreux, leur administration, l'élimination des déchets ou encore la gestion des *excreta*. Là aussi, plusieurs types de surblouse existent et il faut s'assurer de leur imperméabilité afin d'apporter une protection maximale aux professionnels de santé.

Plusieurs études ont cherché à tester la résistance de ces surblouses vis-à-vis des éclaboussures et de la pénétration d'agents anticancéreux. En conclusion, il faut privilégier celles dont les revêtements sont en polyéthylène ou vinyle (250–252).

V.4. Méthodes de préparation, de contrôle et d'administration des chimiothérapies

V.4.1. Méthodes de préparation

Le matériel utilisé au cours de la préparation des chimiothérapies intervient dans la prévention de la contamination, et donc, dans celle de l'exposition. Ainsi, la protection du plan de travail par un champ stérile absorbant, constitue une couche imperméable, évitant toute contamination. Pour les étapes de prélèvement et de reconstitution, les systèmes sécurisés et sans aiguille, type Spike® ou encore seringue luer-lock sont à privilégier. De plus, l'utilisation de compresses est vivement conseillée. Par ailleurs, la fermeture des seringues et des tubulures à l'aide d'un bouchon obturateur est recommandée.

Parallèlement au choix du matériel, il est conseillé de purger la tubulure de perfusion des poches avec du solvant, ce qui permet de diminuer significativement le risque de contamination, lors de la pose de la chimiothérapie, pour le personnel infirmier (205).

Enfin, il existe ce que l'on appelle un dispositif de transfert de médicament en système clos. Selon la définition du NIOSH, il s'agit d'« un système empêchant mécaniquement le transfert de contaminants environnementaux dans le système et la fuite de médicaments dangereux ou de vapeurs à l'extérieur du système » (4). Il permet donc, à la fois, de manipuler de façon stérile, et en toute sécurité. Plusieurs systèmes sont actuellement disponibles sur le marché, parmi les plus connus, Phaseal® ou encore Tevadaptor®.

L'efficacité de ces dispositifs, sur la réduction de la contamination des surfaces de travail et du personnel, a été démontrée par de nombreuses publications (253–261). S'ils présentent des bénéfices en termes de sécurité, d'autres études décrivent des difficultés d'utilisation, avec notamment des problèmes techniques, du gaspillage et une majoration des coûts de production (262). Au vu de ces problèmes, il convient de privilégier les autres systèmes sécurisés et de réserver peut être les dispositifs de transfert de médicament en système clos à certaines situations bien particulières, comme la préparation de

chimiothérapies en service de soins ou encore la reconstitution de certaines molécules à haut risque d'aérosolisation (type cyclophosphamide).

V.4.2. Méthodes de contrôle analytique

De nombreux établissements effectuent un contrôle de la préparation de leurs chimiothérapies. Celui-ci peut être tout simplement visuel, gravimétrique ou encore analytique. Différentes méthodes analytiques sont disponibles, comme par exemple, la chromatographie liquide à haute-performance, l'injection en flux continu (FIA), ou encore la spectrophotométrie ultra-violette/visible/infra-rouge (Multispec®). Le principal problème de ces méthodes consiste en la manipulation, par les techniciens de laboratoires, de flacons contenant des cytotoxiques, auxquels ils sont potentiellement exposés. Ceci nécessite d'établir des règles strictes pour l'accès au sein du laboratoire, de respecter le port des protections individuelles, d'avoir une filière d'élimination spécifique aux cytotoxiques pour les déchets générés et au moins un poste de sécurité microbiologique (type II) (263).

Cependant, une autre méthode analytique, la spectroscopie Raman, a été développée. Il s'agit d'une technique d'analyse vibrationnelle, permettant une analyse directe, non destructrice et très rapide, de nombreuses espèces chimiques au travers du conditionnement primaire du médicament, sans autre manipulation, apportant ainsi une sécurité certaine pour les opérateurs et leur environnement de travail (264). Cette technique peut donc être intéressante à développer pour réduire le risque cytotoxique lors de l'étape de contrôle des chimiothérapies, si toutefois elle remplit les objectifs nécessaires à des dosages corrects.

V.4.3. Méthodes d'administration

Parallèlement à la préparation, des dispositifs de transfert de médicament en système clos peuvent aussi être utilisés au cours de l'administration des chimiothérapies par le personnel infirmier. Par ailleurs, d'autres systèmes d'administration sécurisée existent, comme des arbres de perfusion multi raccords type luer-lock et des points d'injection sans aiguille.

V.5. Prévention des accidents

En cas d'accident ou de bris de flacons, des kits contenant l'ensemble du matériel nécessaire à la gestion de l'incident, doivent être mis à disposition de tout personnel amené à manipuler des médicaments anticancéreux (préparateurs, pharmaciens, infirmiers, transporteurs...). Dans l'idéal, ces kits sont présents à proximité de tous les lieux à risque (zone de réception, zone de stockage, UCPC, salle de soins...).

Bien évidemment, le personnel susceptible de s'en servir doit avoir été préalablement formé à son utilisation et aux procédures à suivre lors de la survenue d'un accident, en réalisant, par exemple, des exercices d'entraînements réguliers.

V.6. Réduction de la contamination des flacons

Afin de limiter la contamination extérieure des flacons injectables d'anticancéreux, il est tout d'abord nécessaire de demander aux industriels de renforcer l'étape de nettoyage au niveau de leur chaîne de production. Le critère « contamination externe des flacons d'anticancéreux » devrait être systématiquement pris en compte par le pharmacien lors des appels d'offres pour le choix des fournisseurs. De plus, le pharmacien a tout à fait la possibilité de demander à l'industriel une déclaration de décontamination récapitulant les caractéristiques du conditionnement primaire, du lavage extérieur des flacons ou encore de l'inspection visuelle de ces derniers (265).

Par ailleurs, le développement de flacons entourés d'un film plastique rétractable, diminue fortement le risque de casse ainsi que la contamination externe (en piégeant les derniers résidus). Plusieurs articles ont ainsi démontré une contamination considérablement réduite de ce type de conditionnements (189,195,266)

Enfin, une décontamination efficace des flacons, à réception, avant tout rangement dans la zone de stockage, permet d'abaisser la contamination et de limiter la propagation de celle-ci à partir des conditionnements primaires.

V.7. Entretien et nettoyage des locaux et des surfaces

Qu'il s'agisse des locaux de préparation (ZAC), des équipements de protection collective (PSM ou isolateur), des zones d'administration des chimiothérapies ou d'élimination des *excreta*, tous doivent faire l'objet d'un programme de nettoyage défini, à

partir du moment où ils sont susceptibles d'entrer en contact avec des résidus cytotoxiques. En effet, la contamination des zones de travail n'est plus à prouver, et est génératrice d'expositions aux anticancéreux pour le personnel de santé. Dans les zones de préparation, si le nettoyage doit permettre une décontamination chimique, il n'en faut pas moins oublier la désinfection antibactérienne et particulaire (171).

L'agent nettoyant universel n'existant pas, il faut le choisir en tenant compte des objectifs escomptés (décontamination microbienne et/ou chimique), tout en s'assurant qu'il ne risque pas d'interagir avec les résidus d'anticancéreux, en formant des composés toxiques.

La fréquence et les modalités de nettoyage et de désinfection sont adaptées à la zone de travail, et à la situation. Il doit toujours s'effectuer des zones les moins souillées vers les zones plus sales, afin de ne pas transférer de contamination supplémentaire. Le personnel doit être formé à ces tâches et respecter le port des protections individuelles recommandées.

V.8. Elimination des déchets et gestion des *excreta*

L'élimination des déchets cytotoxiques doit se faire conformément à la réglementation en vigueur, comme le stipule la circulaire DHOS/E4/DGS/SD.7B/DPPR n°2006-58 du 13 février 2006, ceci afin d'éviter toute contamination environnementale. Ainsi, les déchets souillés d'anticancéreux sont éliminés par la filière DASRI, avec incinération à 850°C et les déchets concentrés, par la filière cytotoxique, avec incinération à 1 200°C (164). Tout matériel contaminé doit ainsi être jeté dans le container approprié, selon sa destination. Celui-ci doit être étanche, inviolable, clairement identifié et sa surface ne doit pas être contaminée. Le personnel chargé de l'élimination des déchets doit être spécifiquement formé au risque cytotoxique et porter de préférence une paire de gants.

Concernant l'élimination des *excreta*, il n'existe actuellement aucune réglementation en vigueur. Il serait intéressant de s'inspirer de la médecine vétérinaire qui, selon l'arrêté du 18 juin 2009, relatif aux bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire (267), doit se conformer aux bonnes pratiques répertoriées dans un guide réglementaire publié par l'ordre national des vétérinaires (268). Dans ce guide sont expliquées les mesures à prendre pour l'élimination des *excreta* par les vétérinaires, mais également par les propriétaires d'animaux, à leur domicile.

En France, seules des recommandations sont disponibles pour l'évacuation des *excreta* à l'hôpital, comme à domicile (167,168). Il existe des systèmes absorbants (CareBag®) formant un gel au contact des liquides biologiques (vomissures, selles) qui pourraient être

utilisés pour permettre une élimination adéquate des *excreta*, mais leur utilisation systématique paraît improbable.

V.9. Transport sécurisé

Afin d'éviter tout risque de casse ou de déversement accidentel au cours du transport des chimiothérapies, depuis la pharmacie jusqu'aux services de soins, ces dernières doivent être emballées de manière étanche et transportées de manière sécurisée, dans des caisses étiquetées, scellées et résistantes aux chocs. Le personnel chargé du transport (agent de service hospitalier brancardier, transporteur interne ou externe...) doit avoir suivi une formation sur le risque cytotoxique et sur la conduite à tenir en cas d'incident (171,172). Par ailleurs, le port de gants est recommandé pour le transport des chimiothérapies, car une contamination des bacs de transport n'est pas exclue.

Selon l'ISOPP, le transport des médicaments cytotoxiques par l'utilisation d'un système pneumatique n'est pas recommandé (il est d'ailleurs explicitement interdit dans certains pays comme le Canada, l'Australie ou les Etats-Unis). S'il vient à être utilisé, il doit d'abord avoir été testé et validé. Les préparations sont alors emballées de manière étanche et les conteneurs utilisés pour le pneumatique, clairement identifiés et strictement réservés à cet usage (171,172).

V.10. Automatisation de la production

La préparation des chimiothérapies ne cessant de croître au fil des ans, l'automatisation de la production par des robots s'est peu à peu développée au sein des UCPC. Les principales raisons de l'intérêt grandissant pour cette production automatisée sont l'amélioration de la qualité des préparations, et par conséquent de la sécurité du patient, mais aussi la réduction des coûts (269).

Parmi ses avantages, la robotisation permet aussi une diminution certaine des événements indésirables survenant chez le personnel, type troubles musculo-squelettiques ou encore tendinites, mais aussi de l'exposition potentielle aux cytotoxiques. En effet, leur contact direct avec les anticancéreux étant clairement diminué, ceci réduit les risques d'exposition (269,270).

Actuellement, deux études ont été publiées sur l'évaluation de la contamination environnementale et sur l'exposition du personnel lors de la préparation d'anticancéreux avec

un système robotisé. La première, menée par Sessink et coll, a recherché la contamination de nombreux points (intérieur et extérieur de l'automate, salle de préparation, poches de perfusions préparées, gants..), mais également la présence de cytotoxique dans l'air et les urines du personnel exposé. Toutes ces mesures ont été effectuées lors de préparation de poches de cyclophosphamide avec le système robotisé CytoCare®. Les résultats montrent un bas niveau de contamination par le cyclophosphamide, bien inférieur à ce qui peut être retrouvé dans la littérature, lors de préparation avec des aiguilles, des seringues ou encore des systèmes clos. De plus, aucun prélèvement d'air ni d'urine n'est revenu positif, traduisant une absence d'exposition mesurable pour les techniciens (269). La deuxième étude, publiée par Schierl et coll, a comparé la contamination environnementale par le cyclophosphamide entre la préparation manuelle classique effectuée sous hotte à flux d'air laminaire et la production via le système robotisé Apoteca Chemo® de Loccioni. Les résultats montrent que la contamination est clairement inférieure avec le robot, notamment au niveau des gants des préparateurs et de la surface des poches de perfusion préparées (271). Certes, dans ces deux travaux, une seule molécule a été testée pour le moment, mais cela prouve toute de même une certaine amélioration de la sécurité pour le personnel pharmaceutique effectuant les préparations

D'autres systèmes automatisés existent sur le marché, comme Pharmahelp® de Fresenius, Kiro Oncology® de Kiro Robotics. Cependant, aucune étude de contamination n'a encore été menée avec ces robots.

V.11. Système d'assurance qualité

Il est évident que pour assurer la protection du personnel et la prévention des expositions ou des accidents aux cytotoxiques, un système d'assurance qualité doit être mis en place, ceci au sein des UCPC, comme dans les services de soins. Ce système documentaire doit répertorier l'ensemble de la politique et de l'organisation générale du travail au sein du service considéré et regrouper l'ensemble des procédures existantes, notamment en lien avec le risque cytotoxique. Tout personnel peut y avoir accès, afin de relire n'importe quelle procédure, dès que le besoin s'en fait sentir. Ce système d'assurance qualité fait partie intégrante des mesures à mettre en place selon l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé (272).

V.12. Formation du personnel

La formation du personnel au risque cytotoxique est, certes, une obligation (142,155), mais avant tout, une nécessité pour assurer la sécurité des professionnels en contact avec ces substances. Elle doit comprendre une formation initiale et continue, à la fois théorique et pratique. Elles peuvent être réalisées au sein de l'établissement ou par des organismes extérieurs.

Pour la partie théorique, la formation initiale doit être réalisée auprès de toute personne susceptible d'entrer en contact avec des anticancéreux, comme les préparateurs, le personnel infirmier, mais aussi les transporteurs, les agents de nettoyage, les aides-soignants... Elle regroupe au minimum la présentation des principaux dangers liés aux anticancéreux, les sources d'exposition potentielle, les moyens de protection existants et la conduite à tenir en cas d'incident (projections, bris de flacons...). Le contenu doit être bien sûr adapté à la catégorie professionnelle formée (173).

La formation continue, effectuée idéalement tous les 2 à 3 ans, doit permettre une mise à jour des connaissances, au vu de la rapidité du progrès médical. Elle peut prendre la forme de participation à des congrès, à des symposiums ou à des formations extérieures définies (171).

Ces formations, initiales et continues, sont bien sûres soumises à évaluation, par exemple sous la forme de questionnaire (173).

La formation pratique est plutôt destinée aux professionnels de santé amenés à manipuler des anticancéreux, à savoir, les préparateurs en pharmacie et le personnel infirmier. Pour la formation initiale, comme l'évaluation continue des préparateurs, des solutions factices à base de fluorescéine peuvent être employées pour simuler une solution cytotoxique utilisée en préparation. Leur emploi s'avère extrêmement pédagogique. Ainsi deux études ont montré que la sensibilisation des préparateurs par ce type de test a permis d'améliorer la conformité des pratiques et de réduire considérablement la contamination lors de la manipulation (273,274).

Concernant le personnel infirmier, une étude menée en 2002 par Favier et coll a démontré qu'après une formation pratique des infirmières à la manipulation sécurisée des anticancéreux, la contamination des gants par les cytotoxiques avait été diminuée d'un facteur 6,5 et celle des mains, d'un facteur 7 (275).

La sensibilisation du personnel par la formation est donc un point clé dans la maîtrise du risque cytotoxique. Dans cette continuité, ce même type de formation pour les soignants à domicile, le patient et son entourage, apparaît indispensable pour maîtriser la contamination chimique hors de l'hôpital.

V.13. Surveillance médicale

La surveillance médicale des professionnels exposés à des agents chimiques dangereux (ici, les anticancéreux) est une obligation légale pour l'employeur (142). Celle-ci comprend un examen à l'embauche, permettant de juger de l'aptitude ou non du professionnel de santé et de la présence d'éventuelles contre-indications à occuper le poste. Cet entretien doit être aussi l'opportunité pour le médecin du travail d'informer la personne sur les risques liés à l'exposition aux anticancéreux et sur les moyens de s'en prémunir (86).

Par la suite, un examen périodique doit être effectué, en principe tous les 12 à 24 mois. Le contenu de ces visites peut varier selon les établissements et les recommandations (4,170,171,173), mais il comprend généralement un examen clinique, un interrogatoire recherchant la survenue d'évènements indésirables ou d'accidents d'exposition et d'éventuels examens de laboratoires complémentaires (bilan rénal, bilan hépatique, ionogramme, numération formule sanguine...). Par ailleurs, il est nécessaire de s'informer d'une éventuelle grossesse ou projet de grossesse, afin de pouvoir envisager un aménagement du poste de travail (86).

Bien évidemment, le professionnel peut faire appel au médecin du travail en cas de besoin ou dans le cadre d'accidents d'exposition aux cytotoxiques. Le dossier médical du personnel travaillant au contact des anticancéreux doit être conservé 50 ans après la fin de l'exposition (142).

VI. Le cas particulier de la chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale (CHIP)

VI.1. Présentation de la CHIP et de ses différents techniques

Les carcinomes péritonéaux sont des cancers de mauvais pronostic. La seule chance de survie à long terme pour certains des patients diagnostiqués réside dans la combinaison d'une chirurgie de cytoréduction complète associée à une chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale (CHIP).

Le principe de la CHIP est de faire circuler des agents cytotoxiques chauffés, entre 41 et 43 degrés, directement au niveau de la cavité péritonéale. Elle associe les effets d'une chimiothérapie locale (permettant d'utiliser des doses largement supérieures à celles retrouvées en systémique) à celle de l'hyperthermie. L'avantage de l'hyperthermie se trouve dans sa capacité à détruire sélectivement les cellules cancéreuses. De plus, elle renforce la cytotoxicité des agents anticancéreux utilisés et améliore leur pénétration tissulaire. Cependant, la chirurgie de cytoréduction doit tout de même être complète, car la pénétration de la chimiothérapie, même améliorée, n'est que de 3 à 5 mm, permettant de traiter uniquement des maladies infra-millimétriques ou millimétriques. Les principales molécules anticancéreuses employées sont l'oxaliplatine, le cisplatine, la mitomycine C, la doxorubicine ou encore l'irinotécan (276).

Il existe deux techniques pour la réalisation des CHIP : à ventre ouvert (encore appelée Coliseum) ou à ventre fermé.

La technique à ventre ouvert est la plus utilisée. Elle consiste à relever les berges cutanées de l'incision en traction vers le haut et à les suspendre à un cadre extérieur. La chimiothérapie baigne alors de manière continue dans la cavité péritonéale à l'aide d'une pompe et de drains assurant la circulation du perfusé chauffé. Elle est jugée la plus efficace pour le patient, car elle permet la mobilisation permanente des organes et le contact de la chimiothérapie avec la totalité de la cavité péritonéale. Cependant, elle a l'inconvénient d'augmenter le risque d'exposition aux cytotoxiques pour le personnel du bloc. En effet, l'abdomen étant ouvert, les risques de projections oculaires ou cutanées, de déversements du perfusé ou encore d'inhalations de vapeurs ou d'aérosols formés suite au chauffage des solutions anticancéreuses, ne sont pas à négliger (276).

La technique à ventre fermé se déroule comme celle présentée ci-dessus sauf que les berges cutanées de la laparotomie sont refermées afin d'obtenir un système étanche où le perfusat circule en milieu fermé. Après l'intervention, l'abdomen est réouvert et le perfusat, évacué. Si l'exposition du personnel aux projections et aux aérosols est alors minimisée (sauf fuite accidentelle), la distribution de la chimiothérapie dans la cavité péritonéale est nettement moins homogène que dans la technique à ventre ouvert (276).

La CHIP constitue donc une technique à part entière, source potentielle de contamination importante pour les personnels travaillant au bloc opératoire (chirurgiens, anesthésistes, infirmiers...)

Plus récemment, une nouvelle technique a été développée. Il s'agit de la CHIP à ventre ouvert avec « débordement ». Les berges de l'incision cutanée sont fixées de manière étanche à un « prolongateur de cavité abdominale » en matériau souple, s'appuyant sur un cadre extérieur positionné au-dessus de l'abdomen. Ceci permet de faire monter le liquide de chimiothérapie, largement au-delà des berges cutanées, permettant ainsi la réalisation de gestes inenvisageables jusqu'alors, comme l'introduction des bras, voire des avant-bras dans la cavité abdominale, sans entraîner d'extravasation du liquide. Si les risques de projections et d'inhalations d'aérosols sont toujours présents, le déversement accidentel du liquide de CHIP est évité (277).

Dernièrement, une nouvelle procédure a été élaborée : la CHIP « fermée à ventre ouvert ». Elle reprend le même principe que ci-dessus, à savoir la prolongation de la cavité abdominale par un matériau souple, mais cette fois-ci le système est fermé. En effet, il est clos par l'adjonction d'un couvercle (de préférence transparent) avec des gants à longues manches dans sa continuité (comme une sorte de boîte à gants) afin de pouvoir passer les mains pour manipuler les organes. Cette technique associe les avantages de la CHIP à ventre ouvert (ensemble des organes baignés, perfusat chauffé de manière homogène) et ceux de la CHIP à ventre fermé, puisque toutes projections ou inhalations d'aérosols sont alors évitées. Seule une fuite imprévue du système pourrait être à risque (278,279)

VI.2. Evaluation de la contamination par les anticancéreux

De nombreuses études ont évalué la contamination du personnel de bloc (dosages urinaires ou sanguins) et de l'environnement de travail (air, surfaces, équipements de protection) lors de la réalisation de CHIP.

VI.2.1. Contamination de l'air

Plusieurs travaux ont recherché une contamination de l'air des blocs opératoires, lors de procédures de CHIP effectuées avec de l'oxaliplatine (280,281), du cisplatine (282) ou de la mitomyine C (283,284). Tous ont conclu à des niveaux indétectables d'anticancéreux dans l'air, quelle que soit la molécule utilisée. Par ailleurs, en 2007, Guerbet et coll ont évalué expérimentalement la capacité de vaporisation de l'oxaliplatine lors de CHIP et si cette molécule pouvait être à l'origine d'une contamination pulmonaire des chirurgiens. L'étude a conclu à un risque négligeable, qui vient conforter les résultats précédents (285).

VI.2.2. Contamination du personnel

La recherche de cytotoxiques, et tout particulièrement de platines (cisplatine, oxaliplatine) ou de mitomycine C, dans les urines (280–283,286,287) ou le sang (284,286,287) du personnel de bloc (chirurgiens, anesthésistes, infirmières) a fait l'objet de plusieurs publications. Tous les résultats ont été retrouvés négatifs avec des niveaux d'anticancéreux en-deçà de la limite de détection définie.

VI.2.3. Contamination des surfaces et des équipements de protection

Trois études ont démontré la contamination de surfaces au sein des blocs opératoires lors de procédures de CHIP, tout particulièrement au niveau de la table d'opération, du sol autour de la table et du matériel servant à la réalisation de la CHIP (280,281,288).

Concernant la contamination des équipements de protection, quatre études détectent une contamination importante des gants des chirurgiens et, dans une moindre mesure, de ceux des infirmières (280–282,288). Par ailleurs une publication fait état de la présence d'anticancéreux au niveau des chaussures et des surchaussures du chirurgien (280).

VI.3. Équipements et mesures de protection

Durant les deux dernières décennies, différentes équipes chirurgicales ont développé des programmes de traitement des carcinomes péritonéaux par cytoréduction associée à la CHIP. Actuellement, il n'existe ni consensus ni recommandation spécifique pour l'administration sécurisée des CHIP, que cela concerne la gestion du risque de contamination

environnementale, la protection individuelle du personnel ou encore le suivi de l'exposition professionnelle.

En 2015, une enquête multicentrique française a interrogé l'ensemble des équipes effectuant des CHIP, sur leurs modalités de fonctionnement et leur gestion du risque lié aux anticancéreux. Cette étude a montré une certaine hétérogénéité des pratiques, aussi bien pour les mesures générales de gestion du risque cytotoxique que pour le choix des équipements de protection individuelle. En effet, qu'il s'agisse de la présence de protections autour de la table d'opération, de l'existence d'un flux d'air laminaire, de la restriction d'accès à la salle, de la disponibilité d'un kit d'urgence en cas de débordement, de l'élimination des déchets cytotoxiques issus de la CHIP, des formations initiales et continues du personnel ou encore du suivi par le médecin du travail, tous ces éléments sont variables selon les centres. Par ailleurs, si les équipements de protection individuelle apparaissent ubiquitaires, ils sont largement variables selon les équipes chirurgicales, notamment selon les croyances du chirurgien (289).

En 2006, une équipe espagnole a publié une liste complète de recommandations et de mesures à prendre pour éviter tout risque d'exposition aux cytotoxiques au cours des CHIP. Les principales sont listées ci-dessous (290) :

- Restriction du personnel de bloc aux professionnels effectuant la CHIP.
- Fermeture obligatoire des portes de la salle du bloc opératoire.
- Signalement à l'entrée de la salle qu'une CHIP est en cours.
- Disposition de champs ou de draps à usage unique autour de la table d'opération et sur le sol, en cas de débordement éventuel.
- Présence dans la salle de containers rigides étiquetés « cytotoxiques » pour l'élimination des déchets anticancéreux.
- Port d'équipements de protection individuelle pour l'ensemble des professionnels : surblouses imperméables à manches longues et poignets serrés, surchaussures, double paire de gants en latex ou nitrile et protections oculaires conseillées, car il existe un risque de projection.
- Tout vêtement contaminé doit être retiré avant la sortie du bloc pour éviter toute contamination secondaire(280).
- Le chirurgien entrant en contact avec la chimiothérapie doit porter une paire de gants externes montant jusqu'aux coudes
- Les gants doivent être changés environ toutes les 30 minutes

- Précaution de manipulation à prendre pour les *excreta* et tout ce qui est amené à entrer en contact avec.
- Port d'un masque à haut pouvoir de filtration (masque FFP3) recommandé.
- Tout déversement accidentel doit être nettoyé immédiatement. Si des vêtements sont contaminés, ils doivent être changés sur le champ.

Par ailleurs, il est évident que l'information et l'éducation des professionnels sur le risque cytotoxique, ainsi que leur formation et leur entraînement, est indispensable pour éviter toute exposition professionnelle (291).

2ème Partie : Enquête régionale sur la prise en charge du risque professionnel lié à l'exposition aux anticancéreux dans les établissements de santé de Lorraine

I. Contexte de l'étude

Le réseau régional en cancérologie ONCOLOR a été créé en 1998. Son objectif est de coordonner les différents acteurs impliqués en cancérologie à l'échelle régionale. Ses missions sont multiples et basées sur la pluridisciplinarité. Il participe notamment à la promotion et à l'amélioration de la qualité en cancérologie (via l'élaboration de référentiels régionaux), au développement d'audits qualité, à la formation des professionnels de santé, à l'information du personnel de soins et des patients, ou encore à l'évaluation des membres et des pratiques au sein du réseau.

Depuis sa création, l'implication des pharmaciens a permis de développer différentes actions de formation, de standardisation et d'évaluation des pratiques. En 2000, un groupe qualité « Pharmacie » a été fondé. Celui-ci cherche à promouvoir la qualité au sein des unités centralisées de préparation des chimiothérapies (UCPC) et à améliorer la maîtrise des risques inhérents à cette activité, et notamment le risque cytotoxique.

En 2012, une première étude visant à faire le bilan de la prise en charge du risque cytotoxique dans les établissements de Lorraine a été menée auprès des pharmaciens responsables d'UCPC, sous l'égide du réseau ONCOLOR. Sur les vingt-huit hôpitaux interrogés, seuls onze ont répondu. De plus, le questionnaire abordant des problématiques relatives à la fois aux UCPC, aux services de soins et à la médecine du travail, certaines questions sont restées en suspens. Aux vues des réponses partielles obtenues dans cette première enquête, il paraissait intéressant de refaire un état des lieux afin d'obtenir davantage de réponses et de cibler spécifiquement chaque acteur concerné par le risque cytotoxique. De plus, si certains travaux intra-hospitaliers existent sur le sujet, rares sont les études cherchant à faire le point sur la prise en charge globale de ce risque par les établissements, à l'échelle régionale.

II. Objectifs de l'étude

Le premier objectif de cette enquête est d'obtenir un état des lieux, aussi exhaustif que possible, des pratiques de prise en charge du risque professionnel lié à l'exposition aux agents anticancéreux dans les établissements de santé de Lorraine.

Le second objectif est de mettre en évidence, une fois les résultats analysés, les points critiques observés dans la gestion du risque cytotoxique, pour ensuite proposer des pistes d'amélioration.

III. Matériels et Méthodes

III.1. Professionnels de santé visés

L'enquête réalisée cible uniquement le domaine hospitalier et non le secteur libéral. Elle s'étend à l'ensemble des établissements de santé autorisés en oncologie en région Lorraine, soit vingt-trois hôpitaux au total (cf. Annexe 1).

Toutes les catégories professionnelles potentiellement exposées n'ont pu être interrogées étant donné la diversité des acteurs impliqués. Nous avons donc choisi de solliciter les personnels de soins nous paraissant les plus exposés. Il s'agit du personnel pharmaceutique, impliqué dans la réception, la préparation, la dispensation et l'élimination des chimiothérapies et du personnel soignant, chargé de l'administration et de l'élimination des anticancéreux, ainsi que des soins prodigués aux patients. Enfin, nous avons également questionné les médecins du travail des hôpitaux, étant donné leur rôle central dans la surveillance des expositions professionnelles aux substances dangereuses.

Afin d'obtenir la vision la plus globale possible sur le processus de prise en charge du risque cytotoxique, nous avons interrogé, pour la pharmacie, les pharmaciens responsables d'UCPC et pour le personnel soignant, les cadres de santé des services de soins.

III.2. Elaboration des questionnaires

Après avoir réalisé une bibliographie aussi exhaustive que possible sur le risque cytotoxique, nous avons élaboré un questionnaire pour chacune des catégories professionnelles considérées. Pour les services de soins, une distinction a été faite pour ceux réalisant des chimiothérapies hyperthermiques intra-péritonéales (CHIP). En effet, les différences dans le mode d'administration des anticancéreux et dans le risque d'exposition justifiaient la création d'un questionnaire à part. Ainsi quatre formulaires ont été réalisés pour :

- les pharmaciens hospitaliers responsables d'une UCPC (cf. Annexe 2),
- les cadres de santé des services de soins administrant des chimiothérapies (cf. Annexe 3),
- les cadres de santé des services de soins réalisant des CHIP (cf. Annexe 4),
- les médecins du travail des hôpitaux (cf. Annexe 5).

Ils abordent l'ensemble du processus de prise en charge du risque cytotoxique afin d'obtenir un état des lieux le plus complet et le plus précis possible.

Chaque questionnaire a ensuite été relu par au moins un professionnel de santé du secteur concerné, et tous ont fait l'objet d'une relecture par un pharmacien et une qualitiennne du réseau ONCOLOR. Ils ont ensuite été saisis sur Google Forms, outil de création de formulaires en ligne, afin de pouvoir les diffuser par voie électronique.

III.3. Diffusion des questionnaires et relances

L'ensemble des questionnaires a été envoyé par message électronique aux directeurs et directrices des vingt-trois établissements de santé de la région Lorraine autorisés en cancérologie. Une copie a été faite aux chefs de service des pharmacies hospitalières et aux référents des Centre de Coordination en Cancérologie (3C) de Lorraine, afin de toucher le plus de personnes possible. Une lettre expliquant la démarche et le but de notre travail était jointe au courriel, ainsi que les liens permettant de répondre en ligne aux quatre questionnaires (cf. Annexe 6).

Le premier envoi a été réalisé le 1^{er} avril 2015, avec réponse souhaitée pour le 20 avril 2015. Le 30 avril 2015, une première relance a été faite, à nouveau par message électronique,

avec réponse possible jusqu'au 18 mai 2015 (cf. Annexe 7). Enfin, durant la première quinzaine de juin, une deuxième relance, plus ciblée, a été réalisée par téléphone auprès des pharmaciens et de certains cadres de santé des établissements ayant peu ou pas répondu. L'enquête a été clôturée au 1^{er} juillet 2015 et sera donc restée en ligne trois mois.

Un dernier courrier électronique a été envoyé début juillet uniquement aux pharmaciens responsables des UCPC (cf. Annexe 8). Cette démarche a été réalisée afin de leur demander d'indiquer le nombre de services de soins concernés par les chimiothérapies et le nombre de médecins du travail intervenant dans leur établissement. De cette manière, un taux de réponse pourra ainsi être estimé pour chacune de ces deux catégories.

III.4. Exploitation des résultats

L'ensemble des résultats a été importé à partir de Google Forms et traité avec le logiciel Excel. Après avoir anonymisé toutes les réponses, chaque questionnaire a été exploité indépendamment en respectant les différentes parties abordées.

IV. Résultats

IV.1. Prise en charge du risque cytotoxique par les pharmacies hospitalières

En Lorraine, vingt-trois établissements de santé sont autorisés en cancérologie, chacun possédant sa PUI. Par conséquent, vingt-trois pharmacies pouvaient potentiellement répondre à notre questionnaire. Une des PUI, qui sous-traite la production de ses chimiothérapies à un autre établissement, a signalé que plus aucune chimiothérapie ne passait par leur pharmacie, les poches d'anticancéreux étant directement envoyées dans les services. Ne gérant plus du tout de chimiothérapies, elle n'a donc pas répondu à notre questionnaire. L'effectif maximum de notre enquête était donc de vingt-deux PUI et nous avons obtenu vingt réponses soit un taux de réponse d'environ 91% (20/22).

Concernant la préparation des chimiothérapies, 90% des PUI (18/20) réalisent la production au sein de leur propre unité interne à l'hôpital, tandis que 10% (2/20) sous-traitent la fabrication à un autre établissement de santé.

Le graphique ci-dessous représente le nombre annuel de chimiothérapies réalisées par chaque établissement (cf. Figure 4) :

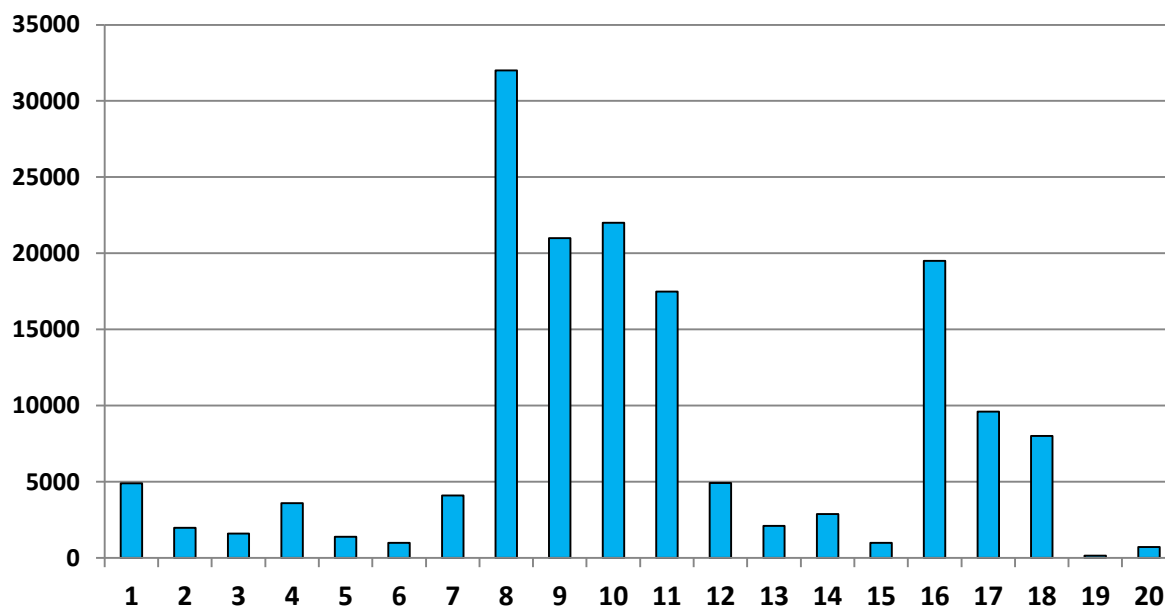


Figure 4 : Nombre annuel de chimiothérapies réalisées par chaque établissement.

La majorité des établissements (13/20, soit 65%) produit moins de 5 000 poches par an et deux PUI produisent entre 5 000 et 10 000 préparations annuelles. Devant eux, cinq établissements réalisent plus de 15 000 chimiothérapies par an avec un maximum de 32 000 préparations pour le premier.

Pour l'exploitation des résultats du paragraphe IV.1.1 au paragraphe IV.1.5 inclus, seules seront considérées les PUI possédant leur propre unité (18/20), car les questions sont relatives à la gestion des UCPC.

IV.1.1. Réception des médicaments anticancéreux

A la réception des colis de médicaments anticancéreux, 100% des PUI (18/18) effectuent une vérification systématique de l'intégrité des contenants.

Le personnel responsable de la réception des commandes est formé au risque cytotoxique dans 100% des cas (18/18) et un kit de casse est présent à proximité du site de réception dans la totalité des pharmacies (18/18).

IV.1.2. Stockage des médicaments anticancéreux

IV.1.2.1. Lieux de stockage

Les pharmacies ont été interrogées sur les lieux de stockage des médicaments anticancéreux, injectables ou destinés à la voie orale, et ceci pour les formes à conserver à température ambiante, mais également au réfrigérateur. L'ensemble des réponses obtenues est présenté dans les deux graphiques ci-dessous (cf. Figures 5 et 6).

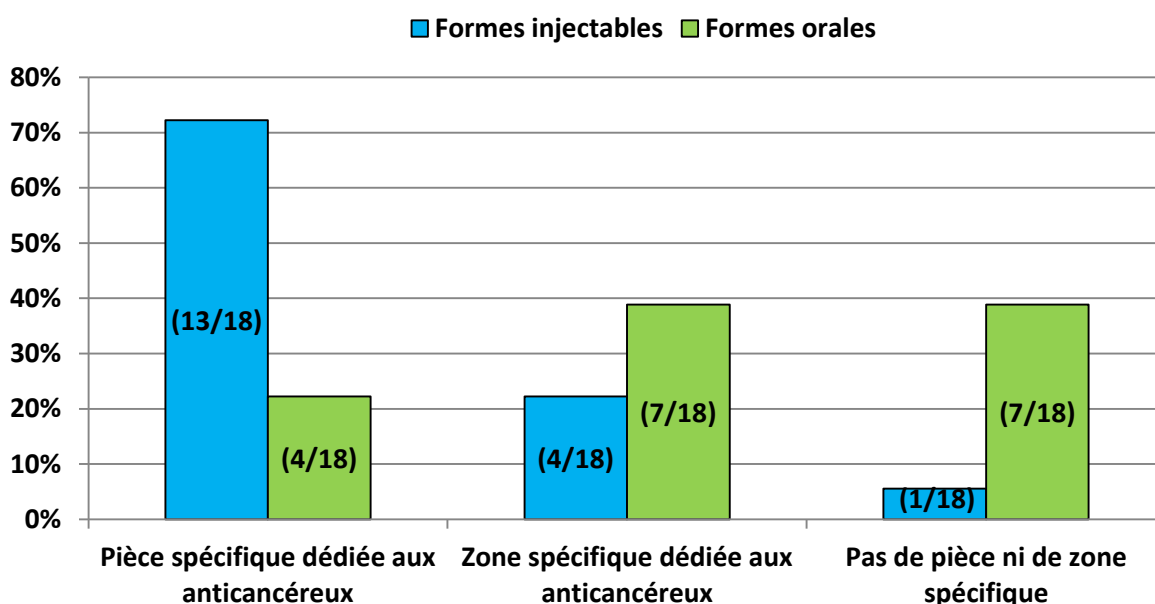


Figure 5 : Modalités de stockage des anticancéreux à conserver à température ambiante.

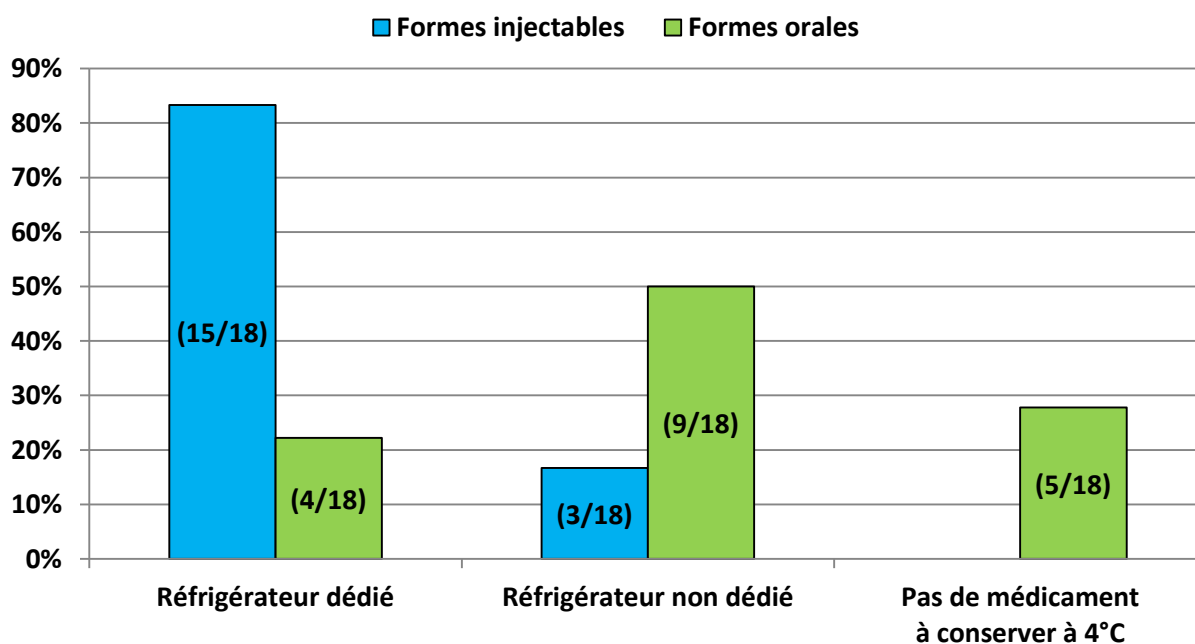


Figure 6 : Modalités de stockage des anticancéreux à conserver à 4°C.

Pour les anticancéreux injectables, le stockage se fait majoritairement dans des espaces spécifiques (zone ou pièce), que ce soit pour ceux à conserver à température ambiante (17/18, soit 94,4%) ou à 4°C (15/18, soit 83,3%).

Pour les formes *per os*, la tendance est moins nette, puisque respectivement 38,9% (7/18) et 50,0% (9/18) des pharmacies ne possèdent pas d'espaces dédiés au stockage des anticancéreux à température ambiante et à 4°C. Par ailleurs, 27,8% des PUI (5/18) déclarent ne pas avoir en stock de cytotoxiques oraux à conserver au réfrigérateur.

Les zones de stockage des anticancéreux sont identifiées par un pictogramme ou un étiquetage spécifique dans la moitié des cas seulement (9/18), mais la présence d'un kit de casse au niveau de cette zone est confirmée par 94,4% des pharmacies (17/18).

IV.1.2.2 Rangement des anticancéreux

Le personnel responsable du déballage et du rangement des commandes d'anticancéreux est formé au risque cytotoxique dans 100% des PUI (18/18).

Des précautions particulières sont mises en œuvre pour le rangement dans 83,3% des cas (15/18), à savoir : port de gants dans 100% des cas (15/15), port d'un masque dans 13,3% des PUI (2/15) et ajout d'une surblouse avec manches longues et poignets serrés pour 20,0% des pharmacies (3/15).

Dans 72,2% des PUI (13/18), les anticancéreux sont stockés dans leur emballage d'origine. Un nettoyage des boîtes est alors effectué dans 23,1% des cas (3/13) au moyen de compresses imbibées d'alcool ou de détergent, et avec comme moyens de protection : un masque, des gants et une surblouse à manches longues et poignets serrés.

Parmi les 27,8% (5/18) déconditionnant les flacons de leur boîte, 80% (4/5) réalisent un nettoyage des flacons avant leur stockage. Celui-ci se fait systématiquement avec le port de gants (4/4), au moyen de compresses imbibées d'alcool ou de détergent dans 75% des cas (3/4) ou par nettoyage sous l'eau courante pour les 25% restants (1/4).

Enfin, les bacs de stockage contenant les anticancéreux sont nettoyés selon une procédure et une fréquence validées par la pharmacie dans seulement 44,4% des cas (8/18).

IV.1.3. Conception de l'unité de préparation

IV.1.3.1. Type de centralisation

En Lorraine, 55,6% des PUI (10/18) utilisent des isolateurs dans leur UCPC. Pour 33,3% (6/18), il s'agit de hottes à flux laminaire et enfin, 11,1%, soit 2 établissements, possèdent des Cytobox® (cf. Figure 7).

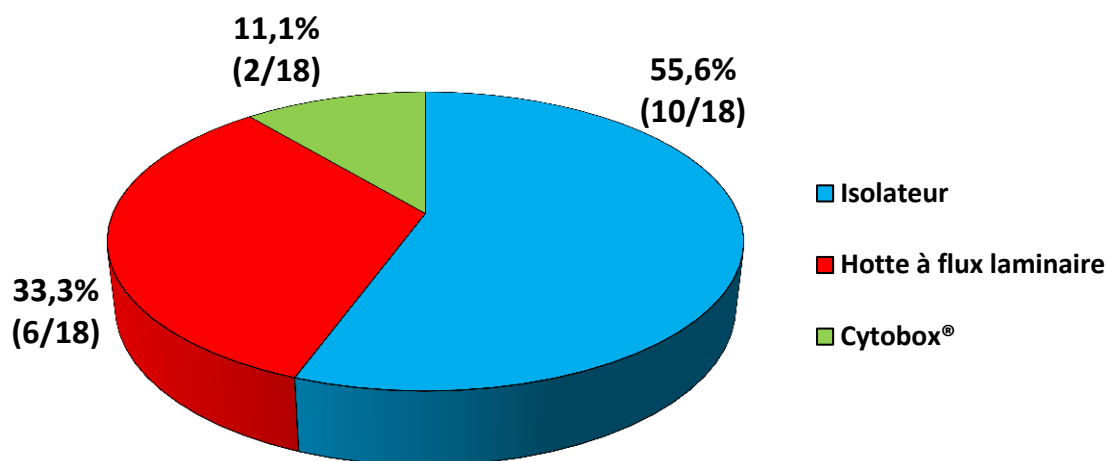


Figure 7 : Type de centralisation.

Pour les établissements avec isolateurs, ces derniers sont en surpression dans 90% des cas (9/10) et en dépression dans 10% des cas (1/10). Par ailleurs, la sortie des préparations se fait via un sas dans 100% des cas (10/10) et deux établissements utilisent en plus des tubings (2/10).

IV.1.3.2. Evacuation et filtration de l'air

Au sujet du site d'évacuation de l'air hors de l'UCPC : 88,9% des pharmaciens (16/18) déclarent que celui-ci se trouve sur le toit. Parmi eux, 37,5% (6/16) précisent qu'il n'est pas à proximité de présence humaine. Un établissement ne connaît pas le lieu d'évacuation (1/18) et pour le dernier (1/18), celle-ci se fait en façade, à distance de toute présence humaine.

Des filtrations en sortie, avant élimination dans l'air ambiant, existent dans 77,8% des UCPC (14/18).

IV.1.3.3. Sas et Locaux

Au niveau des différents types de sas existant au sein des UCPC : 94,4% des unités (17/18) possèdent un sas dédié à l'entrée/sortie des produits et/ou préparations réalisées. La moitié des PUI (9/18) ont un sas commun pour l'entrée/sortie du personnel commun et la sortie des déchets, alors que les autres (8/18 soit 44,4%) ont un sas dédié au personnel et un autre spécifique à la sortie des déchets. Enfin, un établissement (1/18) ne possède aucun sas spécifique.

Afin d'affiner la description des UCPC de Lorraine, il est à noter qu'il existe dans 77,8% des cas (14/18) une douche à proximité de l'unité, en cas d'exposition aux cytotoxiques. La zone de validation pharmaceutique des ordonnances est un espace strictement réservé à cette activité dans seulement 66,7% des cas (12/18) et la zone de dispensation, elle, l'est dans 72,2% des pharmacies (13/18). Pour terminer, une séparation de la préparation des cytotoxiques et des anticorps monoclonaux est notée dans seulement 33,3% des cas (6/18).

IV.1.4. Formation du personnel

IV.1.4.1. Formation initiale

La totalité des PUI (18/18 soit 100%) procède à une formation initiale sur le risque cytotoxique pour tout personnel amené à travailler au sein de l'UCPC. Cette formation est réalisée dans 27,8% des cas (5/18) par le pharmacien responsable de l'UCPC, dans 50,0% des cas (9/18) par le réseau ONCOLOR, et dans 22,2% des cas par les deux entités (4/18). Lorsque le pharmacien responsable de l'UCPC intervient (9/18), la formation réside dans la présentation et l'explication des procédures propres à l'unité dans 100% des cas (9/9). Dans un cas se rajoute l'utilisation de plaquettes sur les risques liés à l'exposition aux anticancéreux, les sources de contamination et les précautions à mettre en œuvre ainsi que d'autres supports issus d'ONCOLOR.

IV.1.4.2. Formation et/ou évaluation continue

Une formation et/ou une évaluation continue(s) des connaissances sur le risque cytotoxique pour le personnel de l'UCPC n'existe(nt) que dans 44,4% des PUI (8/18). Elle est

alors effectuée dans tous les cas par le pharmacien responsable de l'UCPC (8/8 soit 100%). Tous (8/8) réalisent une évaluation des pratiques chez le personnel afin de vérifier le respect des procédures. A celle-ci s'ajoute dans 87,5% des cas (7/8) une formation ponctuelle dans l'année, menée par le pharmacien responsable de l'UCPC. Deux établissements (2/8) proposent également à leur personnel des formations dispensés par des laboratoires et deux autres (2/8), une formation réalisée par ONCOLOR.

IV.1.5. Pratique quotidienne en unité de préparation des chimiothérapies

IV.1.5.1. Habillage

IV.1.5.1.1. Tenue réglementaire de base

Le graphique suivant (cf. Figure 8) présente les différents types d'habillages selon la centralisation : isolateur, Cytobox® ou hotte à flux laminaire.

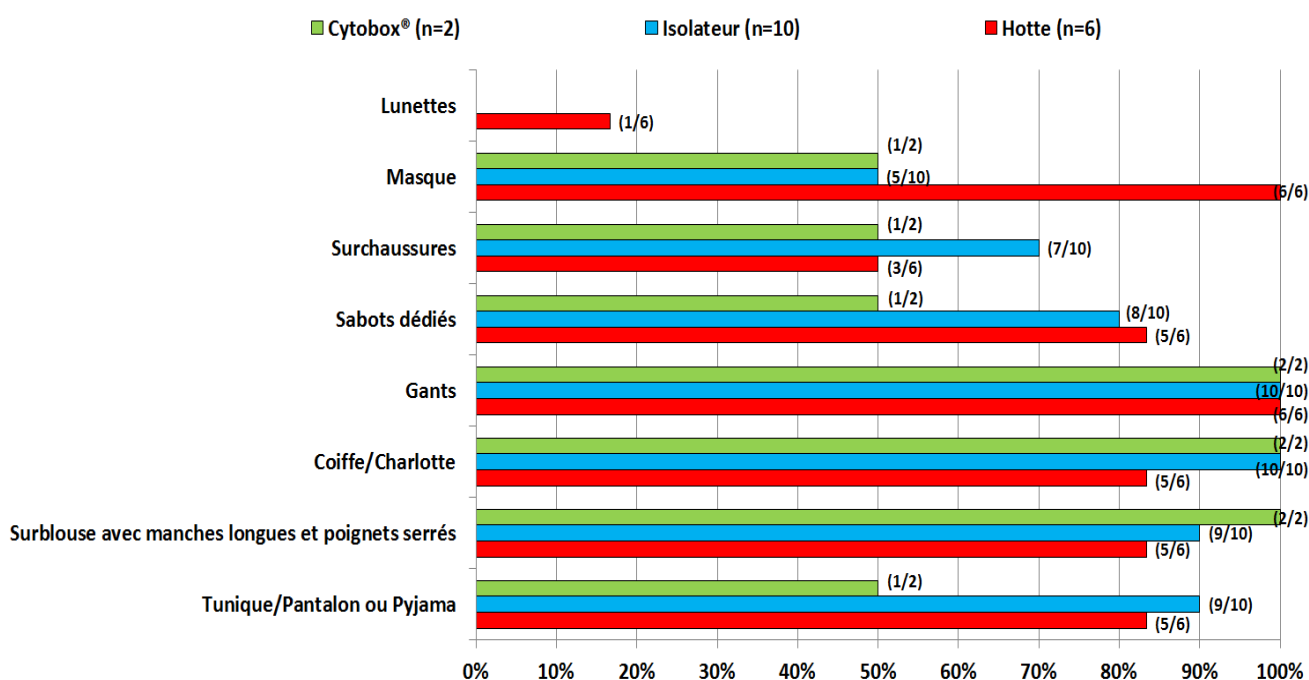


Figure 8 : Habillage en UCPC selon le type de centralisation mise en œuvre.

Le port de gants fait l'unanimité dans toutes les UCPC (18/18). La coiffe/charlotte est systématique mis à part pour un établissement (17/18). La plupart des hôpitaux (13/18) associent la tunique-pantalon et la surblouse (8/10 avec isolateur, 4/6 avec hotte et 1/2 avec

Cytobox®). Cependant, trois PUI (une avec hotte, une avec isolateur et une avec Cytobox®) n'utilisent que la surblouse et parallèlement, deux autres UCPC (une avec hotte et une avec isolateur) n'utilisent que la tunique-pantalon.

Le masque est présent dans la totalité des UCPC avec hottes (6/6) et dans la moitié de celles avec Cytobox® (1/2) ou isolateur (5/10). La moitié des PUI associe sabots et surchaussures (5/10 avec isolateur, 3/6 avec hotte et 1/2 avec Cytobox®). Cinq hôpitaux utilisent uniquement des sabots dédiés (deux avec hotte, trois avec isolateur), deux autres seulement des surchaussures (isolateur) et les deux derniers, *a priori* ni l'un ni l'autre (un avec Cytobox® et un avec hotte). Enfin, l'usage de lunettes est ponctuel puisqu'il ne se rencontre que dans un seul établissement.

IV.1.5.1.2. Type de gants et fréquence de changement

Les deux graphiques ci-dessous représentent successivement les types de gants et de surgants utilisés dans les UCPC, ainsi que leur fréquence de changement (cf. Figure 9 et 10) :

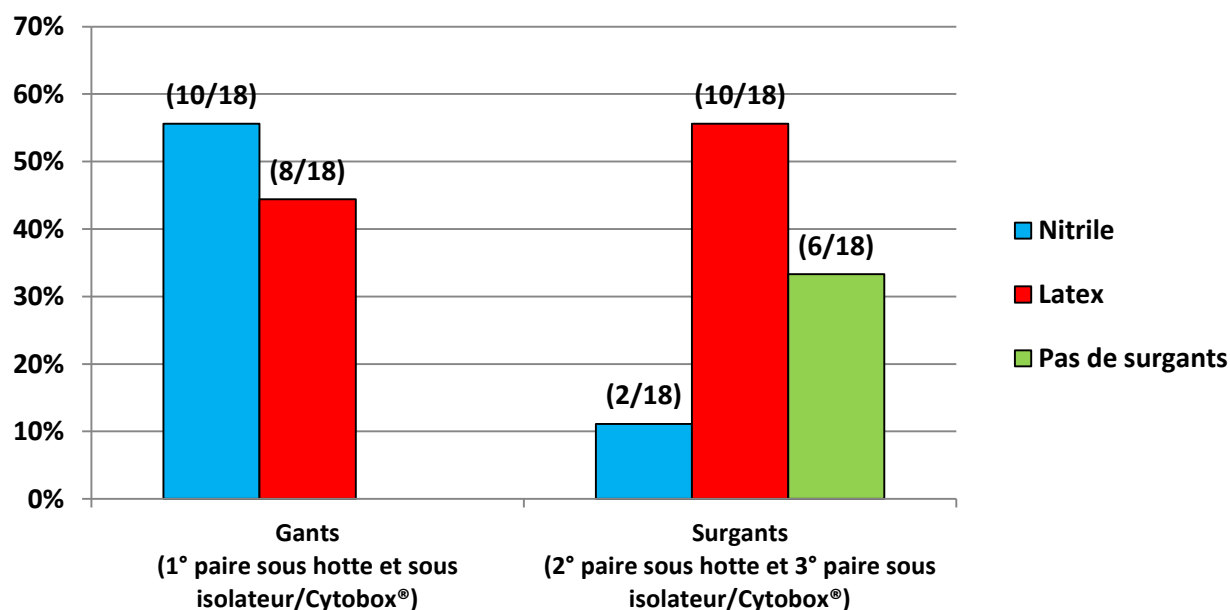


Figure 9 : Type de gants et de surgants utilisés en UCPC.

Pour la première paire de gants, la répartition est à peu près homogène entre gants en nitrile et en latex. Ensuite, 33,3% des PUI (6/18 dont 5 avec isolateur et une avec hotte) révèlent ne pas utiliser de surgants. Seules deux PUI (2/18) continuent d'utiliser des gants en nitrile pour les surgants, tandis que pour les 55,6% restants (10/18), ces derniers sont en latex.

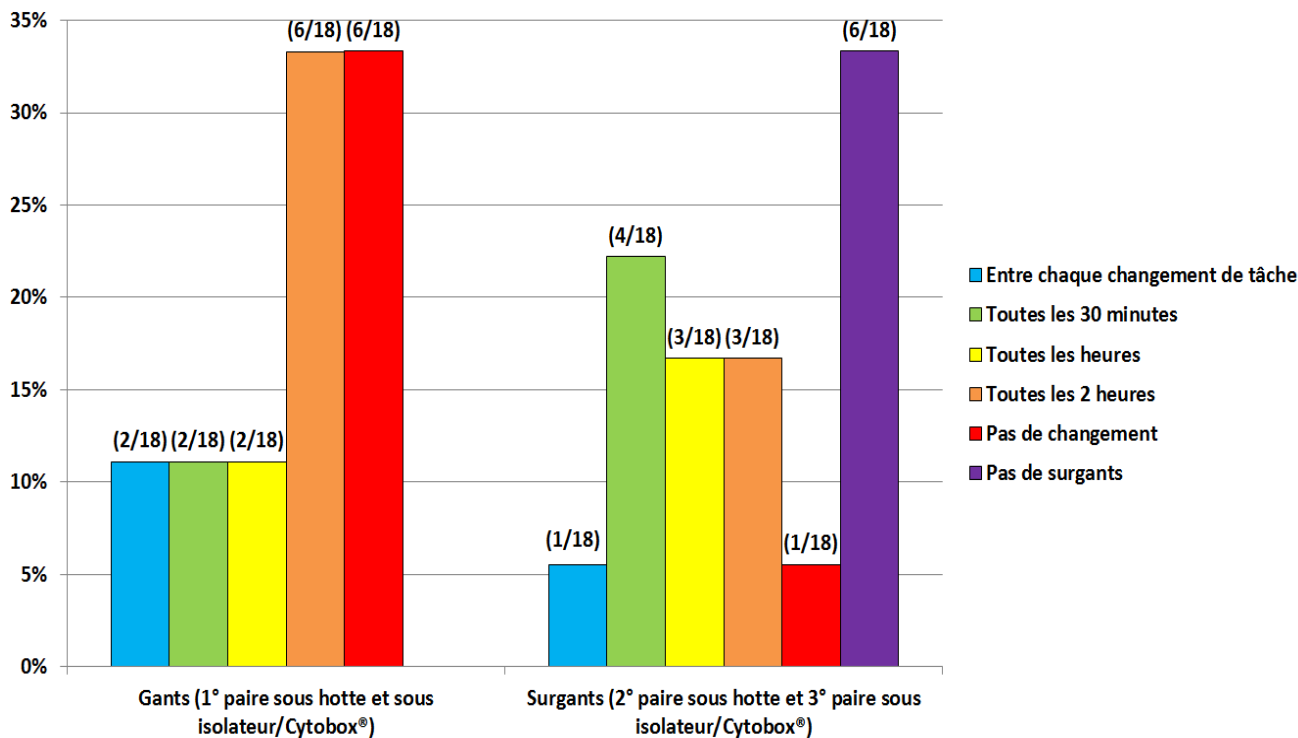


Figure 10 : Fréquence de changement des gants et des surgants utilisés en UCPC.

Plus de la moitié des UCPC (10/18) changent leur première paire de gants toutes les 30 minutes à 2 heures, deux (2/18) entre chaque tâche et tout de même six établissements ne pratiquent aucun changement de cette paire.

Pour la seconde paire de gants, à nouveau plus de 50% des PUI (10/18) procèdent à un changement toutes les 30 minutes à 2 heures selon les cas. Un hôpital ne réalise aucun changement (comme pour la première paire de gants), un autre uniquement entre chaque changement de tâche et presque la moitié (6/18 soit 33,3%) ne rajoute pas de surgants.

En cas de souillure des gants par un agent anticancéreux, la paire la plus externe est bien évidemment changée immédiatement sans respecter les fréquences présentées ci-dessus.

IV.1.5.1.3. Protection du pharmacien

Plus de la moitié des pharmaciens (11/18 soit 61,1%) revêt des gants à la fois pour la dispensation des poches aux services et la délivrance de flacons d'anticancéreux aux préparateurs si besoin. Parmi eux, six pharmaciens (6/11) en portent également pour la validation pharmaceutique.

Parmi les pharmaciens restants, trois (3/18) ne portent des gants que pour la délivrance de flacons et deux (2/18), uniquement pour la dispensation des poches. Par contre, aucun gant n'est jamais porté dans le cas de deux PUI (2/18).

IV.1.5.2. Préparation

IV.1.5.2.1. Type de préparation réalisée

Seules 22,2% des UCPC (4/18) réalisent l'ensemble des anticorps monoclonaux administrés dans l'établissement, y compris ceux destinés à des services tels que la rhumatologie. Pour les autres (14/18 soit 77,8%), la préparation concerne uniquement les anticorps monoclonaux destinés à un traitement anticancéreux.

Un seul établissement en Lorraine (1/18) réalise des préparations destinées à des chimiothérapies hyperthermiques intra-péritonéales.

Une seule pharmacie hospitalière lorraine produit des gélules de cytotoxiques à destination de la pédiatrie. A ce moment-là, la préparation est effectuée sous isolateur avec comme moyens de protection : une tunique/pantalon, une surblouse avec manches longues et poignets serrés, une charlotte/coiffe et des gants. Les matières premières cytotoxiques sont alors stockées de manière sécurisée dans le préparatoire.

IV.1.5.2.2. Type de matériel utilisé

Au niveau du matériel, 38,8% des UCPC (7/18) sont amenées à utiliser, au cours de la préparation, des prises d'air et/ou des systèmes sécurisés sans aiguille type Spike®, le choix de l'un ou de l'autre dépendant essentiellement du type de flacon. En revanche, 27,8% des PUI (5/18) ne se servent que des prises d'air et 16,7% (3/18), que des systèmes type Spike®. Enfin, 16,7% (3/18) des établissements n'emploient aucun des deux, mais font le choix du système clos (Phaseal®, Tevadaptor®...) pour toutes leurs préparations.

Il arrive à 33,3% des pharmaciens (6/18) d'utiliser au sein de leur UCPC des systèmes clos parmi lesquels Phaseal® (2/6), Tevadaptor® (3/6) ou un autre système non précisé (1/6). Sur les six établissements se servant de ces dispositifs, trois les emploient en cas de procédure dégradée, de panne ou de maintenance de l'isolateur/hotte/Cytobox®. Comme mentionnée précédemment, deux autres PUI s'en servent pour la réalisation de toutes leurs préparations. La dernière pharmacie les utilisent à la fois pour l'ensemble de leurs préparations et en cas de marche dégradée.

IV.1.5.2.3. Méthodes et techniques de préparation

Avant toute préparation, 100% des PUI (18/18) effectuent un nettoyage des flacons avant leur entrée dans l'enceinte de fabrication.

Au cours de la préparation des chimiothérapies, la fréquence de changement des champs de travail est très variable. Ainsi, plus de la moitié des établissements (10/18, soit 55,6%) change le champ de travail à chaque nouvelle journée de travail. Pour 11,1% (2/18), le remplacement se fait selon une fréquence déterminée à l'avance (durée en minutes ou nombre de préparations réalisées) et pour encore 11,1% (2/18), il se fait uniquement entre la préparation des anticorps monoclonaux et des cytotoxiques. Pour les 14 établissements évoqués précédemment, un changement supplémentaire est effectué immédiatement en cas de souillure accidentelle. Pour les quatre derniers établissements (4/18), trois procèdent à un changement selon une fréquence prédéterminée et le dernier, seulement entre la préparation des anticorps et des cytotoxiques. Pour autant, aucune mention n'est faite quant à la conduite à adopter en cas de contamination accidentelle.

L'utilisation de compresses au cours de la préparation se fait dans 100% des pharmacies (18/18).

Une purge des perfuseurs avec solvant est pratiquée dans 100% des UCPC ayant répondu (18/18), afin de limiter les contacts du personnel infirmier lors de la pose des chimiothérapies,

IV.1.5.2.4. Prévention des incidents de manipulation

Un kit de casse est présent dans l'intégralité des UCPC (18/18) en cas de bris de flacon.

Dans les hôpitaux équipés d'un isolateur (10/18), 70% des UCPC possèdent en plus ce même kit de casse dans l'isolateur afin de pouvoir intervenir rapidement en cas de casse pendant la préparation. Le problème ne se pose pas pour les autres équipements (hotte ou Cytobox®), pour lesquels un accès direct est possible.

IV.1.5.2.5. Gestion des reliquats

Dans la plupart des UCPC, les reliquats de flacons entamés sont conservés afin de pouvoir les réutiliser et limiter ainsi les pertes de produits et les surcoûts engendrés par celles-ci. Dans un peu plus de la moitié des établissements (10/18, soit 55,6%), il existe des modalités particulières de conservation de ces reliquats afin d'éviter toute contamination microbiologique des flacons, mais également tout risque d'exposition aux anticancéreux (majorés par la présence de conditionnements ouverts).

Pour six établissements (6/10) possédant des isolateurs, les reliquats à conserver à température ambiante sont gardés dans l'isolateur, sans protection particulière. Pour ceux à conserver à 4°C, ils sont emballés dans un sachet plastique fermé et conservés au réfrigérateur.

Dans trois hôpitaux (un avec Cytobox® et deux avec hottes), les reliquats sont systématiquement conditionnés dans un sachet plastique fermé et rangés dans l'UCPC ou au réfrigérateur selon les cas. Enfin, un établissement (avec hotte) protège uniquement le flacon avec un Ercefilm® sur le bouchon.

IV.1.5.2.6. Sortie des préparations

La quasi-totalité des PUI effectuent un essuyage de la préparation finale avant sa sortie de l'enceinte de préparation (17/18 soit 94,4%). Les poches de chimiothérapies sont alors emballées dans 88,9% des cas (16/18) dans un sachet plastique thermosoudé et dans 11,1% des cas (2/18) dans un double sachet plastique thermosoudé.

Dans 77,8% des hôpitaux (14/18), aucune modalité spécifique concernant le nettoyage ou le changement des gants avant emballage n'a été définie, tandis que dans 22,2% des cas (4/18), un nettoyage des gants est effectué avant le conditionnement des poches de chimiothérapies.

IV.1.5.2.7. Chimiothérapies préparées en service de soins

Dans 33,3% des hôpitaux interrogés (6/18), il arrive parfois que des chimiothérapies anticancéreuses soient préparées par le personnel infirmier en service de soins. Cela survient

par exemple lors d'instauration de traitements au cours d'un week-end ou pendant une garde, ou éventuellement en cas d'instabilité du produit à reconstituer.

La totalité des pharmacies concernées (6/6) fournit alors un protocole écrit décrivant les étapes spécifiques de préparation, ainsi que du matériel permettant la sécurisation de la reconstitution. Ainsi trois PUI (3/6) dispensent un système clos de type Phaseal® ou Tevadaptor®. Deux autres pharmacies (2/6) fournissent soit un système sécurisé type Spike® soit un système clos, selon les cas ; et la dernière (1/6) donne uniquement un système de type sécurisé.

IV.1.5.3. Nettoyage et maintenance

Le tableau ci-dessous (cf. Tableau 5) récapitule l'ensemble des réponses obtenues pour les fréquences et les modalités de nettoyage des surfaces et des équipements en UCPC, avec sur fond coloré, les pourcentages prépondérants.

Tableau 5 : Fréquence et modalités de nettoyage des surfaces et des équipements en UCPC.

		Surfaces de travail dans la pièce (n=18)	Surfaces sous hotte (n=6)	Si isolateur ou Cytobox® (n=12)		
				Surfaces dans l'enceinte	Gants néoprène	Manchettes
Rythme de nettoyage	Quotidien	94,4% (17/18)	83,3% (5/6)	91,7% (11/12)	83,3% (10/12)	58,3% (7/12)
	Après chaque campagne d'anticorps monoclonaux			8,3% (1/12)	16,7% (2/12)	
	Autre (modalités non précisées)	5,6% (1/18)	16,7% (1/6)			41,7% (5/12)
Modalités de nettoyage	Alcool	16,7% (3/18)	50% (3/6)	25% (3/12)	25% (3/12)	25% (3/12)
	Détergent/ Désinfectant	83,3% (15/18)	50% (3/6)	75% (9/12)	75% (9/12)	58,3% (7/12)
	Pas de nettoyage					16,7% (2/12)

Les résultats montrent que le nettoyage des surfaces et des équipements est majoritairement quotidien et que celui-ci est préférentiellement réalisé en utilisant un détergent-désinfectant. Il est à noter que pour effectuer tout ce nettoyage, le personnel de l'ensemble des UCPC de Lorraine (18/18) revêt l'habillement réglementaire de base spécifique des UCPC (étudié dans le paragraphe IV.1.5.1).

IV.1.5.4. Contrôles analytiques

Environ un quart des pharmacies hospitalières possédant une UCPC (5/18, soit 27,8%) effectue un contrôle analytique de certaines de leurs préparations de chimiothérapies. Les méthodes employées sont différentes selon l'établissement considéré (injection en flux continu (FIA), gravimétrie (pesée des flacons d'anticancéreux avant et après préparation), spectrophotométrie ultra-violette/visible/infra-rouge, Multispec®).

Des précautions supplémentaires sont prises par les techniciens effectuant ces analyses en plus de leur tenue de base (blouse), car il existe un risque potentiel d'exposition aux anticancéreux. Pour deux établissements, la protection complémentaire est constituée uniquement par le port de gants. Un hôpital associe la coiffe/charlotte aux gants et aux surchaussures. Une autre PUI impose au personnel le port d'une tunique/pantalon, d'une surblouse aux manches longues et poignets serrés, d'une charlotte/coiffe, de gants et d'un masque. Pour le dernier établissement, l'activité analytique est sous-traitée et la protection du technicien extérieur est inconnue.

IV.1.6. Gestion des déchets cytotoxiques

A partir de ce paragraphe, l'effectif total à partir duquel sont réalisées les statistiques est de vingt, car les établissements sous-traitant la fabrication des chimiothérapies sont pris en compte. En effet, il s'agit de résultats d'étapes du processus cytotoxique auxquelles il est possible qu'ils prennent part.

IV.1.6.1. Elimination des déchets

Sont présentés ci-dessous les résultats de l'enquête obtenus pour la gestion des déchets cytotoxiques par les PUI (cf. Tableau 6). Sont mis en évidence sur fond coloré les pourcentages majoritaires ressortant de l'étude.

Tableau 6 : Gestion des déchets cytotoxiques par les PUI.

	Déchets assimilables aux ordures ménagères (DAOM)	Filière DASRI (incinération à 850°C)	Filière spéciale cytotoxique (incinération à 1 200°C)	Non concerné*
Emballages et équipements de protection individuelle non souillés d'anticancéreux (utilisés lors de la préparation)	35% (7/20)	55% (11/20)		10% (2/20)
Déchets souillés de médicaments anticancéreux (utilisés pour la préparation)		40% (8/20)	50% (10/20)	10% (2/20)
Flacons et reliquats d'anticancéreux (utilisés pour la préparation)			90% (18/20)	10% (2/20)
Chimiothérapies partiellement ou non administrées/utilisées			100% (20/20)	
Anticancéreux (IV ou <i>per os</i>) périmés			100% (20/20)	

* (Non concerné : deux établissements sous-traitant leur activité de préparation des chimiothérapies et pour lesquels aucun déchet issu de la fabrication des poches n'est donc à prendre en compte).

Pour l'élimination des équipements et emballages non souillés d'anticancéreux ainsi que pour les déchets souillés, environ la moitié des pharmacies utilisent la filière DASRI alors que celle recommandée par la réglementation est celle des déchets assimilables aux ordures ménagères (DAOM).

Pour le traitement des déchets dits concentrés (flacons, reliquats, préparations partiellement ou non administrées, et traitements périmés), il se fait conformément à la législation, par une filière spécifique aux cytotoxiques, pour la totalité des PUI.

Noter que la rubrique « non concerné » regroupe les deux établissements sous-traitant leur activité de préparation et pour lesquels aucun déchet issu de la fabrication des poches n'est donc à prendre en compte.

IV.1.6.2. Retour des chimiothérapies partiellement ou non administrées

Au sujet des préparations de chimiothérapies partiellement ou non administrées, 85% des PUI (17/20) déclarent que ces dernières sont systématiquement retournées à la pharmacie. Pour les trois établissements pour lesquels un retour n'est pas systématique, deux signalent la destruction des chimiothérapies dans les services de soins et le dernier ne se prononce pas.

Lors du retour des préparations non utilisées à la pharmacie, cette dernière est systématiquement prévenue par téléphone dans 70% des cas (14/20) et le transport se fait par caisses pour 100% des PUI interrogées (20/20). Les poches de chimiothérapies sont renvoyées dans un emballage étanche dans 40% des cas (8/20), dans un emballage non étanche (type sac jaune DASRI) dans 25% des cas (5/20) ou dans un des deux au choix pour 15% des cas (3/20). Dans les derniers 20% des cas (4/20), cette modalité de renvoi n'est pas précisée.

IV.1.6.3. Transport des déchets cytotoxiques

Les manutentionnaires chargés du transport et de l'élimination des déchets cytotoxiques bénéficient d'une formation spécifique sur le risque cytotoxique dans 45% des établissements (9/20). Aucune formation n'est proposée dans 25% des cas (5/20) et dans 30% des hôpitaux (6/20), l'existence ou non d'une telle présentation est inconnue.

Pour les établissements proposant cette formation, celle-ci est effectuée dans 100% des cas par un pharmacien (9/9) assisté parfois par le cadre de santé de la pharmacie (3/9), le cadre hygiéniste (1/9) ou le gestionnaire des déchets (1/9).

IV.1.7. Transport des chimiothérapies vers les services de soins

IV.1.7.1. Matériel d'acheminement des chimiothérapies vers les services

IV.1.7.1.1. Type de matériel

La totalité des établissements lorrains (20/20) effectue le transport des chimiothérapies de la pharmacie vers les services de soins par l'intermédiaire de bacs de transport dédiés uniquement à cet usage. Trois hôpitaux (3/20) utilisent également un système pneumatique pour l'acheminement de certaines préparations, avec des cartouches spécifiquement dédiées à cette utilisation.

IV.1.7.1.2. Nettoyage du matériel de transport

Le matériel utilisé pour le transport des chimiothérapies est potentiellement contaminé et de ce fait, soumis à un nettoyage dont la fréquence et les modalités dépendent des hôpitaux.

Le graphique ci-dessous présente la fréquence de lavage des bacs de transport contenant les chimiothérapies, matériels utilisés par la totalité des PUI (cf. Figure 11).

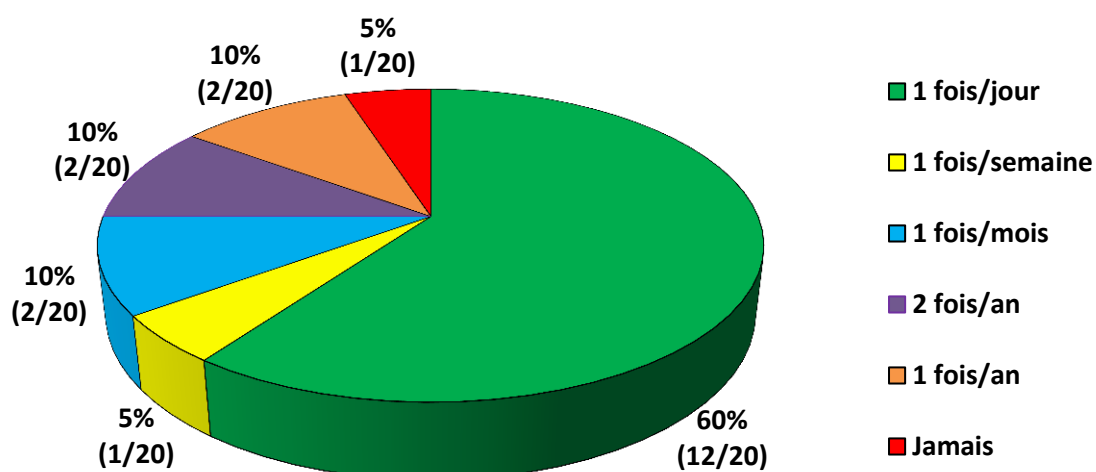


Figure 11 : Fréquence de nettoyage des bacs de transport utilisés pour les chimiothérapies.

La majorité des pharmacies (12/20, soit 60%) nettoie ses bacs de transport tous les jours. Pour les autres (7/20), la fréquence varie d'une fois par semaine à une fois par an. Un seul établissement (1/20) n'effectue aucun nettoyage de ses caisses.

Pour les PUI réalisant un nettoyage (19/20), celui-ci se fait dans 89,5% des cas (17/19) avec un détergent-désinfectant et dans 10,5% des cas (2/19) avec de l'alcool.

Concernant les protections utilisées, 68,4% (13/19) des pharmacies recommandent uniquement le port de gants, 21,1% (4/19) imposent un habillage type UCPC et les 10,5% restants (2/19) ne prennent aucune précaution particulière.

Parmi les trois établissements possédant un pneumatique (3/20), deux hôpitaux nettoient les cartouches dédiées une fois par mois et le troisième, une fois par jour. Tous (3/3) emploient un détergent-désinfectant pour procéder à ce nettoyage. Deux établissements utilisent un habillage type UCPC comme protection et le dernier, simplement le port de gants.

IV.1.7.2. Personnel responsable du transport des chimiothérapies

IV.1.7.2.1. Transport intra-établissement vers les services de soins

Dans 95% des hôpitaux (19/20), le personnel affecté au transport des chimiothérapies vers les services de soins (agent de service hospitalier, brancardier, personnel infirmier...) ne porte pas de gants de protection. Cette pratique est mise en place dans un seul établissement en Lorraine.

Ces travailleurs ont tout de même reçu une information spécifique sur le risque cytotoxique dans 70% des hôpitaux (14/20). Il est à souligner que 15% des établissements (3/20) ne réalisent aucune formation spécifique et que les 15% restants (3/20) ignoraient la réponse à cette question.

Dans le cas où une formation spécifique est mise en place (14/20), celle-ci est réalisée dans 78,6% des cas (11/14) par un pharmacien travaillant en UCPC, dans 14,3% des cas par ONCOLOR (2/14) et dans 7,1% des cas (1/14) par le cadre de santé du service.

IV.1.7.2.2. Sous-traitance et transport inter-établissements

Seuls 25% des hôpitaux lorrains (5/20) effectuent une activité de sous-traitance pour un autre établissement.

Il existe alors une formation spécifique sur le risque cytotoxique pour le transporteur chargé de l'acheminement des chimiothérapies dans 40% des cas (2/5). Celle-ci est alors réalisée par un pharmacien responsable du centre donneur d'ordre (via notamment une procédure rédigée par les pharmaciens de l'UCPC et adressée aux pharmaciens des sites de sous-traitance pour diffusion auprès des agents de transport concernés).

Pour les trois autres établissements (3/5), les pharmaciens des UCPC ne savaient pas si une telle information était réalisée.

IV.1.7.2.3. Transport par prestataire (chimiothérapie à domicile)

En Lorraine, 20% des hôpitaux (4/20) préparent des chimiothérapies destinées à être administrées au domicile des patients. Un seul établissement (1/4) a répondu positivement à l'existence d'une formation spécifique sur le risque cytotoxique pour les prestataires ou

infirmiers venant chercher les chimiothérapies, sans préciser laquelle. Pour les trois autres PUI (3/4), la réponse n'était pas connue des pharmaciens.

IV.1.8. Suivi du personnel exposé

IV.1.8.1. Visite médicale

Les visites médicales pour le personnel travaillant en UCPC ont lieu selon une périodicité variable et dépendante des établissements. Le graphique ci-dessous présente la fréquence des visites médicales pour le personnel des UCPC (cf. Figure 12) :

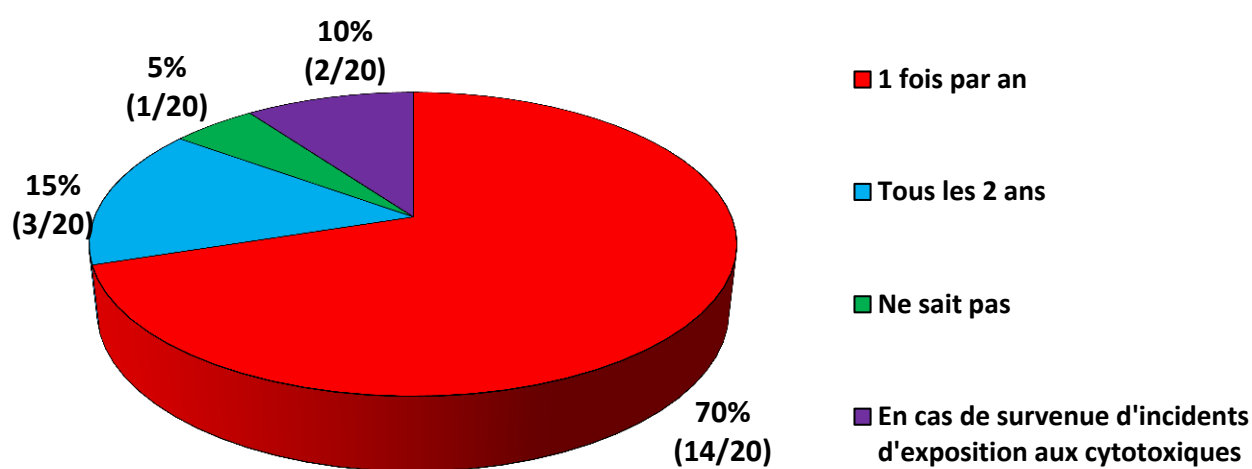


Figure 12 : Fréquence des visites médicales des personnels travaillant en UCPC.

Si la majorité des visites médicales a lieu tous les ans (14/20, soit 70%) ou tous les deux ans (3/20, soit 15%), certaines ne sont pas périodiques puisqu'elles ont lieu uniquement lors de la survenue d'incidents d'exposition (2/20, soit 10%).

Pour les établissements ayant une visite médicale périodique (17/20), certains proposent, en plus de cette dernière, des visites à la demande du personnel (3/17, soit 17,6%) ou encore lors de la survenue d'incidents d'exposition (7/17, soit 41,2%)

IV.1.8.2. Risque cytotoxique et grossesse

La prise de position des établissements sur la conduite à tenir vis-à-vis du personnel féminin exposé varie considérablement selon que l'on considère les femmes enceintes et allaitantes, ou les femmes avec un désir de grossesse (cf. Figure 13).

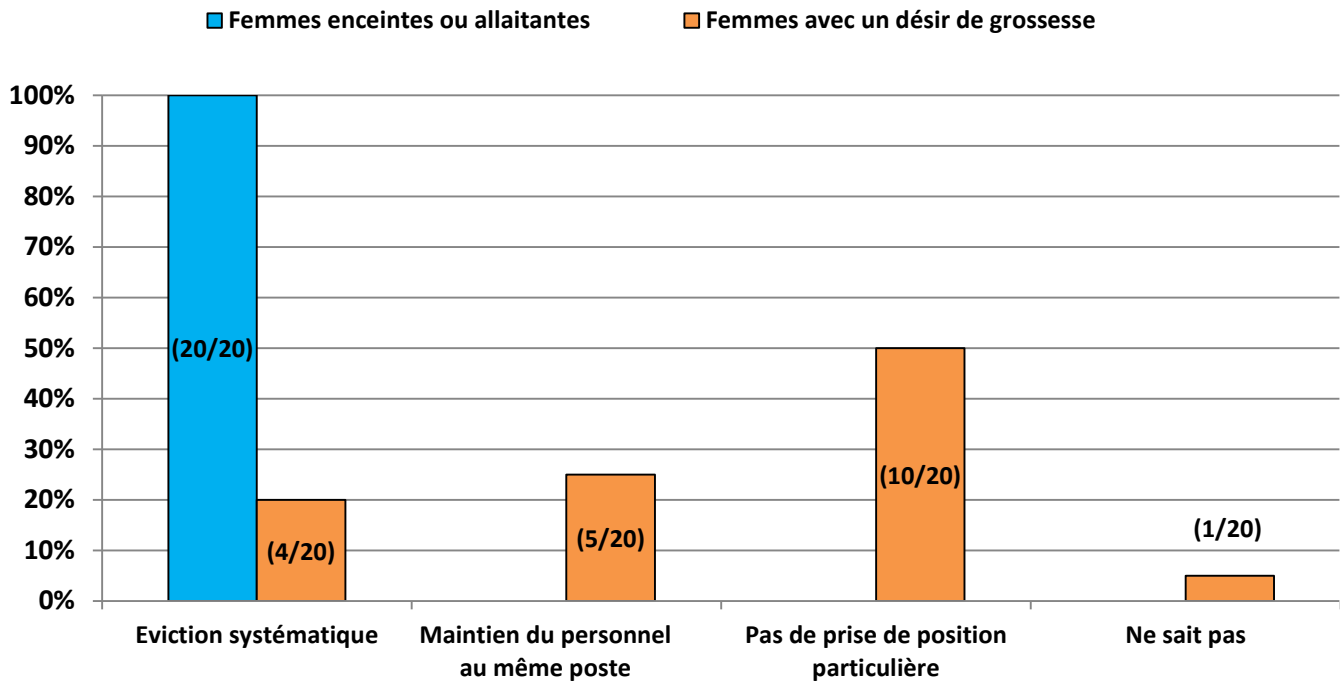


Figure 13 : Position de l'établissement vis à vis de l'exposition aux anticancéreux des femmes enceintes et allaitantes, ou avec un projet de grossesse dans les UCPC.

Pour les femmes enceintes ou allaitantes, l'éviction systématique de tout poste avec une exposition potentielle aux cytotoxiques est décidée dans 100% des cas (20/20), sans exception aucune.

Pour les femmes avec un désir de grossesse, seules 20% (4/20) sont écartées d'office d'un poste à risque. Les autres fonctionnaires sont maintenues à leur poste dans 25% des cas (5/20), ou alors aucune décision n'est fixée et le choix leur revient (notamment en cas de phobie ou crainte spécifique), après concertation avec le reste de l'équipe (10/20, soit 50%).

IV.1.8.3. Evaluation de l'exposition

IV.1.8.3.1. Biométrie ou dosage de cytotoxiques dans les urines

Seuls 25% des pharmaciens (5/20) notifient la réalisation de dosages biologiques de cytotoxiques dans les urines du personnel de leur UCPC (cf. Figure 14).

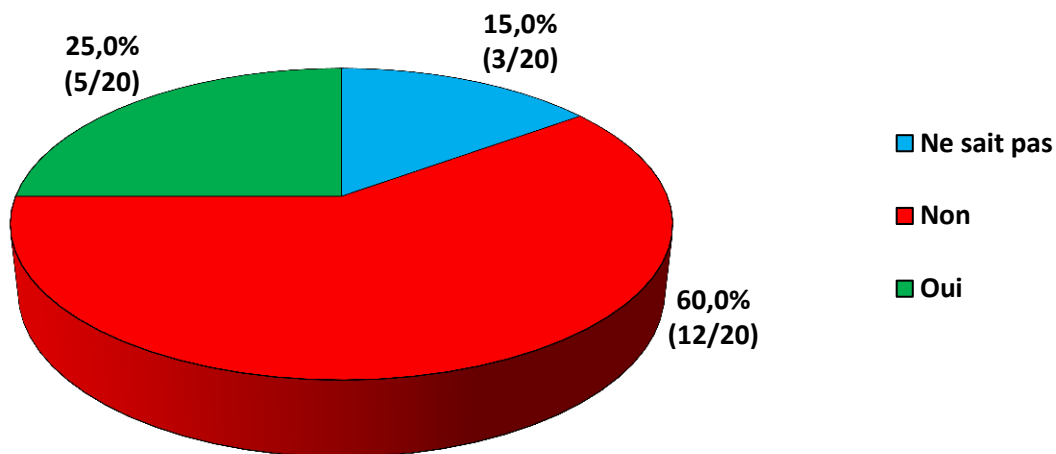


Figure 14 : Existence de dosages de cytotoxiques réalisés dans les urines du personnel exposé en UCPC, d'après les pharmaciens.

Parmi les cinq pharmaciens concernés, seuls trois déclarent avoir été impliqués dans cette démarche. Cependant, les cinq pharmaciens ont été tenu au courant des résultats qui se sont révélés être positifs pour quatre hôpitaux et négatif pour le dernier.

IV.1.8.3.2. Dosage de contamination des surface de travail

Seulement 35% des UCPC (7/20) ont déjà réalisé des tests de contamination de surface par les cytotoxiques (cf. Figure 15).

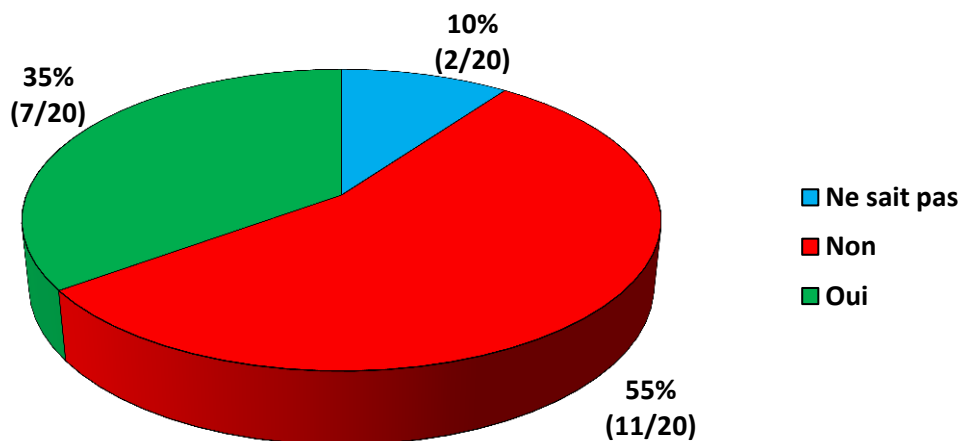


Figure 15 : Existence de tests de contamination de surface réalisés en UCPC, d'après les pharmaciens.

Sur les sept pharmaciens ayant répondu positivement, seuls cinq déclarent avoir fait partie de la mise en place de ce projet. Cependant, la quasi-totalité (6/7) a été tenue au courant des conclusions. Tous les résultats se sont révélés être positifs.

IV.1.8.3.3. Dosage de contamination de l'air ambiant

Pour information, seules deux UCPC (2/20) ont déjà effectué des échantillonnages de l'air ambiant dans leur unité afin de détecter une éventuelle contamination environnementale par les cytotoxiques (cf. Figure 16).

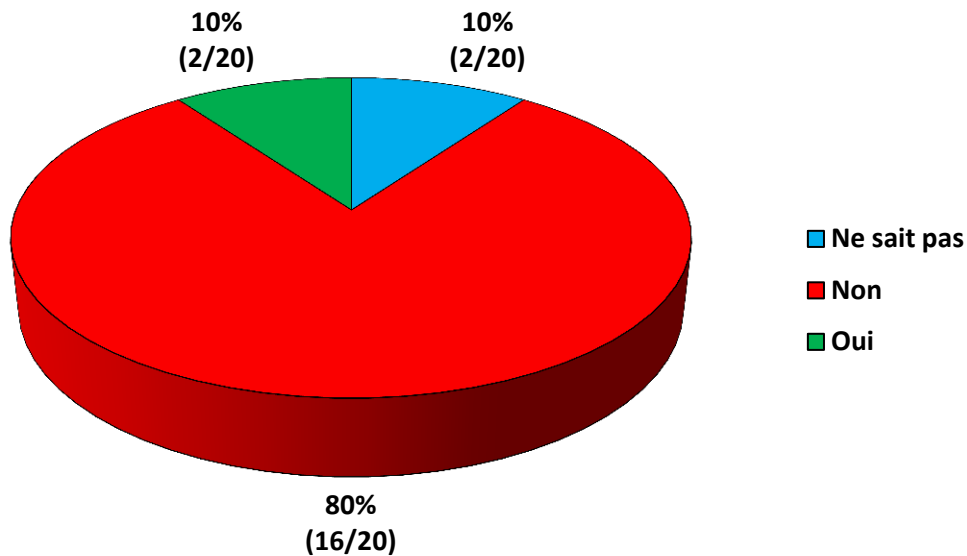


Figure 16 : Existence d'échantillonnages de l'air réalisés au sein des UCPC, d'après les pharmaciens.

IV.1.9. Gestion des essais cliniques

En Lorraine, seules 25% des PUI (5/20) gèrent des essais cliniques sur des anticancéreux.

IV.1.9.1. Stockage des flacons utilisés

Dans tous les cas (5/5), une fois les flacons d'essais cliniques utilisés, ceux-ci sont conservés dans un emballage plastique étanche afin d'être disponibles pour les attachés de recherche clinique (ARC) lors des monitorings. Deux PUI (2/5) déclarent ranger les flacons utilisés dans une pièce spécifique destinée aux retours des essais cliniques, tandis que deux autres (2/5) les gardent dans l'UCPC. La dernière pharmacie n'a pas précisé le lieu de stockage des flacons retournés.

IV.1.9.2. Dispensation et retours

Au cours de la dispensation d'anticancéreux pour essais cliniques (IV ou *per os*), le personnel (pharmacien ou interne) porte des gants dans 60% des cas (3/5). Cependant, lors du retour de traitements *per os* par les patients, seuls 40% du personnel affecté (2/5) portent des gants pour les manipuler (comptabilité, rangement...).

IV.1.9.3. Monitorings

Lors des monitorings d'essais cliniques concernant des anticancéreux, les ARC manipulent systématiquement les retours avec des gants dans seulement 20% des cas (1/5). Dans 40% des cas (2/5), ils en portent parfois et dans 20% des cas (1/5), ils n'en mettent jamais. Le dernier pharmacien ne se prononçait pas sur la réponse à cette question (1/5).

IV.1.9.4. Destruction des périmés et reliquats

Lorsque des traitements d'essais cliniques (IV ou *per os*) doivent être détruits (périmés ou retours/reliquats à éliminer), 80% des PUI (4/5) les détruisent via la filière spéciale cytotoxique à 1 200°C. Le dernier établissement concerné les dirige seulement vers la filière DASRI.

IV.1.10. Rétrocessions

Parmi les pharmacies hospitalières lorraines, 70% (14/20) rétrocèdent des anticancéreux (cytotoxiques, thérapies ciblées...). Cependant, une démarche d'information des patients sur le risque cytotoxique (contamination des *excreta*, manipulation des comprimés, précautions à prendre pour l'entourage...) existe seulement dans 35,7% des cas (5/14) au cours de la dispensation. La personne responsable de la délivrance des informations peut alors être au choix un préparateur (2/5, soit 40% des cas) et/ou un pharmacien (5/5, soit 100% des cas). Les informations sont transmises par entretien oral seul dans 20% des cas (1/5), par plaquette d'information remise au patient dans 20% des cas (1/5) et par les deux moyens simultanément dans 60% des cas (3/5).

Parmi les PUI effectuant des rétrocessions d'anticancéreux, une seule (1/14) rétrocède des gélules de cytotoxiques pédiatriques à destination des enfants. Par contre, le pharmacien

de l'établissement concerné ne connaissait pas les conseils donnés aux parents sur les modalités pratiques d'administration des gélules à leurs enfants.

IV.1.11. Politique de gestion du risque cytotoxique au niveau de la pharmacie

IV.1.11.1. Gestion du risque cytotoxique

Il existe un plan de gestion des risques formalisé dans 55% des PUI interrogées (11/20). Le risque cytotoxique y est alors intégré dans 91% des cas (10/11).

Un référent cytotoxique est présent dans seulement 40% des établissements de santé (8/20) et il s'agit à chaque fois d'un pharmacien exerçant en UCPC (8/8).

Un service de gestion des risques et/ou qualité existe dans la totalité des hôpitaux lorrains (20/20).

Pour la maîtrise, le suivi et la gestion du risque cytotoxique, le pharmacien travaille en collaboration avec un certain nombre d'intervenants. Le graphique ci-dessous présente la répartition des différents professionnels concernés (cf. Figure 17) :

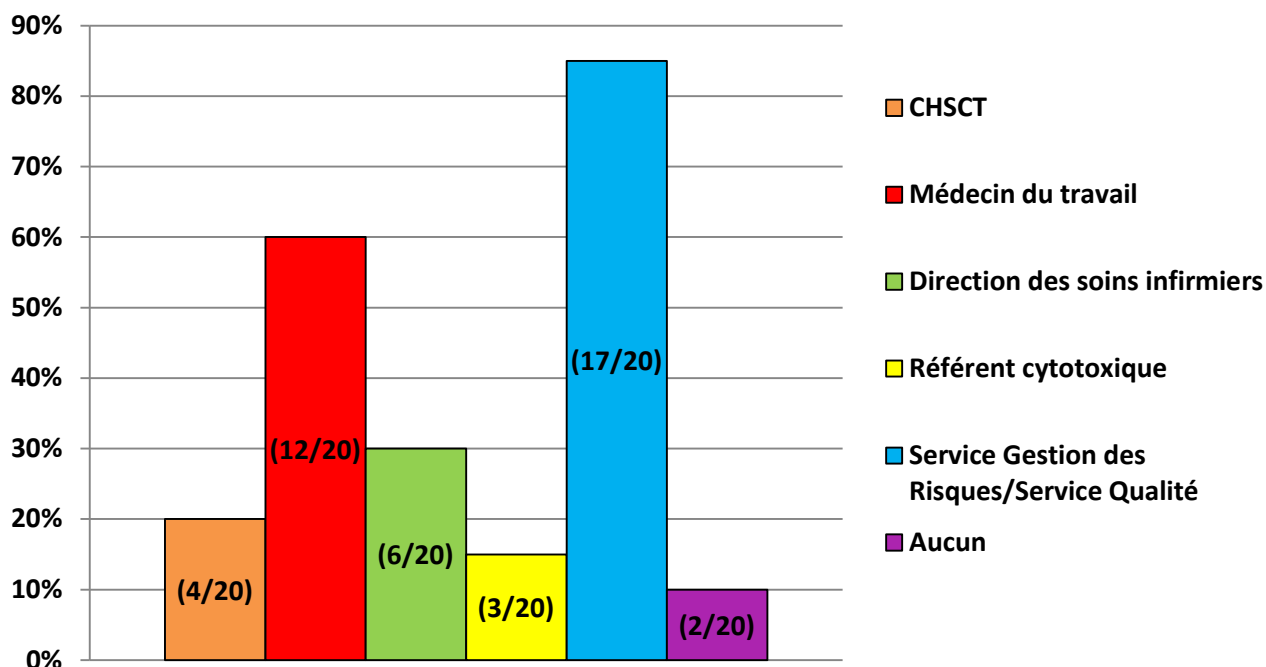


Figure 17 : Professionnels intervenant dans la gestion/le suivi/ la maîtrise du risque cytotoxique.

Pour lutter contre le risque cytotoxique, les pharmaciens travaillent majoritairement de concert avec la médecine du travail (12/20, soit 60%) et le service gestion des risques ou service qualité (17/20, soit 85%). Deux PUI ne recensent aucun collaborateur (2/20).

IV.1.11.2. Veille bibliographique et suivi des incidents

Si seulement 40% des pharmaciens (8/20) effectuent une veille bibliographique sur le risque cytotoxique, 80% (16/20) réalisent un suivi des incidents et/ou dysfonctionnements en lien avec ce risque.

IV.1.11.3. Procédures mises en place

Un grand nombre de procédures en lien avec le risque cytotoxique existe à l'heure actuelle. La figure ci-dessous récapitule les principales procédures mises en place dans les PUI des hôpitaux lorrains (cf. Figure 18).

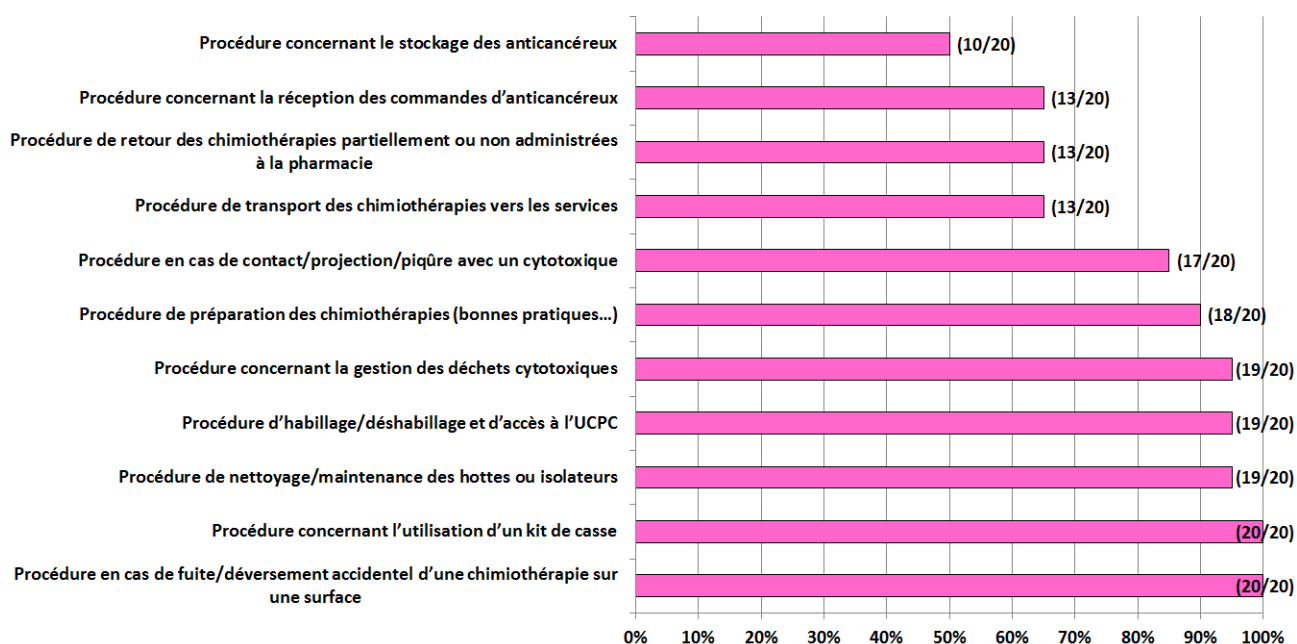


Figure 18 : Procédures liées au risque cytotoxique mises en place dans les UCPC.

Les procédures concernant l'habillage en UCPC, le nettoyage/maintenance du matériel, la préparation et l'élimination des chimiothérapies ainsi que la gestion des éventuels incidents et/ou dysfonctionnements sont largement développées. Celles évoquant la réception,

le stockage, le transport des chimiothérapies ainsi que le retour d'éventuelles poches partiellement ou non administrées le sont nettement moins.

Au sein des PUI interrogées, 20% des pharmaciens (4/20) ignorent l'existence de certaines procédures harmonisées sur le risque cytotoxique (gestion des déchets, réception des anticancéreux...), disponibles actuellement sur le site d'ONCOLOR.

IV.1.12. Besoins et attentes des pharmaciens vis-à-vis du risque cytotoxique

Sur les vingt pharmaciens ayant répondu au questionnaire, 85% (17/20) déclarent avoir déjà répondu à des questions relatives au risque cytotoxique, posées par les services de soins (manipulation des comprimés, gestion des *excreta*...). *A priori*, cela n'est pas un problème puisque 95% (19/20) estiment avoir une bonne connaissance du risque cytotoxique. Par ailleurs, 75% d'entre eux (15/20) ont le sentiment que ce risque est suffisamment pris en compte au sein de leur établissement.

Dans l'optique d'améliorer sans cesse la prise en charge du risque cytotoxique sont présentées ci-dessous différentes actions/dispositions que les pharmaciens lorrains espèrent du réseau ONCOLOR (cf. Figure 19) :

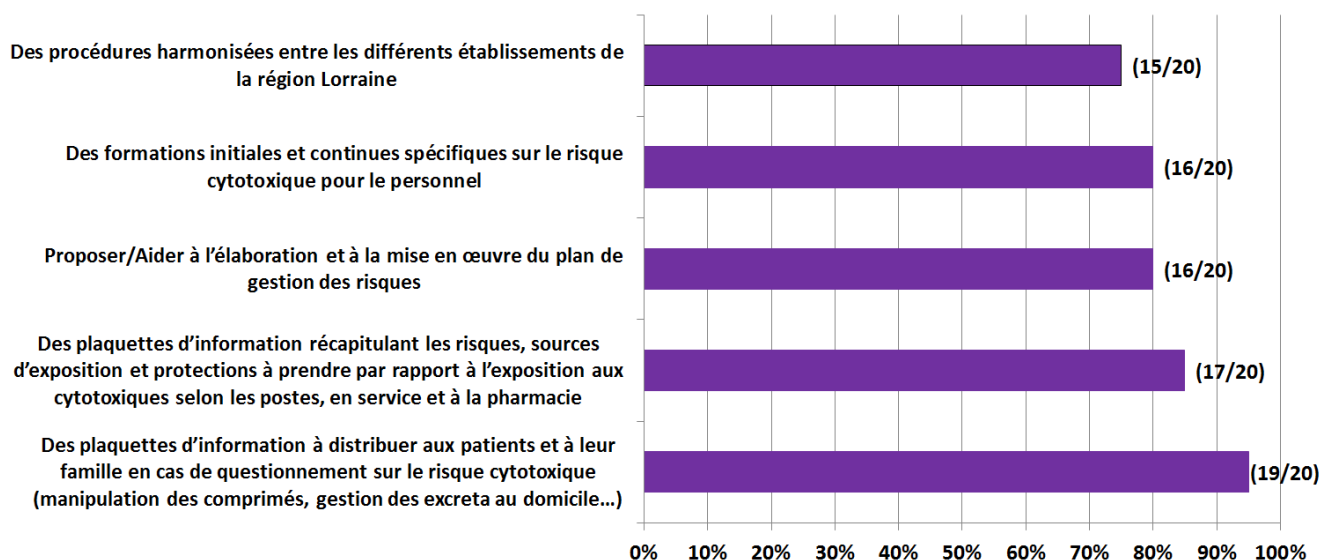


Figure 19 : Attentes des pharmaciens responsables d'UCPC vis-à-vis du réseau ONCOLOR.

Toutes les propositions présentées ci-dessus intéressent fortement les pharmaciens responsables d'UCPC, qu'il s'agisse de la rédaction de procédures harmonisées au niveau régional, de la proposition de formations initiales ou continues, ou encore de la création de supports d'information à destination des professionnels de santé ou des patients.

En complément de ces propositions, un des pharmaciens lorrains serait intéressé par l'élaboration de recommandations sur la fréquence de réalisation des contrôles de contamination chimique, par la coordination d'un travail expérimental avec l'INRS et la réalisation d'une étude au niveau régional sur la pertinence de l'utilisation ou non de systèmes clos pour certains cytotoxiques en particulier.

IV.2. Prise en charge du risque cytotoxique par les services de soins

Au total, 39 services de soins ont répondu à notre questionnaire sur l'ensemble de la région Lorraine. Le taux de réponse est compliqué à calculer, car il est difficile d'estimer précisément le nombre de services effectuant des chimiothérapies. En effet, certains font exclusivement de la chimiothérapie, d'autres prennent en charge des pathologies diverses dont le cancer et d'autres encore ne réalisent des chimiothérapies que très ponctuellement. D'après les informations recueillies auprès des pharmaciens hospitaliers, le nombre maximal de services de soins effectuant des chimiothérapies en Lorraine pourrait être estimé à 103. Le taux de réponse ne serait alors que de 37,9%. Si l'on exclut les services considérés comme faibles prescripteurs de chimiothérapies, le nombre de services serait alors de 81 et le taux de réponse atteindrait 48,1%.

Voici présentée ci-dessous la répartition des différents services répondants, selon le caractère ambulatoire ou conventionnel de l'hospitalisation et leur discipline d'activité (cf. Figures 20 et 21).

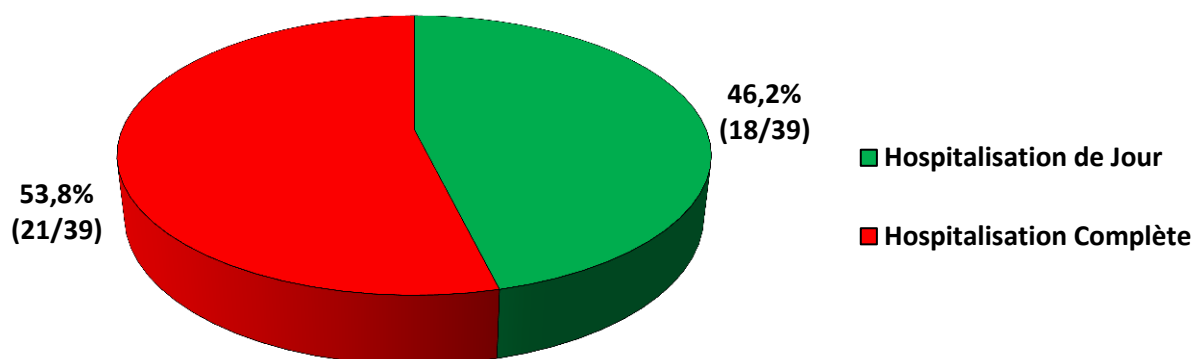


Figure 20 : Types de service ayant répondu.

La répartition entre les deux types de services est relativement homogène puisque l'on retrouve une quasi-égalité entre hospitalisation de jour (18/39, soit 46,2%) et hospitalisation complète (21/39, soit 53,8%).

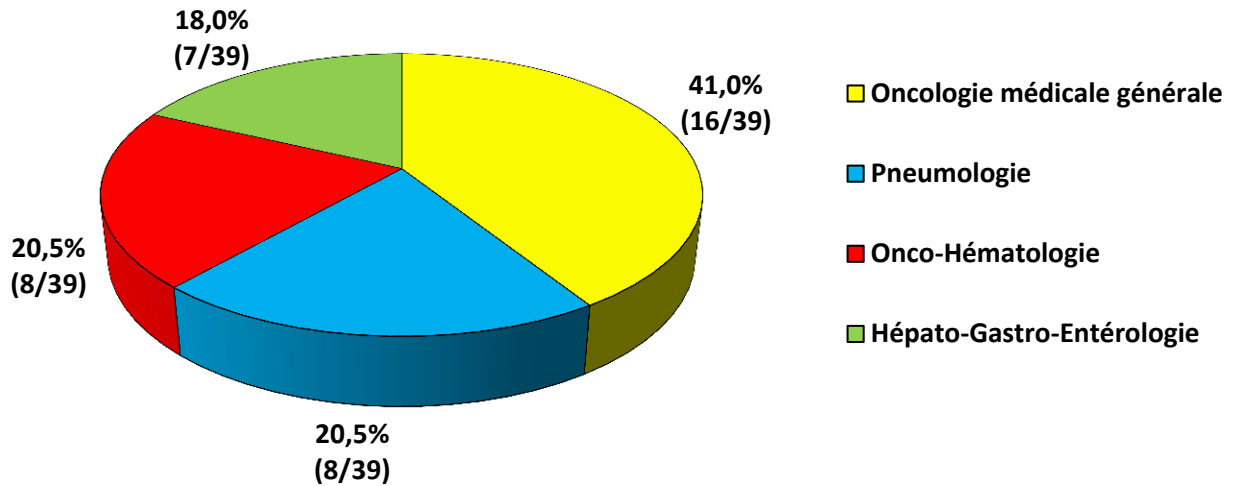


Figure 21 : Répartition des disciplines d'activité des services de soins ayant répondu.

La majorité des services de soins ayant répondu exerce en oncologie médicale générale (16/39 soit 41,0%). Cette discipline regroupe des services prenant en charge des malades atteints de tous types de cancers. Ainsi, on y retrouve mélangées la sénologie, la gynécologie, la pneumologie, l'hématologie, l'hépto-gastro-entérologie... Sont ensuite représentés de manière équitable les services s'occupant exclusivement de pneumologie (8/39, soit 20,5%), d'onco-hématologie (8/39, soit 20,5%) ou d'hépto-gastro-entérologie (7/39, soit 18,0%). Parmi toutes les réponses, une seule provient d'un service d'oncologie pédiatrique.

IV.2.1. Réception et stockage des chimiothérapies dans le service de soins

IV.2.1.1. Réception des chimiothérapies

Il existe différents moyens d'acheminer les chimiothérapies depuis la pharmacie jusqu'aux services de soins utilisateurs. Ceux-ci sont présentés dans le graphique ci-dessous (cf. Figure 22) :

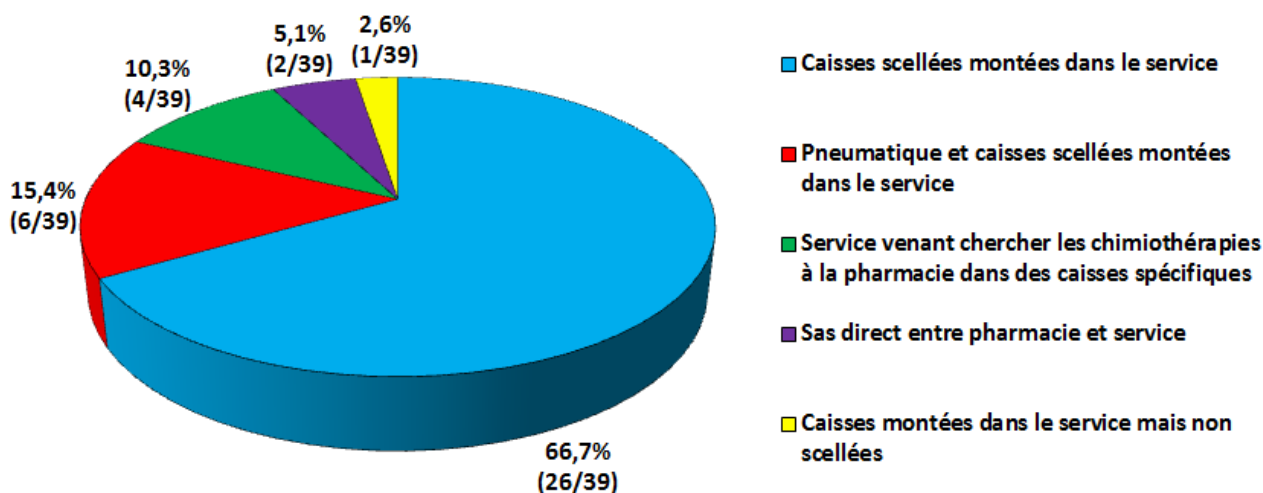


Figure 22 : Moyens d'acheminement des chimiothérapies dans les services de soins.

La majorité des services de soins (26/39 soit 66,7%) reçoivent les chimiothérapies dans des caisses scellées apportées par des coursiers, des brancardiers ou encore des agents de services hospitaliers. Ceci assure une sécurité en cas de chute et/ou de choc, évitant ainsi tout déversement accidentel. Certains récupèrent les traitements au choix par caisses scellées et/ou directement par pneumatique (6/39, soit 15,4%). Les autres moyens d'acheminements sont, quant à eux, beaucoup moins employés.

Lors de la réception des chimiothérapies dans les services de soins, seulement 56,4% du personnel infirmier (22/39) portent des gants afin de manipuler les poches d'anticancéreux. Pour 43,6% des infirmiers (17/39), aucun moyen de protection particulier n'est utilisé lors de la réception.

IV.2.1.2. Stockage des chimiothérapies

Au sujet du stockage des chimiothérapies en attente d'administration dans les services, le graphique ci-dessous (cf. Figure 23) montre clairement qu'il existe peu de zones spécifiques dédiées uniquement à entreposer ces traitements. Ainsi, seuls 35,9% des services (14/39) possèdent une zone de rangement spécifique pour les poches à garder à température ambiante. De même, à peine 25,6% (10/39) déclarent avoir un réfrigérateur dédié uniquement au stockage des poches à conserver à 4°C, sans présence d'autres médicaments à l'intérieur.

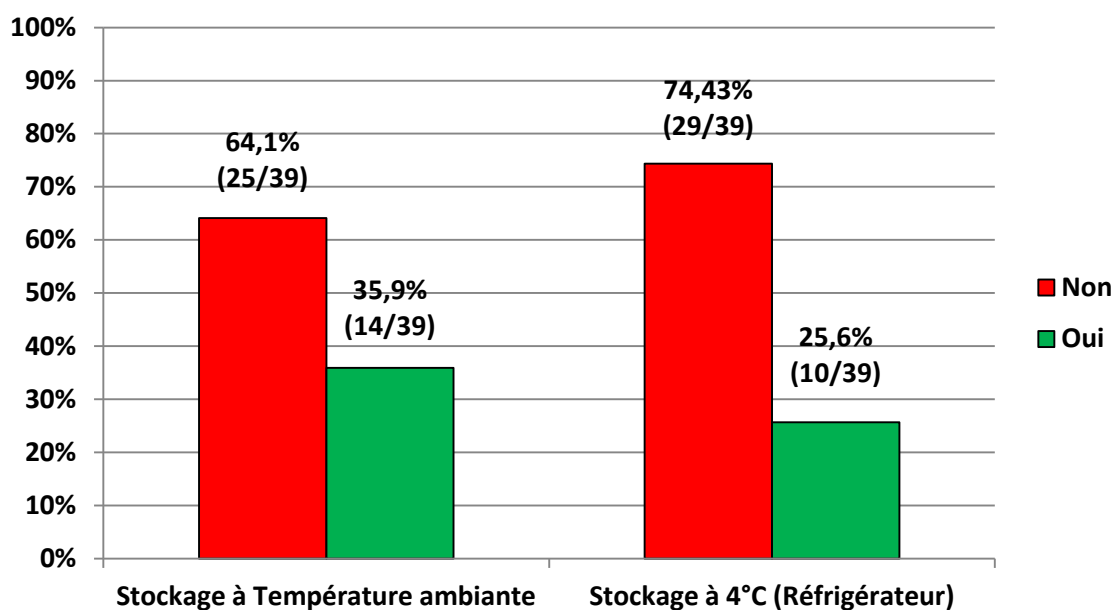


Figure 23 : Existence d'une zone de stockage spécifique pour les chimiothérapies en attente d'administration.

IV.2.2. Manipulation des chimiothérapies et des excréta

IV.2.2.1. Manipulation des chimiothérapies intraveineuses

Pour 87,2% des services interrogés (34/39), les chimiothérapies dispensées par la pharmacie sont fournies avec une tubulure préalablement purgée par du solvant afin de limiter les risques d'exposition aux cytotoxiques pour le personnel infirmier. Pour les 12,8% restants (5/39), deux cadres ne savent pas si cela se fait et trois déclarent que cela n'est pas réalisé.

La présence d'un kit de casse en cas de déversement ou de fuite accidentelle d'une chimiothérapie est confirmée par 71,8% des services de soins (28/39). Dans 23,1% des cas (9/39), aucun kit n'est disponible et enfin deux cadres ignorent la présence ou non d'un tel kit.

Lors du branchement, de l'administration ou de la dépose d'une chimiothérapie, certaines précautions sont prises par le personnel infirmier, en complément de la tenue réglementaire de base, afin de se protéger de toute exposition aux anticancéreux. La répartition des différents équipements de protection individuelle mis en œuvre est présentée dans le graphique ci-dessous (cf. Figure 24) :

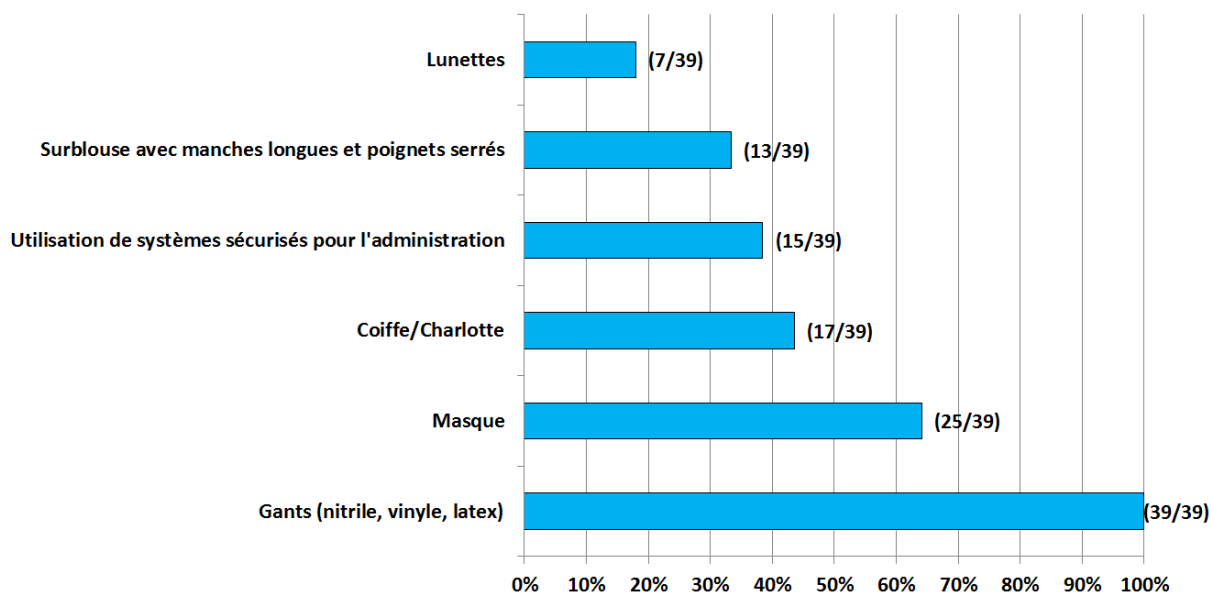


Figure 24 : Equipements de protection individuelle mis en oeuvre par le personnel infirmier en complément de la tenue réglementaire de base lors du branchement/administration/dépose de chimiothérapies .

On observe que la totalité du personnel infirmier (39/39) utilise des gants lors de la pose, de l'administration et de la dépose des chimiothérapies, et environ 64,1% (25/39) portent un masque lors de ces gestes. L'usage des autres équipements de protection est moins fréquent et le port de lunettes, ponctuel (7/39 soit 17,9%).

Différents types de gants sont utilisés : nitrile, vinyle ou latex. Leur répartition est représentée dans le graphique ci-après (cf. Figure 25).

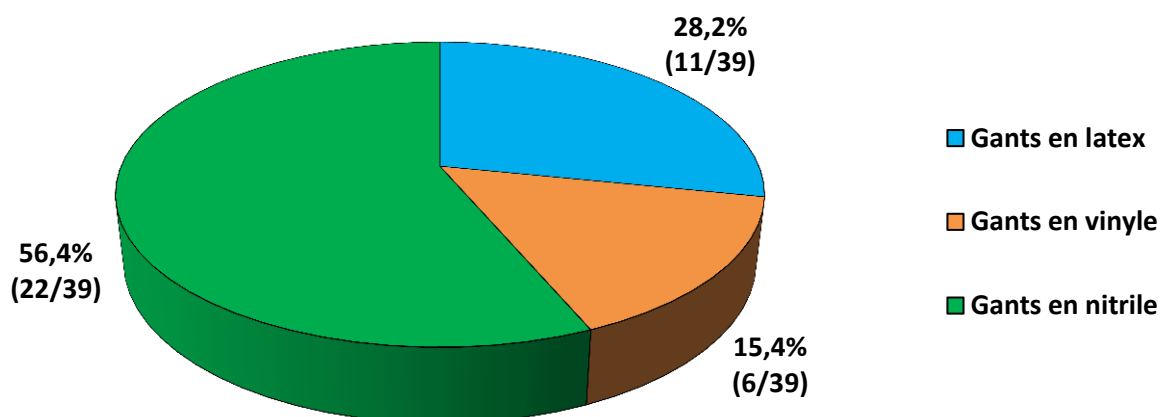


Figure 25 : Types de gants utilisés par le personnel infirmier.

Environ la moitié du personnel infirmier (22/39, soit 56,4%) utilise des gants en nitrile ; suit le port de gants en latex chez 28,2% des intéressés (11/39). Les gants en vinyle ne sont utilisés que par une minorité de personnes, soit 15,4% (6/39).

Dans 20,5% des services interrogés (8/39), il arrive que des chimiothérapies soient préparées directement dans le service par les infirmières et non à la pharmacie. Cela survient lorsqu'une chimiothérapie est instaurée en urgence pendant les gardes ou le week-end, ou encore si la durée de stabilité ne permet pas de réaliser les poches à l'avance. Voici présentés ci-dessous les différents équipements de protection individuelle utilisés lors de la préparation des traitements en services de soins (cf. Figure 26) :

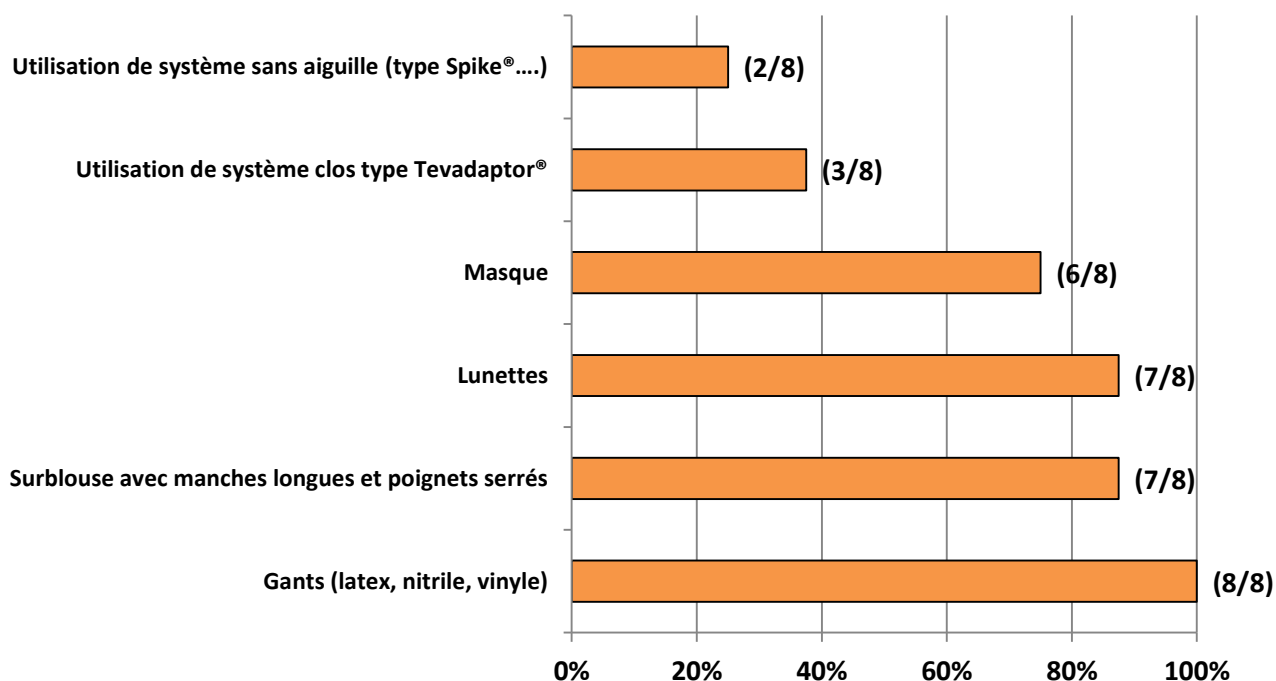


Figure 26 : Equipements de protection individuelle lors de la préparation de chimiothérapies en service en complément de la tenue réglementaire de base.

Lors de la préparation de chimiothérapies en service de soins, l'ensemble du personnel infirmier interrogé porte des gants (gants en latex pour 4/8 et en nitrile pour 4/8). La quasi-totalité utilise des lunettes (7/8), des surblouses (7/8) et des masques (6/8). L'emploi de système clos et sans aiguille reste ponctuel.

IV.2.2.2. Manipulation des chimiothérapies orales

Environ 69,2% des services de soins (27/39) déclarent administrer des chimiothérapies orales à leurs patients, tandis que 23,1% (9/39) n'en administrent pas et que 7,7% des cadres (3/39) ignorent si cela se fait.

Dans le cas où des traitements *per os* sont donnés aux patients dans le service, 63,0% du personnel infirmier (17/27) portent des gants, alors que 29,6% (8/27) n'en utilisent pas et que dans 7,4% des cas (2/27) l'information est inconnue des cadres. Par ailleurs, un seul service (1/27) évoque avoir déjà dû écraser un anticancéreux ou ouvrir une gélule de cytotoxique, ceci afin d'adapter le dosage : il s'agit du seul service d'oncologie pédiatrique à avoir répondu. Environ 74,1% des services (20/27) n'ont jamais eu besoin de recourir à cette pratique et six services (6/27) étaient incapables de répondre à la question.

IV.2.2.3. Manipulation des excréta

Voici présentés ci-dessous (cf. Figure 27) les différents équipements de protection individuelle employés par le personnel de soins, en complément de la tenue réglementaire de base, pour la manipulation des *excreta* des patients sous chimiothérapies (sueurs, urines, fèces, vomissures...) et le nettoyage du matériel de recueil des *excreta* (toilettes, bassins à urine...).

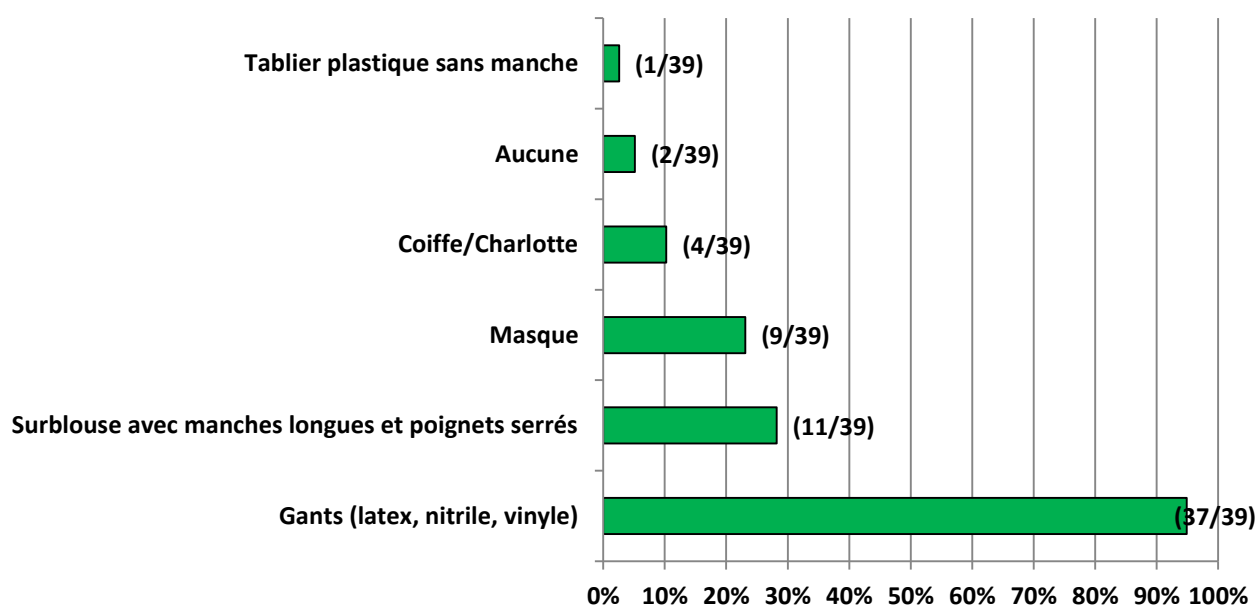


Figure 27 : Equipements de protection individuelle portés lors de la manipulation des *excreta* et du nettoyage du matériel de recueil des *excreta* en complément de la tenue réglementaire de base.

Si le port de gants est quasi-systématique (37/39, soit 94,9% des cas), les autres équipements de protection individuelle sont peu utilisés et les lunettes ne le sont même jamais. Deux services déclarent d'ailleurs n'employer aucune précaution complémentaire à la tenue réglementaire de base. Concernant les gants utilisés, on retrouve une majorité de gants en nitrile (21/37, soit 56,8%), suivis par ceux en latex (8/37, soit 21,6%) à égalité avec ceux en vinyle (8/37, soit 21,6%).

IV.2.3. Gestion des déchets cytotoxiques

Sont présentés ci-dessous les résultats de l'enquête obtenus pour la gestion des déchets cytotoxiques par les services de soins (cf. Tableau 7). Sont mis en évidence sur fond coloré les pourcentages majoritaires ressortant de l'étude.

Tableau 7 : Gestion des déchets cytotoxiques par les services de soins.

	Destruction dans le service de soins		Destruction à la pharmacie
	Déchets assimilables aux ordures ménagères (DAOM)	Filière DASRI (incinération à 850°C)	Filière spéciale cytotoxique (incinération à 1 200°C)
Emballages et équipements de protection individuelle non souillés d'anticancéreux	48,7% (19/39)	51,3% (20/39)	
Déchets souillés de médicaments anticancéreux (poches vides, tubulures...)		84,6% (33/39)	15,4% (6/39)
Chimiothérapies partiellement administrées/tubulures déjà percutees		28,2% (11/39)	71,8% (28/39)
Chimiothérapies non administrées/non utilisées		10,3% (4/39)	89,7% (35/39)

Si les résultats montrent que la majorité des chimiothérapies partiellement administrées (71,8%) et non administrées (89,7%) est éliminée correctement via une filière spécifique pour les cytotoxiques avec incinération à 1 200°C, il existe tout de même un pourcentage non négligeable qui ne l'est pas. Ainsi, 28,2% des services (11/39) détruisent des chimiothérapies partiellement administrées par la filière DASRI. Parmi les 11 services

concernés, quatre (4/11 et 4/39) éliminent également les chimiothérapies non entamées par ce même circuit DASRI, ce qui n'est pas conforme à la réglementation.

Par ailleurs les déchets souillés de médicaments anticancéreux suivent bien la filière DASRI pour 84,6% des services (33/39). Par contre, les déchets non souillés d'anticancéreux sont éliminés seulement pour moitié par la filière des DAOM (48,7%) qui leur est dédiée et pour l'autre moitié par la filière DASRI (51,3%), alors que cela ne le nécessite pas selon la réglementation.

Au sujet du retour des chimiothérapies à la pharmacie : quatre services (4/39 ne renvoient jamais les chimiothérapies (qu'elles soient partiellement administrées ou non) à la pharmacie, mais les détruisent via la filière DASRI. Pour un service ne renvoyant à la pharmacie que les poches non entamées, le cas ne s'est jamais présenté (1/39). Pour les trente-quatre autres services ayant répondu (et retournant à la pharmacie des chimiothérapies partiellement et/ou non administrées selon les cas), la pharmacie est systématiquement prévenue du retour de poches dans 100% des cas (34/34).

A propos des modalités de retour :

- Dans 82,4% des cas (28/34) : le retour se fait dans l'emballage d'origine ou dans un sac étanche avec acheminement par caisses dans 85,7% des cas (24/28), par pneumatique dans 7,1% des cas (2/28) et de manière inconnue pour 7,1% des cas (2/28).
- Dans 17,6% des cas (6/34) : le retour se fait dans un emballage étanche ou non étanche, avec acheminement par caisses dans la moitié des cas (3/6) et de manière inconnue pour l'autre moitié (3/6).

IV.2.4. Formation du personnel sur le risque cytotoxique

IV.2.4.1. Formation initiale

Une formation initiale sur le risque cytotoxique, les sources d'exposition et les précautions à prendre pour tout personnel soignant arrivant dans le service est réalisée dans 43,6% des cas (17/39). Différents intervenants participent à cette formation : on retrouve ainsi le cadre de santé dans 88,2% des cas (15/17), suivi de près par le pharmacien dans 82,4% des cas (14/17), puis le médecin du travail et le référent cytotoxique dans les mêmes proportions à savoir 11,8% (2/17). Il existe différents moyens pour effectuer cette formation initiale : ceux-ci sont détaillés dans le graphique ci-après (cf. Figure 28) :

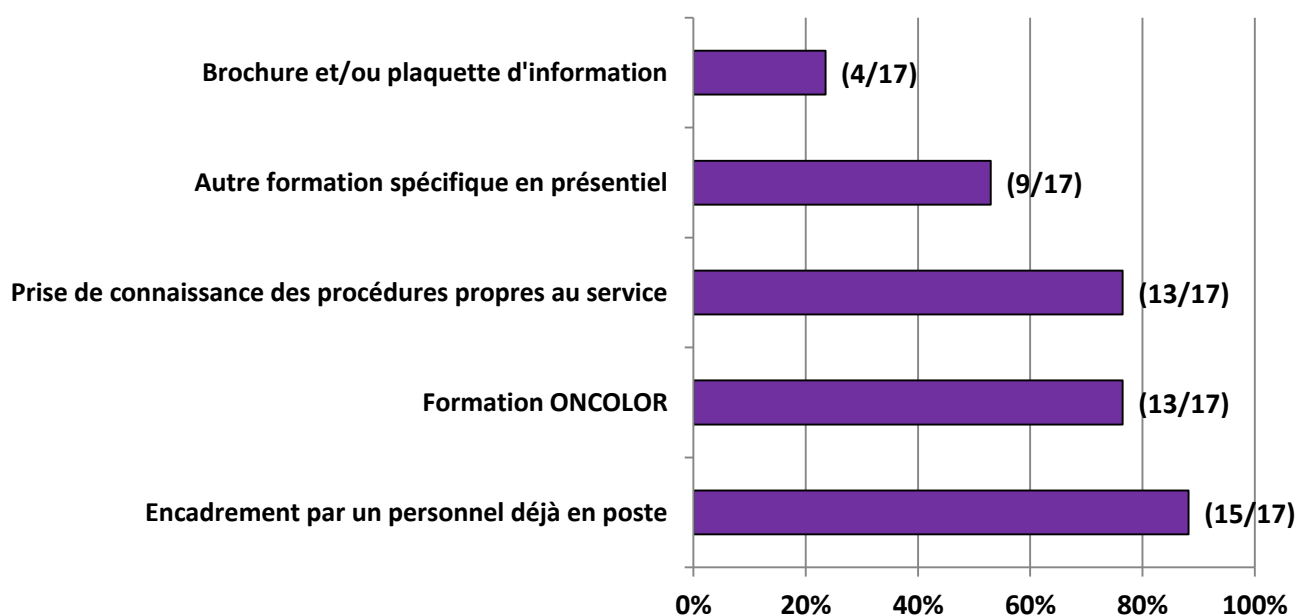


Figure 28 : Type de formation initiale sur le risque cytotoxique pour le personnel des services de soins.

La formation initiale des soignants sur le risque cytotoxique passe évidemment par la prise de connaissances des procédures propres au service et l'encadrement par un personnel déjà en poste. Cependant des formations additionnelles comme la formation ONCOLOR ou d'autres formations spécifiques en présentiel se rencontrent dans respectivement 76,5% (13/17) et 53% (9/17) des cas.

IV.2.4.2. Formation et/ou évaluation continue(s)

Une formation et/ou une évaluation continue(s) des connaissances des soignants sur le risque cytotoxique est mise en place dans seulement 30,8% des cas (12/39). Elle est réalisée dans plus de la moitié des cas par le cadre de santé (7/12, soit 58,4%), dans 25,0% par la cellule de formation continue (3/12) et à égalité dans 8,3% des cas (1/12) par le pharmacien ou l'ensemble de l'équipe médicale. Elle peut alors prendre alors différentes formes : une formation théorique continue (2/12) ; une évaluation par le biais d'audits (1/12), de questionnaires (3/12) ou l'entretien annuel (4/12) ; ou encore la réalisation de formations spécifiques en présentiel (2/12), ces dernières touchant malheureusement peu de soignants.

IV.2.4.3. Procédures mises en place dans le service de soins

Si de nombreuses procédures existent sur la prise en charge du risque cytotoxique dans les services de soins, toutes ne sont pas forcément rédigées ou mises en pratique. Le graphique ci-dessous (cf. Figure 29) présente les principales procédures relatives au risque cytotoxique et la proportion des services les ayant mises en place.

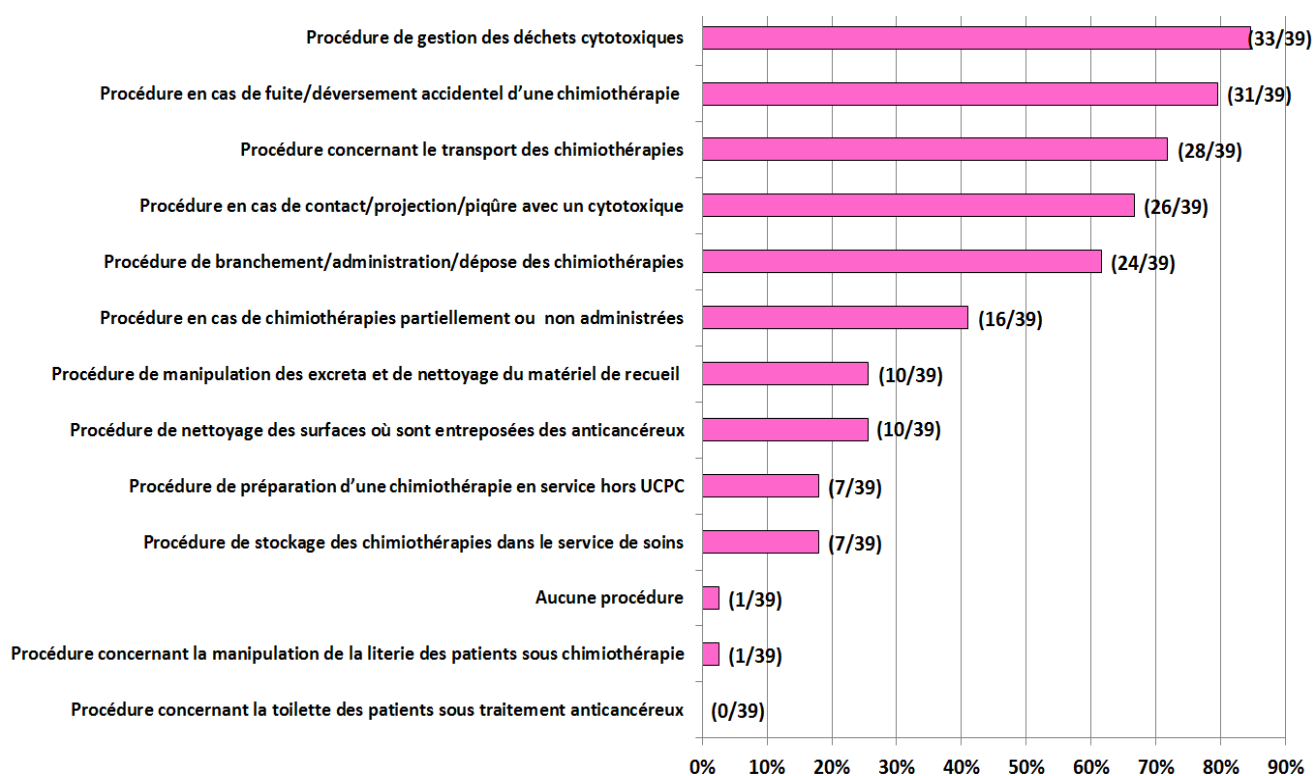


Figure 29 : Procédures sur le risque cytotoxique mises en place dans les services de soins.

Les procédures sur la gestion des incidents, l'administration, le transport ou encore l'élimination des chimiothérapies sont largement développées dans les services de soins. *A contrario*, celles concernant le contact potentiel avec des *excreta* (manipulation des *excreta* et de la literie, nettoyage du matériel de recueil, toilette des patients...) sont très peu représentées.

IV.2.5. Suivi et protection du personnel soignant exposé

IV.2.5.1. Visite médicale

Les visites médicales pour le personnel de santé ont lieu selon une périodicité variable et dépendant des établissements. Le graphique ci-dessous présente la fréquence des visites médicales pour le personnel de soins interrogés (cf. Figure 30) :

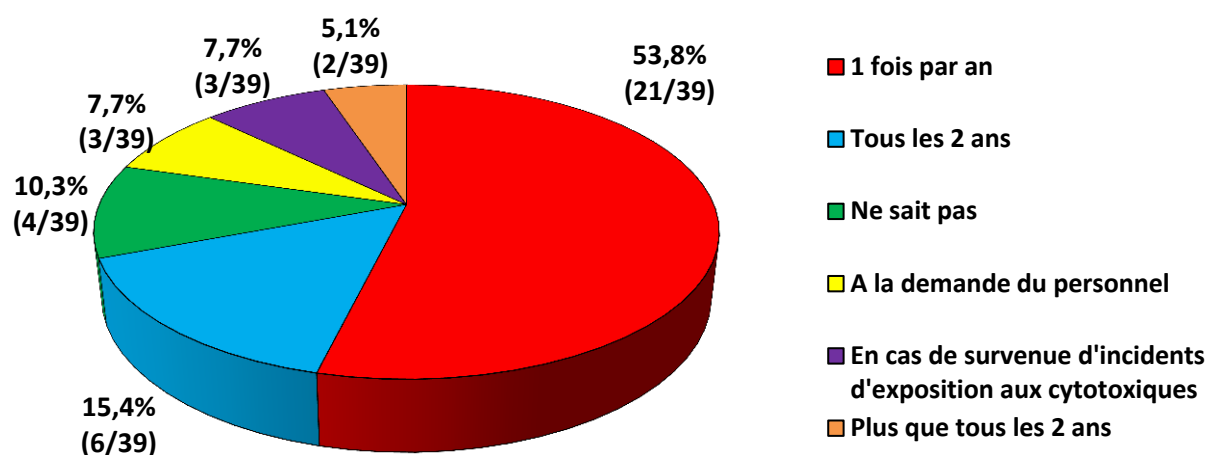


Figure 30 : Fréquence des visites médicales des personnels de soins

Si la majorité des visites médicales ont lieu tous les ans (21/39, soit 53,8%) ou tous les deux ans (6/39, soit 15,4%), certaines ne sont pas périodiques puisqu'elles ont lieu uniquement à la demande du personnel (3/39, soit 7,7%) ou lors de la survenue d'incidents d'exposition (3/39, soit 7,7%).

Pour les établissements ayant une visite médicale périodique (29/39), certains proposent, en plus de cette dernière, des visites à la demande du personnel (4/29, soit 13,8%) ou encore lors de la survenue d'incidents d'exposition (10/29, soit 34,5%)

IV.2.5.2. Risque cytotoxique et grossesse

La prise de position des établissements sur la conduite à tenir vis-à-vis du personnel féminin exposé varie considérablement selon que l'on considère les femmes enceintes et allaitantes, ou les femmes avec un désir de grossesse (cf. Figure 31).

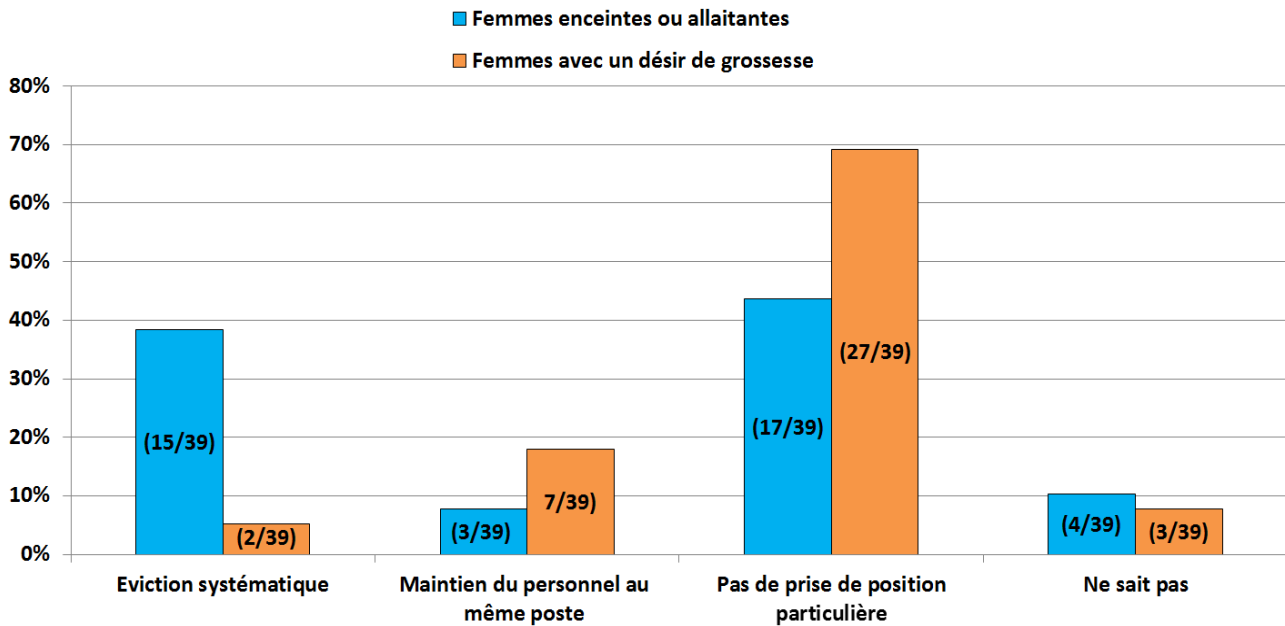


Figure 31 : Position de l'établissement vis-à-vis de l'exposition aux anticancéreux des femmes enceintes et allaitantes ou avec un projet de grossesse, dans les services de soins.

Pour les femmes enceintes ou allaitantes, l'éviction systématique de tout poste avec une exposition potentielle aux cytotoxiques est décidée dans 38,5% des cas (15/39). Dans les autres services, les femmes enceintes sont soit maintenues au même poste par manque d'effectif dans 7,7% des cas (3/39), soit aucune prise de position n'est arrêtée et le choix dépend alors de la volonté de la personne concernée dans 43,6% des cas (17/39).

Pour les femmes avec un désir de grossesse, seules 5,1% (2/39) sont exclues d'un poste à risque. Les autres soignantes sont maintenues à leur poste dans 17,9% des cas (7/39) ou alors aucune décision n'est fixée et le choix leur revient, après concertation avec le reste de l'équipe médicale (27/39, soit 69,2%).

IV.2.5.3. Evaluation de l'exposition

IV.2.5.3.1. Biométrie ou dosage de cytotoxiques dans les urines

Seuls 7,7% des cadres de santé (3/39) notifient la réalisation de dosages biologiques de cytotoxiques dans les urines du personnel de leur service de soins (cf. Figure 32). A noter que parmi les trois cadres concernés, deux sont issus du même établissement de santé.

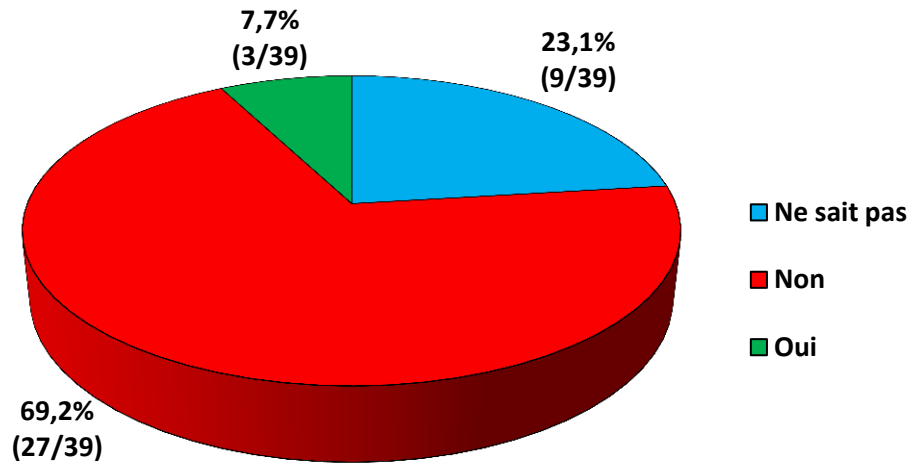


Figure 32 : Existence de dosages de cytotoxiques réalisés dans les urines du personnel exposé, d'après les cadres de santé.

Parmi les trois cadres de santé concernés, un seul déclare avoir été impliqué dans cette démarche. Cependant, les trois cadres ont été tenus au courant des résultats qui se sont révélés être positifs chez le personnel de santé suivi.

IV.2.5.3.2. Dosage de contamination des surface de travail

Seuls 10,2% des services de soins ayant répondu (4/39) ont participé à la réalisation de tests de contamination de surface par les cytotoxiques (cf. Figure 33). A noter que parmi les quatre cadres concernés, deux sont issus du même établissement de santé.

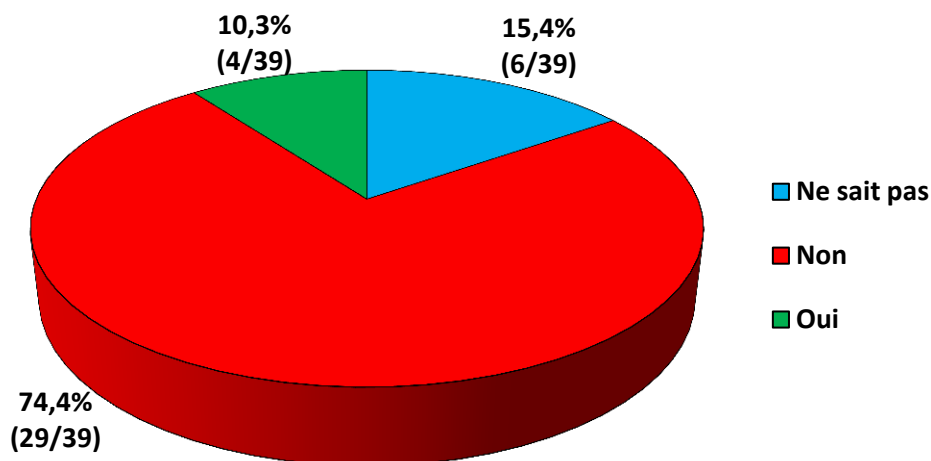


Figure 33 : Existence de tests de contamination de surface réalisés, d'après les cadres de santé.

Sur les quatre cadres de santé ayant répondu, seul un déclare avoir fait partie de la mise en place d'un tel projet. Cependant, tous ont été tenus au courant des conclusions malgré leur implication non systématique. Trois résultats sont revenus positifs et un négatif (à noter les résultats positifs provenant de deux services de soins du même établissement).

IV.2.6. Informations sur le risque cytotoxique aux patients rentrant à domicile

Lors du retour à domicile des patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie, plusieurs questions relatives au risque cytotoxique peuvent se poser : précautions de manipulation pour les comprimés, risques de contamination par les *excreta*, protections à prendre vis-à-vis de l'entourage...

Une démarche d'information sur le risque cytotoxique pour les patients rentrant à domicile est réalisée par seulement 18,0% des services ayant répondu (7/39). Dans 69,2% des cas (27/39), cela n'est pas développé, et enfin, 12,8% des cadres (5/39) ignorent si cela est réalisé ou non dans leur service. Pour les sept services ayant mis en place cette démarche, ce sont les infirmières qui sont responsables de la délivrance des informations au patient. Pour deux services (2/7), interviennent également le médecin et le pharmacien.

La transmission des informations se fait uniquement par entretien oral dans 57,1% des cas (4/7), via des plaquettes ou brochures d'information dans 14,3% des cas (1/7) et par ces deux moyens simultanés dans 28,6% des cas (2/7).

Il a été demandé aux cadres des services si le personnel soignant avait déjà dû faire face à des questions relatives au risque cytotoxique de la part des patients et/ou de leur entourage. Seuls 12,8% (5/39) ont répondu positivement ; 71,8% (28/39) ont répondu négativement et les 15,4% restants (6/39) ignorent si cela est déjà survenu ou pas. Les principales questions ayant alors été posées aux soignants évoquaient :

- les précautions à prendre après une chimiothérapie vis-à-vis de l'entourage et notamment des enfants ou petits-enfants (4/5, soit 80% des cas) ;
- l'élimination urinaire des anticancéreux (1/5, soit 20% des cas).

Parmi les cinq services ayant été sollicités par les patients (5/39), quatre ont déclaré être à l'aise pour répondre à ces questions, à l'inverse du dernier qui a avoué ne pas maîtriser suffisamment le sujet par manque de connaissances. A noter que parmi les cinq services concernés, deux sont issus du même établissement de santé.

IV.2.7. Attentes des services de soins

Les services de soins révèlent avoir des attentes vis-à-vis du réseau ONCOLOR. Celles-ci sont présentées sur le graphique ci-après (cf. Figure 34).

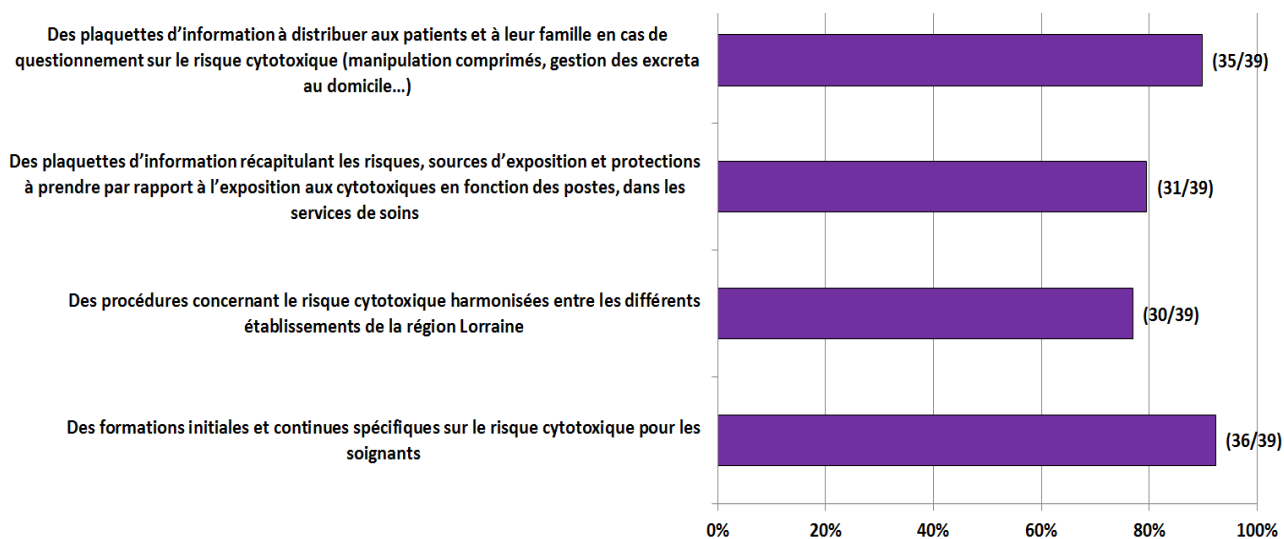


Figure 34 : Attentes des services de soins vis-à-vis de la prise en charge du risque cytotoxique.

Ainsi, parmi les différentes propositions formulées, les cadres de santé sont fortement demandeurs de formations initiales et continues sur le risque cytotoxique pour le personnel puisque cela revient dans 92,3% des cas (36/39). De même, la création de supports d'information sur le risque cytotoxique répondant aux questions des patients et de leur entourage revient dans 89,7% des cas (35/39).

IV.3. Prise en charge du risque cytotoxique par les services de soins réalisant des chimiothérapies hyperthermiques intra-péritonéales

Un seul centre en Lorraine réalise des chimiothérapies hyperthermiques intra-péritonéales (CHIP). Par conséquent, le taux de réponse pour cette catégorie professionnelle est de 100%. Pour information, l'établissement effectue des CHIP à ventre ouvert, avec réchauffage et re-circulation permanente du perfusé en circuit fermé.

IV.3.1. Manipulation des chimiothérapies et des excréta

IV.3.1.1. Locaux et personnels concernés par la CHIP

Au cours de la réalisation de CHIP, le personnel exposé est toujours le même, avec une équipe dédiée. L'accès à la salle de bloc est restreint et l'effectif, réduit au minimum. Aucun refus de participer à une CHIP par crainte d'une exposition aux cytotoxiques n'a été signalé parmi le personnel.

La ventilation mise en place dans la salle opératoire où se déroulent les CHIP est la même que pour les autres interventions, c'est-à-dire un plafond soufflant avec surpression et renouvellement de l'air au taux de 50 volumes par heure.

IV.3.1.2. Mesures de protections individuelles et collectives

Les protections individuelles prises par le personnel de bloc au cours du réchauffement et/ou de l'administration de la chimiothérapie anticancéreuse varient selon la catégorie professionnelle considérée. Parmi ces mesures, on retrouve le port de :

- Tunique/Pantalon ou Pyjama
- Gants en latex et en nitrile (avec double paires de gants)
- Masque
- Surblouse avec manches longues et poignets serrés
- Manchettes
- Protection oculaire
- Charlotte ou Coiffe
- Sabots

Aucun kit de casse n'est présent en salle opératoire en cas de fuite ou de déversement accidentel d'une chimiothérapie. Aucun aspirateur visant à récupérer les fumées et/ou les aérosols éventuels de cytotoxiques n'est utilisé.

Enfin, certaines précautions supplémentaires sont mises en place autour du patient afin de limiter la diffusion des cytotoxiques durant l'intervention. Ainsi, un champ opératoire occlusif maintenu par des écarteurs et un couvercle protecteur limitent les projections provenant de la cavité abdominale.

Pour les protections prises par le personnel soignant en charge de la manipulation des *excreta* et du nettoyage du matériel de recueil des patients ayant bénéficié d'une CHIP, on retrouve :

- Tunique/Pantalon ou Pyjama
- Gants en nitrile
- Charlotte ou Coiffe

IV.3.2. Gestions des déchets cytotoxiques

Les emballages et équipements de protection individuelle non souillés d'anticancéreux sont éliminés par la filière des déchets assimilables aux ordures ménagères.

Les déchets souillés de médicaments cytotoxiques (poches vides, tubulures) suivent la filière DASRI avec incinération à 850°C. Le liquide de CHIP emprunte la même filière de déchets. Aucun traitement par une filière spéciale cytotoxique avec incinération à 1 200°C n'est utilisé.

IV.3.3. Formation et information du personnel sur le risque cytotoxique

Il n'existe aucune formation initiale sur le risque cytotoxique, les sources d'exposition et les précautions à prendre pour les soignants amenés à participer à une CHIP. Par voie de conséquence, aucune formation ou évaluation continue des connaissances sur le risque cytotoxique n'est réalisée auprès des soignants.

Au sujet des procédures sur le risque cytotoxique, le cadre de santé fait état de l'existence de certaines, mais qui ne sont malheureusement pas connues du personnel effectuant le traitement par CHIP au bloc opératoire.

IV.3.4. Suivi du personnel soignant exposé

IV.3.4.1. Visite médicale

Le personnel soignant exposé aux cytotoxiques dans le cadre de CHIP bénéficie d'une visite médicale tous les deux ans. Par contre, la mention de cette activité n'est pas consignée dans le dossier médical, malgré les risques majorés par rapport à une administration classique d'anticancéreux.

IV.3.4.2. Grossesse et risque cytotoxique

A propos de l'exposition des femmes enceintes ou allaitantes aux procédures de CHIP, la situation est claire : il s'agit d'une éviction d'un commun accord avec l'ensemble de l'équipe médicale. Par contre, aucune prise de position particulière n'est prise pour les femmes ayant un projet de grossesse. Cela dépend donc de la volonté de la personne.

IV.3.4.3. Evaluation de l'exposition

Aucun dosage biologique de cytotoxiques dans les urines du personnel participant à des CHIP n'a été effectué. De même, aucun dosage de contamination de surface ou échantillonnage de l'air n'a été réalisé afin de détecter une éventuelle contamination environnementale par les anticancéreux.

Des accidents d'exposition aux cytotoxiques ont déjà eu lieu en salle opératoire, tels que des déversements accidentels ou des fuites. Cependant, la médecine du travail n'a pas été informée de ces incidents.

IV.3.5. Attentes des services

Pour conclure, les attentes d'un tel service vis-à-vis du réseau ONCOLOR seraient :

- des formations initiales et continues spécifiques sur le risque cytotoxiques ;
- des procédures sur le risque cytotoxique harmonisées entre les différents établissements de la région Lorraine ;
- des plaquettes d'informations récapitulant les risques, sources d'exposition et protections à prendre par rapport à l'exposition aux cytotoxiques en fonction des postes ;
- des moyens supplémentaires pour renforcer la protection vis-à-vis du risque cytotoxique.

IV.4. Prise en charge du risque cytotoxique par les médecins du travail

Treize médecins du travail ont répondu au questionnaire. Au total, le nombre de médecins du travail exerçant au sein des établissements de la région Lorraine est estimé à vingt-trois (certains hôpitaux comptant deux médecins, et d'autres, aucun). Par conséquent, le taux de réponse à ce questionnaire est d'environ 56,5%.

Parmi les médecins du travail ayant répondu, seulement 38,5% (5/13) sont propres à l'établissement de santé et 61,5% (8/13) font partie d'un service de médecine du travail indépendant et intervenant à l'hôpital (cf. Figure 35).

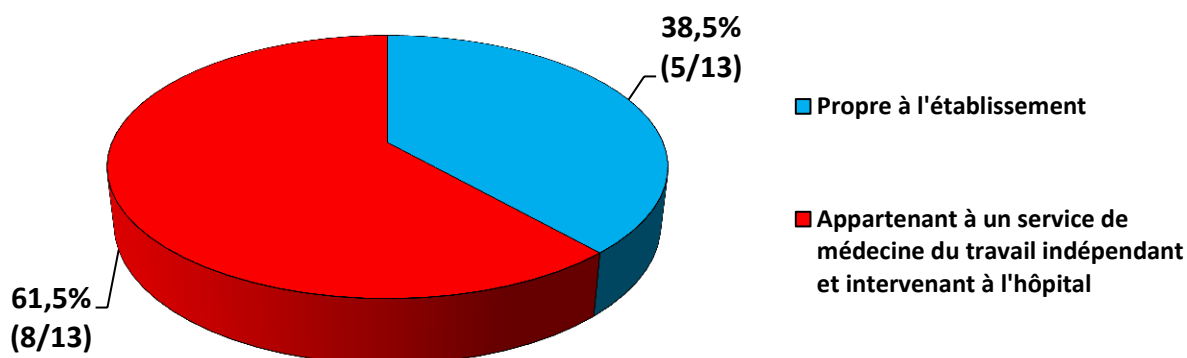


Figure 35 : Type de médecin du travail ayant répondu au questionnaire.

IV.4.1. Embauche d'un nouveau personnel

Seuls 23% (3/13) des médecins interrogés possèdent une liste préétablie du personnel susceptible d'être au contact des anticancéreux.

Lors de l'embauche d'un nouveau personnel amené à être en contact avec ces substances, un avis d'aptitude est systématiquement délivré dans 84,6% des cas (11/13). Le risque cytotoxique est alors pris en compte dans l'avis médical dans 81,8% des cas (9/11).

La quasi-totalité des médecins (12/13, soit 92,3%) informe le personnel concerné des risques potentiels liés à l'exposition aux anticancéreux. Cette information se fait alors par différents moyens présentés ci-après (cf. Figure 36) :

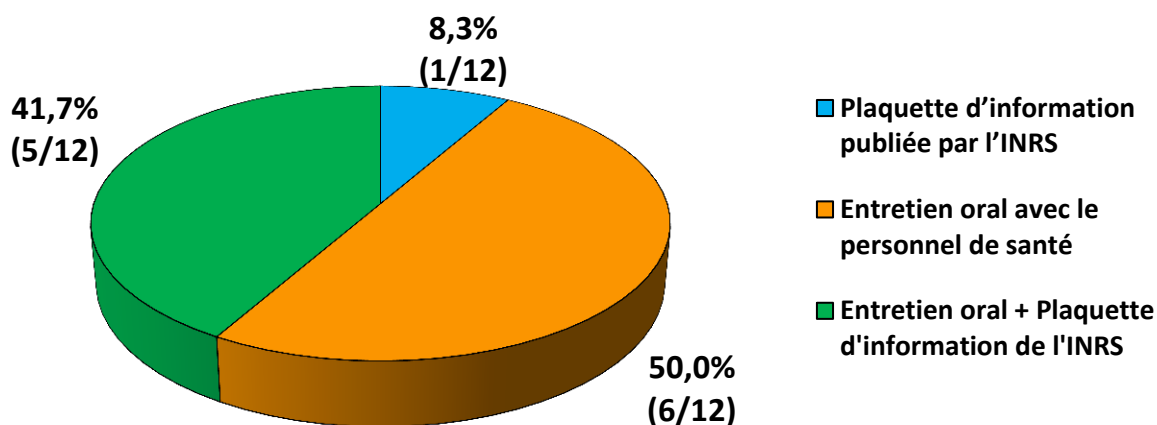


Figure 36 : Moyens de diffusion des informations sur le risque cytotoxique au personnel de santé utilisés par le médecin du travail.

Toutes réponses confondues, l'entretien oral reste le premier moyen d'informer les professionnels de santé sur le risque cytotoxique (11/12). L'utilisation des plaquettes d'informations développées par l'INRS est fréquente (6/12). Par contre, aucun médecin n'utilise de document interne à son établissement, probablement faute d'en avoir.

IV.4.2. Suivi du personnel exposé

IV.4.2.1. Visite médicale

Les visites médicales pour le personnel de santé ont lieu tous les ans ou tous les deux ans, respectivement pour 30,8% (4/13) et 61,5% (8/13) des établissements ayant répondu. Le dernier hôpital déclare tenter d'organiser des visites périodiques, mais de manière mal définie. Parallèlement, quatre établissements réalisent des visites médicales en cas d'incident d'exposition aux cytotoxiques et deux proposent des consultations sur demande du personnel.

Au niveau des examens pratiqués lors de la consultation, 38,5% des médecins (5/13) réalisent exclusivement un examen clinique, tandis que les 61,5% restant (8/13) effectuent un examen clinique accompagné d'une numération formule sanguine, d'un bilan rénal et d'un bilan hépatique. Parmi ces derniers, un hôpital ajoute une radiographie pulmonaire à ce bilan.

Un seul établissement en Lorraine effectue des CHIP. Le médecin du travail impliqué déclare mentionner cette activité dans le dossier médical du personnel concerné. Pour autant, cela n'entraîne pas de surveillance complémentaire par rapport aux autres professionnels exposés.

IV.4.2.2. Evaluation de l'exposition

L'indice de contact cytotoxique (ICC), qui permet d'évaluer le niveau d'exposition professionnelle, est très peu utilisé puisqu'un seul médecin (1/13, soit 7,7%) déclare l'employer. Une grande majorité (8/13, soit 61,5%) révèle ne pas l'utiliser et 30,8% des médecins (4/13) avouent ne pas connaître cet outil. Le seul médecin utilisant l'ICC l'estime par le calcul du nombre moyen de préparations ou d'administrations par personne pendant une période définie et le temps de travail consacré à ces tâches.

De même, lors du départ d'un professionnel exposé aux anticancéreux sur son lieu de travail, un seul médecin (1/13 soit 7,7% de l'effectif) délivre une attestation d'exposition contenant le type et la durée d'exposition ainsi que les résultats des bilans sanguins. Parmi les

autres médecins : 69,2% (9/13) ne dispensent aucune attestation et pour les 23,1% (3/13) restant, le cas ne s'est jamais présenté.

IV.4.2.2.1. Biométrie ou dosage de cytotoxiques dans les urines

Seuls 23,1% des médecins (3/13) notifient la réalisation de dosages biologiques de cytotoxiques dans les urines des professionnels de santé de leur établissement (cf. Figure 37). A noter qu'il s'agit à chaque fois de médecin du travail appartenant à des établissements différents.

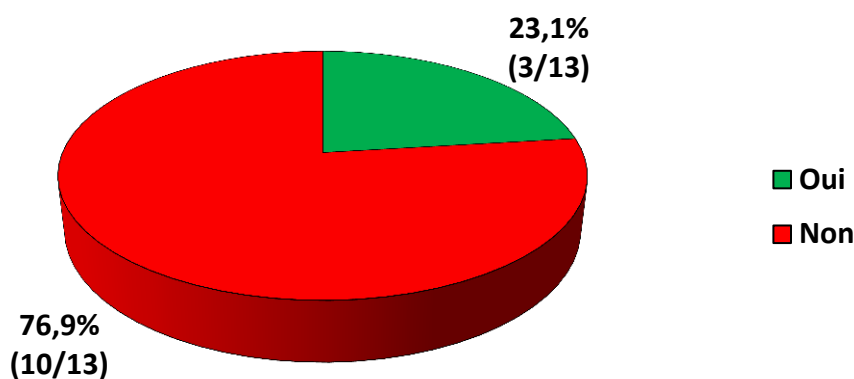


Figure 37 : Existence de dosages de cytotoxiques dans les urines du personnel exposé, d'après les médecins du travail.

Parmi les trois médecins concernés, deux déclarent avoir participé à la mise en place de cette démarche dans leur établissement. Seuls ces deux derniers ont été tenus au courant des résultats qui se sont révélés être positifs chez le personnel de santé suivi.

IV.4.2.2.2. Dosage de contamination des surfaces de travail

Environ la moitié des établissements ayant répondu (6/13 soit 46,2%) a participé à la réalisation de tests de contamination de surface par les cytotoxiques (cf. Figure 38).

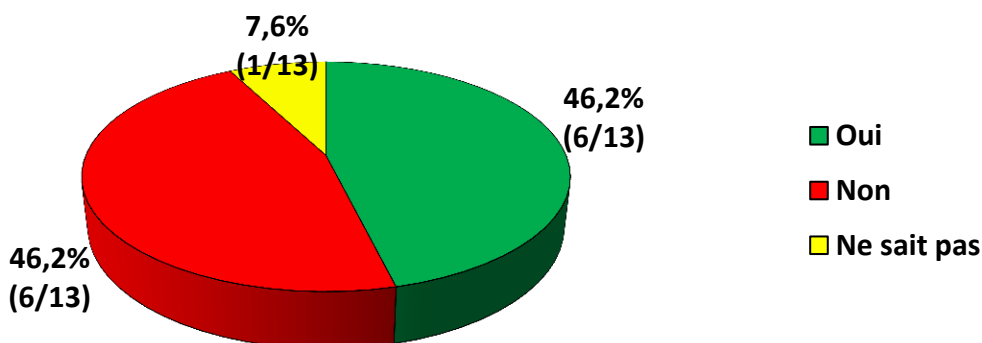


Figure 38 : Existence de tests de contamination de surface réalisés, d'après les médecins du travail.

Au sein des six établissements différents ayant réalisé ce type de test, seuls trois médecins du travail (3/6) ont fait partie de la mise en place du projet. Cependant, 83,3% des médecins du travail (5/6) ont tout de même été tenus au courant des conclusions malgré leur implication non systématique. Deux résultats sont alors revenus positifs et trois négatifs. Il est important de signaler que le seul professionnel n'ayant pas eu connaissance des résultats avait pourtant été impliqué dans la démarche initiale.

IV.4.2.2.3. Echantillonnages de l'air

La réalisation d'échantillonnages de l'air afin de détecter une contamination environnementale par les anticancéreux est assez peu développée. Ainsi, seulement 15,4% des établissements ayant répondu (2/13) déclarent effectuer ce type de test (cf. Figure 39).

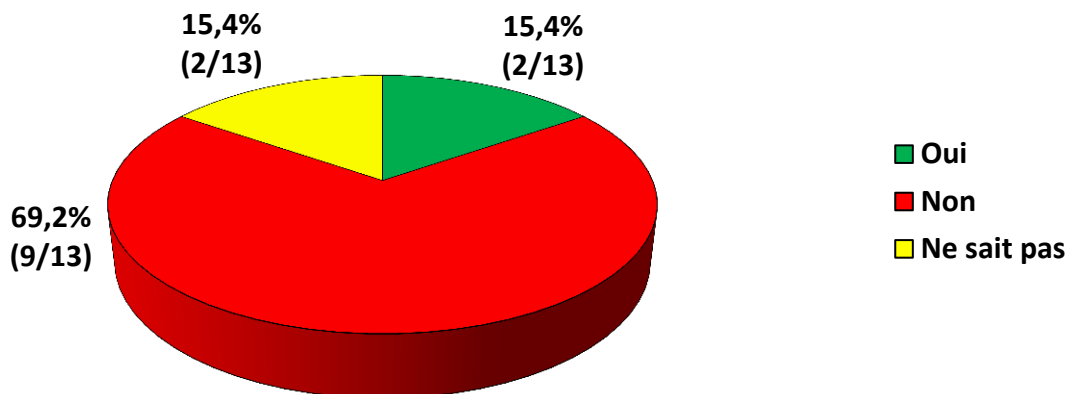


Figure 39 : Existence d'échantillonnages d'air, d'après les médecins du travail.

Pour conclure sur les différents types de tests réalisés, plus de la moitié des médecins du travail ayant répondu (8/13, soit 61,5%) pensent que de tels contrôles (urinaires, surfaciques...) devraient être systématisés, alors que 38,5% (5/13) n'y voient pas d'intérêt particulier.

IV.4.2.3. Accidents professionnels d'exposition aux cytotoxiques

La déclaration de tout accident du travail est obligatoire par le personnel afin de pouvoir être couvert en cas de problème de santé ultérieur faisant suite à cet incident.

Voici présentée ci-après la répartition du nombre annuel moyen d'accidents d'exposition aux cytotoxiques déclarés, d'après les médecins du travail (cf. Figure 40).

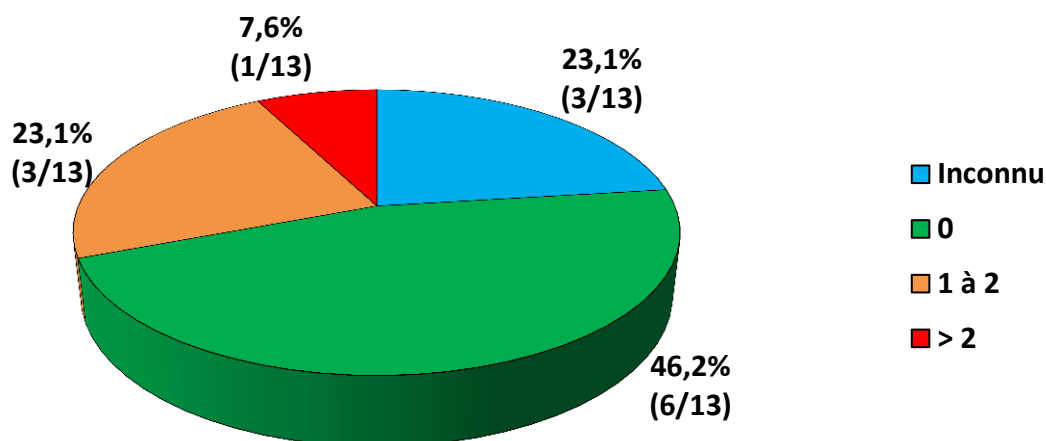


Figure 40 : Nombre annuel moyen d'accidents d'exposition aux cytotoxiques estimé par le médecin du travail.

Si 46,2% (6/13) des médecins attestent l'absence d'accidents d'exposition aux anticancéreux durant l'année, 30,7% (4/13) déclarent la survenue d'au moins un accident par an. Dans 23,1% des cas (3/13), leur nombre est inconnu. Cela rejoint le fait que parmi les médecins interrogés, 53,8% (7/13) ne pensent pas être tenu au courant de tous les accidents d'exposition aux anticancéreux survenant dans leur établissement, même si 46,2% (6/13) estiment avoir un taux de déclaration exhaustif.

IV.4.3. Risque cytotoxique et grossesse

A l'embauche, la quasi-totalité des médecins interrogés (12/13 soit 92,3%) déclarent informer le personnel féminin sur les risques liés à l'exposition aux anticancéreux en cas de grossesse. Ils participent à la décision de cessation d'affectation à un poste exposé aux cytotoxiques en cas de grossesse dans plus de deux tiers des cas (9/13, soit 69,2%), mais pas de façon systématique.

La prise de position des établissements sur la conduite à tenir vis-à-vis du personnel féminin exposé varie considérablement selon que l'on considère les femmes enceintes et allaitantes, ou les femmes avec un désir de grossesse (cf. Figure 41).

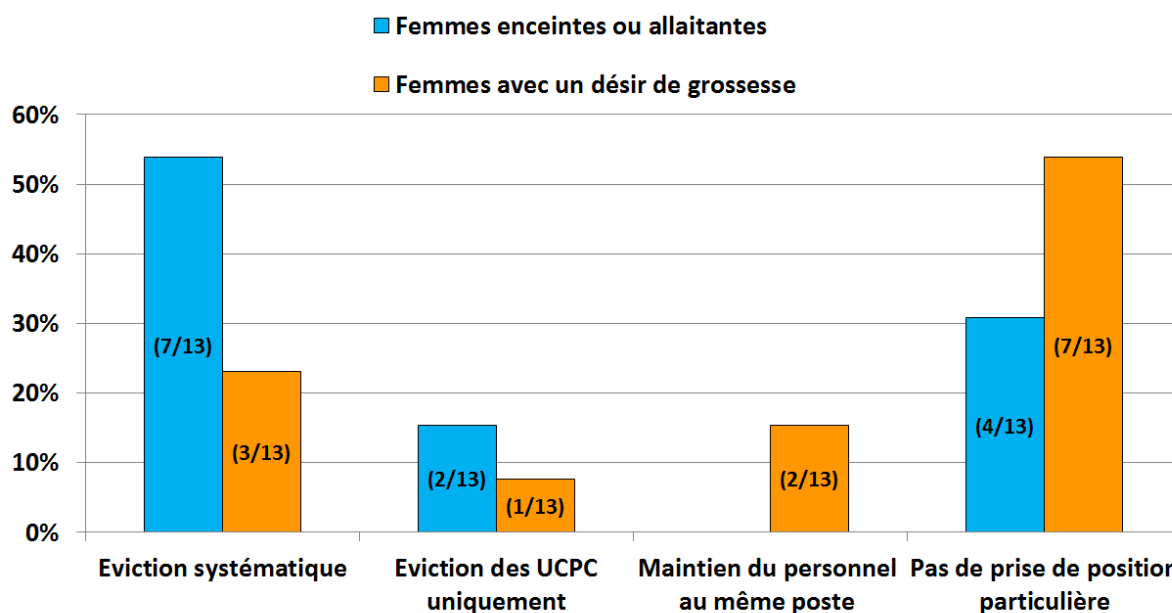


Figure 41 : Position de l'établissement vis-à-vis de l'exposition aux anticancéreux des femmes enceintes et allaitantes, ou avec un projet de grossesse.

Au sujet des femmes enceintes ou allaitantes, 53,8% des établissements (7/13) ont pris comme décision l'éviction systématique de tout poste susceptible d'occasionner une exposition aux cytotoxiques. Deux établissements (2/13) précisent n'exclure que les femmes travaillant en UCPC. Dans les services de soins, la décision se prend selon la volonté des personnes concernées. Enfin, 30,1% des médecins (4/13) déclarent n'avoir arrêté aucune prise de position officielle et le choix du maintien ou non au poste exposé dépend du souhait de la femme enceinte.

Pour les femmes ayant un désir de grossesse, plus de la moitié des médecins (7/13, soit 53,8%) affirment qu'aucune prise de position particulière n'a été décidée. L'exclusion systématique est beaucoup moins fréquente puisqu'on la retrouve seulement dans 23,1% des cas (3/13) ; et dans 7,7% des cas (1/13), seules les femmes travaillant en UCPC sont exclues. Deux établissements (2/13) avouent maintenir le personnel au même poste, notamment en raison d'un sous-effectif et de l'impossibilité de reclassement momentané vers un autre poste.

Pour finir, aucun établissement n'a effectué de réflexion au sujet des hommes exposés aux cytotoxiques sur leur lieu de travail et souhaitant avoir un enfant.

IV.4.4. Suivi et Gestion du risque cytotoxique

Plus de la moitié des médecins du travail (8/13, soit 61,5%) déclarent participer au suivi et à la gestion du risque cytotoxique dans leur établissement, en lien avec les autres professionnels de santé tels que les pharmaciens, la direction des soins infirmiers, le CHSCT... Ceci se fait par le biais de différents moyens présentés ci-dessous (cf. Figure 42).

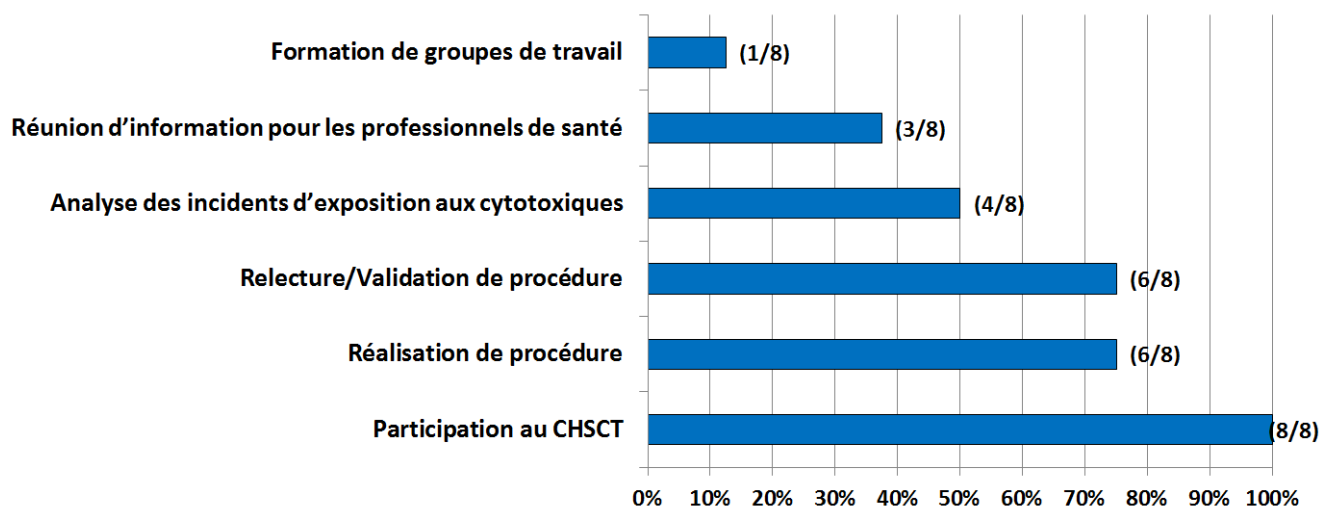


Figure 42 : Moyens de participation des médecins du travail au suivi et à la gestion du risque cytotoxique.

Les médecins du travail participant à la gestion et au suivi du risque lié à l'exposition aux anticancéreux (8/13) le font tous au moins par le biais de la participation au CHSCT (8/8).

Dans 75% des cas (6/8), on retrouve la réalisation ou relecture/validation de procédures. Enfin, dans la moitié des cas (4/8), l'analyse des incidents d'exposition est réalisée afin d'étudier les causes pour ensuite mieux les prévenir.

IV.4.5. Attentes des médecins du travail

Les médecins du travail révèlent avoir des attentes vis-à-vis du réseau ONCOLOR. Celles-ci sont présentées sur le graphique ci-après (cf. Figure 43).

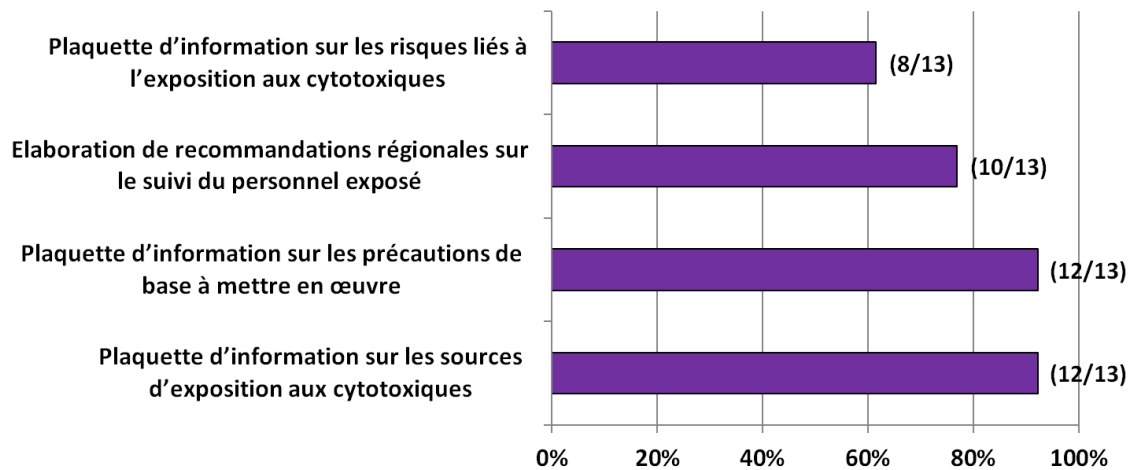


Figure 43 : Attentes des médecins du travail vis-à-vis de la prise en charge du risque cytotoxique.

Plus de 90% des médecins du travail (12/13) souhaiteraient la réalisation de plaquettes d'information pour le personnel de santé, rappelant les sources d'exposition aux cytotoxiques et les précautions de base à mettre en œuvre pour s'en protéger. Dans le même esprit, 60% (8/13) aimeraient la création de brochures identifiant les risques pour la santé liés à une telle exposition. Enfin, l'élaboration de recommandations régionales sur le suivi du personnel exposé intéresse 76,9% des médecins (10/13).

IV.5. Résultats croisés

Etant donné la diversité des intervenants interrogés et la multiplicité des réponses obtenues, il paraissait intéressant de croiser nos différents résultats.

Dans un premier temps, nous allons comparer les réponses issues d'une même catégorie professionnelle (services de soins et médecins du travail) ayant répondu au sein d'un même établissement. Ce comparatif ne peut être fait pour les PUI, étant donné qu'il n'existe qu'une pharmacie par hôpital.

Dans un deuxième temps, nous allons croiser les résultats des questions identiques posées dans les questionnaires des différentes catégories professionnelles, pour un même établissement (médecin du travail/service de soins, service de soins/PUI, PUI/médecin du travail/service de soins...).

IV.5.1. Résultats croisés entre services de soins du même établissement

Il a été recensé neuf établissements (9/23), pour lesquels plusieurs services de soins appartenant au même hôpital ont répondu à l'enquête (cf. Tableau 8).

Tableau 8 : Nombre de services de soins ayant répondu au sein du même établissement hospitalier.

Etablissement	Nombre de services ayant répondu
N°1	3
N°2	3
N°3	5
N°4	3
N°5	2
N°6	3
N°7	3
N°8	3
N°9	2

Le graphique présenté ci-après (cf. Figure 44) récapitule l'ensemble des thèmes pour lesquels des réponses discordantes ont été recensées dans les pratiques des services de soins issus du même hôpital (dix-huit thèmes au total), et le nombre d'établissements concernés parmi les neuf considérés.

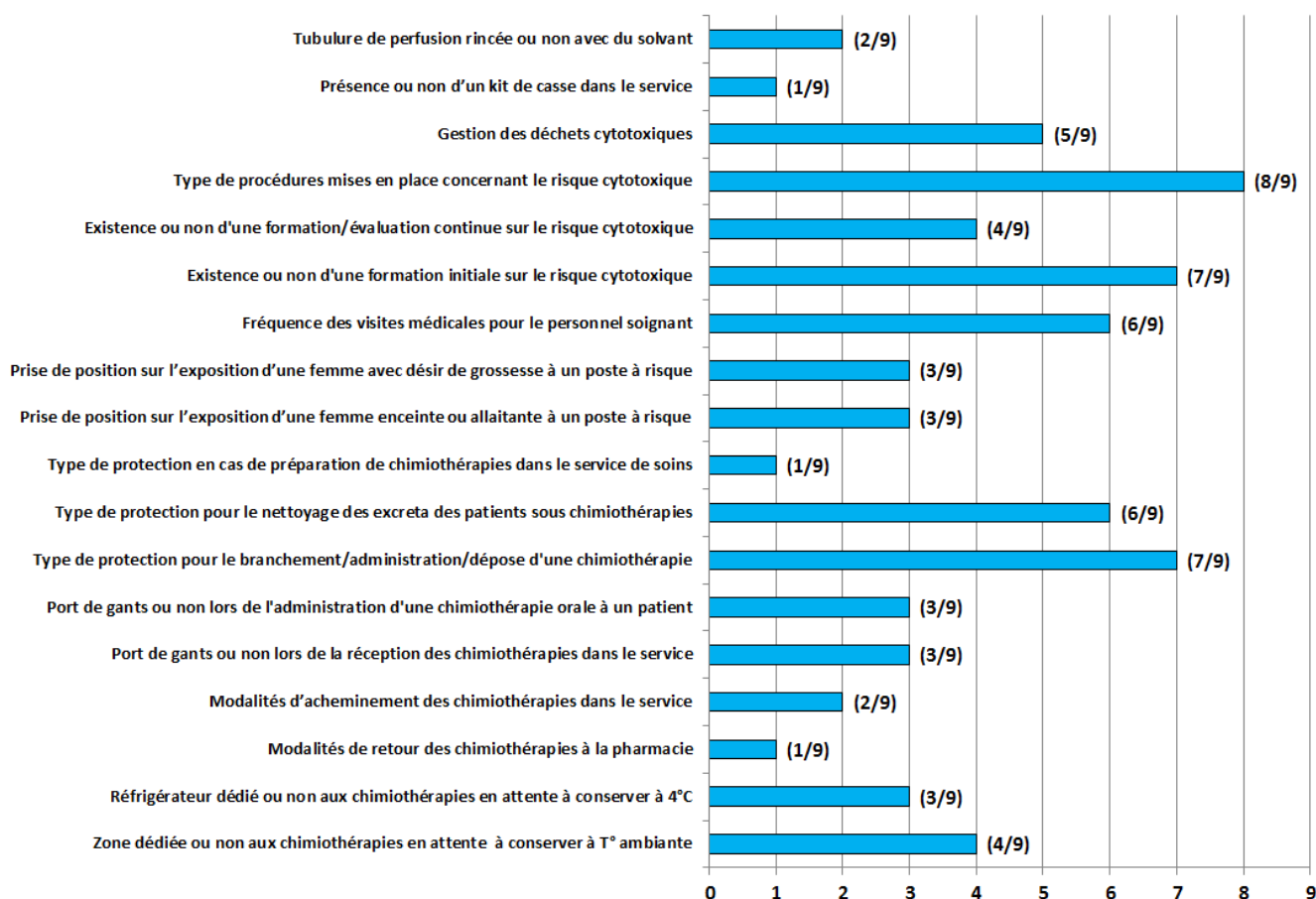


Figure 44 : Thèmes discordants observés dans les pratiques des services de soins issus du même hôpital et nombre d'établissements concernés.

Il est à préciser que pour l'analyse de ces résultats, les thèmes des questions pour lesquels certains cadres de santé ont répondu « ne sait pas » n'ont pas été considérés comme discordants si les autres réponses étaient cohérentes par ailleurs.

Cette analyse croisée permet de mettre en évidence que les pratiques des services de soins concernant le risque cytotoxique ne sont pas homogènes au sein d'un même établissement. Ainsi, des discordances apparaissent au sujet d'un grand nombre de thèmes (dix-huit). Parmi eux, les plus fréquemment retrouvés dans les établissements considérés, concernent l'habillement de protection (pour l'administration des chimiothérapies et la manipulation des *excreta*), les procédures mises en place dans le service sur le risque cytotoxique, l'existence d'une formation initiale au risque cytotoxique, la fréquence des visites médicales et la gestion des déchets d'anticancéreux.

La réalisation de dosages de cytotoxiques dans les urines du personnel ou de tests de contamination de surface n'a pas été évaluée en termes de cohérence de réponses, car la réalisation, ou pas, de ces derniers n'est corrélée en rien à une discordance des pratiques.

IV.5.2. Résultats croisés entre médecins du travail du même établissement

Dans notre enquête n'a été recensé qu'un seul hôpital pour lequel deux médecins du travail ont répondu au questionnaire. Il s'agit d'un établissement pour lequel il existe un seul site de production de chimiothérapies, mais deux sites d'administration, d'où la présence de deux médecins du travail.

Globalement, leurs réponses sont cohérentes. Les discordances observées concernent uniquement : leur avis sur la systématisation, ou pas, des contrôles surfaciques, urinaires..., le nombre d'accidents d'exposition déclarés ou non, leur participation ou non au suivi/gestion/maîtrise du risque cytotoxique, la prise de position concernant l'exposition aux cytotoxiques des femmes ayant un projet de grossesse et la réalisation d'échantillonnages d'air pour détecter une contamination environnementale par les cytotoxiques.

IV.5.3. Résultats croisés entre PUI/service de soins/médecin du travail du même établissement

IV.5.3.1. Résultats croisés entre PUI et médecin du travail

Il existe une réponse simultanée aux questionnaires pour les PUI et les médecins du travail pour onze établissements seulement (11/23).

Les questions communes concernaient l'implication ou non du médecin du travail dans le suivi/gestion/maîtrise du risque cytotoxique et la réalisation d'échantillonnages de l'air à la recherche d'une contamination environnementale par les cytotoxiques.

Pour le suivi du risque cytotoxique, huit établissements sur onze (8/11) ont répondu de manière cohérente. Pour les trois derniers (3/11), il existe une discordance entre la réponse du pharmacien et celle du médecin du travail.

Au sujet de la réalisation d'échantillonnages d'air, 81,2% des hôpitaux (9/11) répondent de manière concordante. Pour les deux derniers (2/11), les réponses ne sont pas similaires.

IV.5.3.2. Résultats croisés entre service effectuant des CHIP et médecin du travail

Un seul établissement effectue des CHIP en Lorraine. Trois questions sont spécifiquement communes au cadre du service effectuant des CHIP et au médecin du travail. Ainsi, la fréquence des visites médicales est cohérente entre les deux intervenants. Par contre, ce n'est pas le cas pour la mention de « personnel participant à des CHIP » dans le dossier médical du professionnel de santé : le médecin fait état de cette mention, mais pas le cadre de santé. De même, le médecin du travail déclare être au courant de tous les accidents d'exposition survenant dans son établissement alors que le cadre de santé affirme le contraire.

La cohérence des réponses ne peut être étudiée pour la prise de position concernant l'exposition des femmes enceintes/allaitantes ou avec désir de grossesse à un poste à risque, car la spécification de l'activité « CHIP » n'a pas été mentionnée dans la question posée au médecin du travail. Il en est de même pour la réalisation d'éventuels dosages biologiques des urines ou de tests de contamination de surface et/ou de l'air.

IV.5.3.3. Résultats croisés entre PUI et service de soins

Cinq items des questionnaires sont communs aux services de soins et aux PUI : la présence d'une tubulure préalablement purgée avec du solvant sur les poches de chimiothérapies, la réalisation de chimiothérapies en service de soins, la gestion des déchets cytotoxiques (poches partiellement et/ou non administrées), les modalités d'acheminement des chimiothérapies et de retour, le cas échéant.

Comme précédemment, pour l'analyse de ces résultats, les thèmes des questions pour lesquels certains cadres de santé ont répondu « ne sait pas » n'ont pas été considérés comme discordants si les autres réponses étaient cohérentes par ailleurs.

- **Purge des tubulures avec du solvant de perfusion**

Dix-huit PUI (18/20) ont répondu sur les modalités pratiques de préparation des chimiothérapies, les deux autres pharmacies sous-traitant leur activité. Pour ces dix-huit pharmacies, au moins un service de soins du même hôpital avait répondu.

Une cohérence quant à la purge des perfuseurs est retrouvée dans 88,9% des cas (16/18). Concernant les discordances : pour un établissement, un service sur les cinq ayant répondu, déclare ne pas avoir de perfuseur purgé (service de pédiatrie) et pour le deuxième hôpital, il s'agit d'un service, sur les trois ayant participé à l'enquête, pour lequel la purge des tubulures est absente.

- **Préparation de chimiothérapies en services de soins**

Huit services de soins, issus de quatre hôpitaux différents déclarent préparer ponctuellement des chimiothérapies dans leur service. Ceci est confirmé par le questionnaire destiné aux PUI. Au sujet des équipements de protection dispensés par la pharmacie (systèmes Tevadaptor®, Phaseal® ou Spike®), une corrélation est retrouvée pour cinq services sur les huit, les trois derniers n'ayant pas précisé le matériel utilisé pour la reconstitution.

- **Élimination des chimiothérapies partiellement et/ou non administrées**

Il a été recensé dix-neuf établissements (19/23) pour lesquels la PUI et au moins un service de soins ont répondu. Une cohérence dans la gestion de l'élimination des poches de chimiothérapies partiellement administrées ou non utilisées a été retrouvée dans 73,7% des cas (14/19). Pour les cinq autres hôpitaux (5/19), au moins un service de soins déclare

éliminer les poches entamées et/ou non utilisées par la filière DASRI alors que la PUI stipule que l'intégralité des chimiothérapies (partiellement et/ou non utilisées) lui est systématiquement retournée.

- **Modalités d'acheminement des chimiothérapies dans les services de soins**

De nouveau, il a été recensé dix-neuf établissements (19/23) pour lesquels la PUI et au moins un service de soins ont répondu. Les modalités d'acheminement des chimiothérapies dans les services de soins sont cohérentes dans 94,7% des cas (18/19). Il existe juste un service pour lequel les chimiothérapies sont passées directement à travers un sas depuis la pharmacie, modalité non précisée par la PUI concernée dans sa réponse au questionnaire.

- **Modalités de retour des chimiothérapies à la pharmacie**

Les modalités de retour des chimiothérapies à la pharmacie sont cohérentes pour un peu plus de la moitié des dix-neuf établissements concernés (13/19 soit 68,4%). Les discordances observées pour les autres hôpitaux (6/19) sont principalement dues au caractère étanche ou non étanche de l'emballage de retour des poches.

IV.5.3.4. Résultats croisés entre PUI/service de soins/ médecin du travail.

Trois grands items sont communs aux trois catégories professionnelles. Il s'agit de la fréquence des visites médicales, de la prise de position sur l'exposition des femmes enceintes/allaitantes ou avec un projet de grossesse à un poste à risque et de la réalisation de dosages de cytotoxiques (urinaires, surfaciques, aériens). Il est intéressant d'observer si la vision globale du médecin du travail correspond à ce qui se passe à la PUI et dans les services de soins.

La comparaison se fait sur dix établissements, puisque ce sont les seuls pour lesquels les trois catégories professionnelles (médecin du travail, service de soins et pharmacien) ont répondu concomitamment.

Il est à préciser que pour l'analyse de ces résultats, les thèmes des questions pour lesquels certains professionnels ont répondu « ne sait pas » n'ont pas été considérés comme discordants si les autres réponses étaient cohérentes par ailleurs.

- **Fréquence des visites médicales**

Parmi les dix établissements considérés, une concordance parfaite des réponses entre les trois catégories professionnelles est retrouvée dans seulement 30% des cas (3/10). Pour deux hôpitaux (2/10), la fréquence est cohérente seulement entre la médecine du travail et la PUI. Pour un établissement (1/10), elle est commune uniquement entre médecin du travail et service de soins. Pour un autre encore (1/10), la similarité se retrouve juste entre PUI et service de soins. Pour les trois derniers hôpitaux, il n'y a aucune concordance des réponses : la fréquence diffère et/ou aucune fréquence précise n'est mentionnée.

- **Prise de position sur l'exposition des femmes enceintes/allaitantes ou avec projet de grossesse.**

Au sujet de la prise de position concernant l'exposition ou non des femmes enceintes à un poste à risque : 60% des hôpitaux (6/10) sont cohérents dans leur réponse entre les différentes catégories professionnelles. Pour trois établissements (3/10), les réponses du médecin du travail et de la PUI sont similaires, mais pas pour les services de soins. Enfin, pour le dernier, les réponses sont totalement discordantes.

A propos de la prise de position sur l'exposition au risque cytotoxique des femmes ayant un projet de grossesse, seuls 30% des hôpitaux (3/10) sont complètement cohérents dans leur avis. Pour trois établissements (3/10), les réponses sont similaires entre médecin du travail et pharmacie et pour deux autres (2/10) uniquement entre médecin du travail et services de soins. Pour les deux derniers (2/10), des discordances apparaissent entre les trois catégories professionnelles.

- **Réalisation de dosages de cytotoxiques urinaires et/ou surfaciques**

Les établissements lorrains sont cohérents à hauteur de 80% (8/10) à propos de la réalisation de dosages de cytotoxiques dans les urines du personnel et/ou de tests de contamination des surfaces de travail par les anticancéreux. Parmi eux, une seule discordance apparaît pour un hôpital concernant les résultats des tests de contamination de surface réalisés.

Pour les 20% restants (2/10), le médecin du travail déclare la réalisation de tels tests alors que ni la pharmacie, ni les services de soins ayant répondu ne le confirment. Cependant, étant donné que les services de soins des deux hôpitaux considérés n'ont pas tous répondu, l'incohérence peut également provenir de cela.

V. Discussion

Cette enquête régionale sur le risque professionnel lié à l'exposition aux agents anticancéreux dans les établissements de santé de Lorraine avait pour but de dresser un état des lieux des pratiques de prise en charge du risque cytotoxique par les principaux acteurs impliqués.

Certains points du processus cytotoxique apparaissent parfaitement maîtrisés et homogènes au niveau de la région (notamment pour les pharmacies hospitalières). Ainsi, la réception sécurisée des anticancéreux à la PUI, la formation initiale au risque cytotoxique pour le personnel travaillant en UCPC, l'éviction systématique des femmes enceintes ou allaitantes de l'UCPC et des services effectuant des CHIP, la présence d'un kit de casse dans les zones à risque de la pharmacie, la gestion des déchets cytotoxiques concentrés par la PUI ou encore la purge des tubulures avec le solvant de perfusion, font l'unanimité.

Cependant, l'enquête a surtout permis de mettre en évidence une hétérogénéité des pratiques pour une même activité entre les différents établissements lorrains, mais aussi au sein d'une même institution en fonction des activités. Ainsi, l'élimination des déchets cytotoxiques en services de soins, la prise de position pour l'éviction ou non des femmes ayant un projet de grossesse, la formation continue sur le risque cytotoxique, la manipulation des anticancéreux *per os*, les protections à mettre en œuvre pour l'administration des chimiothérapies ou la manipulation des *excreta*..., sont autant de points qui divisent les établissements hospitaliers lorrains.

V.1. Méthodologie utilisée

L'enquête effectuée ici est exclusivement déclarative. Un des inconvénients majeurs de ce type d'étude est la possible subjectivité des réponses. En effet, il n'existe aucun moyen de vérifier les réponses aux questions posées. Cependant, mettre en place une enquête à l'échelle régionale, avec les difficultés de mise en œuvre et d'organisation sous-jacentes, est assez chronophage, et il aurait été totalement impossible de réaliser un travail de type audit ou évaluation des pratiques professionnelles dans le temps alloué. Par contre, il est important de notifier que ces deux dernières méthodes ont pour avantage certain, l'exactitude et l'objectivité des informations recueillies.

L'enquête réalisée concerne exclusivement le domaine hospitalier. Dans un premier temps, il avait été envisagé de développer cette étude aux secteurs hospitaliers et libéraux. De ce fait, des questionnaires avaient été réalisés en prévision de ce projet pour les pharmaciens d'officine et le personnel infirmier libéral ou travaillant en structure d'hospitalisation à domicile. Ils n'ont finalement pas été utilisés, mais apparaissent tout de même en annexe de ce document (cf. Annexes 9 et 10). Après réflexion, et vu l'ampleur du travail à mettre en œuvre et le temps disponible, nous avons décidé dans un second temps de nous limiter au niveau hospitalier, afin d'obtenir un premier état des lieux.

Seules trois grandes catégories professionnelles ont été interrogées : les pharmaciens responsables d'UCPC, les cadres de santé des services de soins (classiques et CHIP) et les médecins du travail. Même si le nombre d'acteurs impliqués dans le processus cytotoxique est bien évidemment plus élevé, nous avons préféré nous concentrer sur les populations à risque majeur d'exposition, afin de faire le point sur les situations potentiellement les plus critiques à mettre en lumière.

L'existence des quatre questionnaires a eu comme bénéfice de permettre le croisement des réponses entre les professionnels d'un même établissement d'une part, et des différentes structures hospitalières d'autre part. Cela a permis d'obtenir des informations supplémentaires, notamment sur la cohérence des réponses entre professionnels, mettant ainsi en évidence des discordances de pratiques au sein d'un même établissement, avant même que celles-ci soient observées au niveau régional.

Les taux de réponse à nos différents questionnaires sont plutôt satisfaisants. Ainsi, pour les pharmacies hospitalières, il est de 91% : la quasi-totalité des PUI ont répondu.

Concernant les médecins du travail, le taux de réponse est de 56,5%, soit plus de la moitié, ce qui reste tout à fait correct. En effet, la plupart des médecins du travail sont des intervenants extérieurs n'exerçant que partiellement à l'hôpital, parfois seulement une journée ou une demi-journée, dans la semaine ou le mois. Par conséquent, il reste difficile de contacter ces médecins, peu ou pas présents au sein des hôpitaux.

Pour les services de soins, le taux de réponse est un peu plus faible puisqu'il est d'environ 38%. Ce résultat n'est qu'approximatif, d'autant plus qu'il reste biaisé par les services n'effectuant des chimiothérapies que très ponctuellement, et qui n'ont malheureusement pas répondu. Cette constatation est d'ailleurs matière à discussion. En effet,

les services ayant répondu sont, pour la majorité, des grands services prescripteurs de chimiothérapies. Ainsi, le personnel est relativement bien familiarisé avec le risque cytotoxique. Pour les services n'administrant que très rarement des anticancéreux, deux attitudes pourraient être attendues : soit une vigilance et une attention extrême étant donné le peu d'habitude et les craintes du personnel, soit un comportement inadapté, dû à une méconnaissance totale des risques liés aux traitements anticancéreux. Par contre, ce type d'observation n'aura pas pu être mis en évidence, car ces services n'ont pas participé à l'enquête au vu des réponses obtenues.

Si les publications évaluant l'exposition potentielle des professionnels aux anticancéreux, par l'intermédiaire de dosages urinaires de cytotoxiques ou de tests de contamination de surface, sont plus que largement développées, très peu d'études similaires à la nôtre ont pu être retrouvées dans la littérature.

En 2007, deux études canadiennes ont effectué un état des lieux complet des pratiques de prise en charge du médicament anticancéreux à l'hôpital, et notamment du risque cytotoxique (préparation, administration, surveillance, protection, équipement, procédure...). La première, réalisée via l'envoi d'un questionnaire en ligne, est une enquête québécoise, étendue à l'ensemble des établissements de santé du Québec comportant au moins 50 lits d'hospitalisation de courte durée. Les différents points évalués sont ceux présentés dans les recommandations de manipulation des substances dangereuses du NIOSH et de l'ASHP (292). La seconde concerne un seul centre hospitalier universitaire, qui a réalisé l'état des lieux de ses pratiques par rapport aux items développés dans le guide de prévention de manipulation sécuritaire des médicaments dangereux de l'ASSTSAS (293).

En 2009, une étude suisse a eu pour but d'étudier le processus cytotoxique dans son intégralité, mais pas à un niveau régional. L'enquête s'est déroulée dans quatre hôpitaux de Suisse romande avec visite des locaux et entretien avec chaque personne responsable du secteur considéré. Les informations étaient alors recueillies au moyen d'une grille d'observation rédigée au préalable. Il s'agit là d'un travail très complet et très détaillé, mais réalisé à une plus faible échelle (294).

Une autre enquête, menée au Centre Hospitalier Universitaire de Brest, avait pour objectif d'étudier les pratiques et les connaissances sur le risque cytotoxique des principaux professionnels exposés (connaissance des procédures, équipements de protection individuelle et collective, formation, élimination des déchets...). Ainsi, ont principalement été interrogés, sur la base d'un questionnaire, le personnel soignant (infirmiers, aides-soignants, agents de

services hospitaliers) et les préparateurs en pharmacie. S'il ne s'agissait pas exactement d'un état des lieux des pratiques, cette étude faisait tout de même référence à plusieurs points importants entrant dans la prise en charge du risque cytotoxique. Par contre, elle se déroulait dans un seul établissement hospitalier, ce qui reste plus facile à mettre en œuvre (295).

Enfin, en 2014, Shahrabi et coll ont cherché à évaluer les attitudes, les connaissances et les pratiques vis-à-vis du risque cytotoxique chez le personnel infirmier de neuf centres spécialisés dans la lutte contre le cancer de Téhéran. L'enquête a été réalisée via un questionnaire et a comptabilisé 225 personnes interrogées. Pour autant, peu d'items concernant la prise en charge du risque cytotoxique ont été abordés, et ceci, uniquement pour le personnel infirmier (296).

V.2. Mise en évidence des points critiques

Un certain nombre de points critiques dans la gestion du risque cytotoxique au sein des hôpitaux lorrains a pu être mis en évidence dans notre étude. Les principaux sont récapitulés et discutés ci-dessous.

V.2.1. La prise en charge des anticancéreux oraux

La gestion des anticancéreux *per os* dans les établissements lorrains souffre de plusieurs problèmes.

Tout d'abord, il n'existe aucun lieu dédié au stockage des chimiothérapies orales à conserver à température ambiante et à 4°C pour respectivement 40% et 50% des PUI, ceci contrairement aux formes injectables pour lesquelles une pièce, une zone ou un réfrigérateur spécifique sont retrouvés dans la quasi-totalité des cas. Par ailleurs, le personnel infirmier ne porte aucune protection pour manipuler ces médicaments dans près de 30% des cas. Pourtant ces deux points sont rappelés dans la plupart des recommandations concernant les formes orales (180,181). Le problème majeur auquel se heurtent les chimiothérapies *per os* reste la fausse perception, certes des patients, mais aussi des soignants, selon laquelle les médicaments *per os* seraient moins dangereux que ceux administrés par voie parentérale. Pourtant la prise en charge et la vigilance devraient être identiques.

Plusieurs études corroborent ces observations. Ainsi dans une étude internationale évaluant les pratiques sécuritaires concernant les médicaments utilisés en oncologie, au sein de 352 organisations de 13 pays différents, moins de la moitié reconnaissent avoir mis en

œuvre un processus sécurisé pour les chimiothérapies orales, similaire à celui développé pour les anticancéreux injectables (297). De plus, une enquête s'intéressant aux modalités de stockage et de manipulation des anticancéreux oraux par des patients et leurs soignants montre que ces derniers portent des gants pour manipuler ces traitements dans seulement 36% des cas (298). Dans une autre publication, seuls 70% des professionnels interrogés (infirmiers et pharmaciens) déclarent utiliser des gants pour la manipulation de ces médicaments (299). Enfin, parmi 120 pharmaciens travaillant dans des structures de soins pour le traitement du cancer en Arabie Saoudite, moins de 50% reconnaissent prendre des précautions particulières avec les anticancéreux oraux, et seul un tiers estime que des gants sont nécessaires (300).

Le problème semble identique, voire accentué, en ville, puisqu'une enquête française réalisée auprès de 51 officines de Haute-Normandie révèle que seuls 2% des pharmaciens possèdent un espace dédié aux chimiothérapies orales et seuls 6% prennent des précautions particulières pour manipuler ces traitements (301).

Ainsi, la banalisation de la forme orale induit un non-respect des mesures de sécurité à mettre en œuvre face aux anticancéreux oraux, puisqu'elles apparaissent alors comme inutiles pour une partie des professionnels de santé. Il est donc impératif de sensibiliser le personnel à ce risque, d'autant plus que la contamination des boîtes et des blisters d'anticancéreux oraux a été confirmée par des études récentes (192,200).

Un autre problème, peu représenté dans notre étude, se pose avec la forme orale. Ainsi, un service de soins nous a révélé écraser/ouvrir/couper des anticancéreux *per os* pour des adaptations de dosage en pédiatrie. Cependant, certains cadres de santé ne se sont pas prononcés sur cet item et il est donc envisageable que cette pratique soit plus répandue. Elle pose alors un souci quant à l'exposition encourue par les professionnels de santé. Les recommandations officielles stipulent en effet d'éviter tout broyage/écrasement/ouverture de comprimés, gélules ou capsules de cytotoxiques *per os* (180,181). Malheureusement, il est parfois impossible de faire autrement, notamment en pédiatrie ou chez les patients ayant des difficultés de déglutition. La réalisation de ces gestes sous un poste de sécurité microbiologique en dépression, ou l'utilisation de méthodes alternatives comme la dissolution d'un comprimé dans une seringue, sont alors recommandées. Siden et coll se sont particulièrement investis dans ce dernier type de préparation (201), mais faut-il encore que des procédures officielles soient mises en place dans les établissements.

Au final, il est nécessaire de sensibiliser les professionnels de santé aux risques engendrés par la manipulation des anticancéreux oraux, qui sont loin d'être anodins.

V.2.2. La gestion des déchets cytotoxiques

Du point de vue pharmaceutique, la gestion des déchets cytotoxiques est parfaitement maîtrisée et respecte la réglementation (164). Ainsi, l'ensemble des PUI de Lorraine détruit les médicaments anticancéreux concentrés (médicaments périmés, reliquats, poches partiellement ou non administrées), par la filière spécifique aux cytotoxiques avec incinération à 1 200°C. Par ailleurs, excepté une pharmacie, toutes déclarent posséder une procédure de gestion des déchets cytotoxiques. Le seul bémol pouvant être retenu, est l'élimination par un des cinq établissements réalisant des essais cliniques, des périmés, des reliquats et des retours d'essais, uniquement par la filière DASRI, et non cytotoxique.

Les problèmes se rencontrent plutôt dans les services de soins où respectivement 10% et 28% des services détruisent des chimiothérapies non administrées et/ou partiellement administrées par la filière DASRI. Ceci est non-conforme à la réglementation en vigueur (164), et susceptible d'entraîner une contamination du personnel responsable de la gestion des déchets DASRI, voire même de l'environnement, par une destruction insuffisante des cytotoxiques avec relargage dans l'environnement. Pourtant, 84% des services possèdent une procédure de gestion des déchets cytotoxiques. D'ailleurs, sur les 11 services de soins concernés par une mauvaise gestion, seuls trois ne mentionnent aucune procédure. Il serait intéressant de remédier à ce problème, d'autant plus que ce sujet fait partie des procédures harmonisées rédigées par ONCOLOR (302). Une mise à jour est donc nécessaire, et même en l'absence de procédure propre à l'établissement, une solution est directement disponible via le réseau en cancérologie.

Par ailleurs, certaines PUI devraient faire le point avec leurs services de soins, car 5 établissements affirment récupérer toutes les préparations partiellement ou non administrées, alors que les services de soins concernés déclarent les éliminer par la filière DASRI.

Par comparaison, l'enquête sur le processus cytotoxique menée en Suisse ne révèle, quant à elle, aucun problème spécifique dans la prise en charge des déchets, et ceci, sur l'ensemble du circuit et des intervenants impliqués (294).

V.2.3. Prise en charge des femmes enceintes et allaitantes ou ayant un projet de grossesse

La grossesse est un sujet délicat, sensible et complexe de la prise en charge du risque cytotoxique, d'autant plus que le cadre juridique n'est pas clairement défini, puisqu'en soit, aucun texte réglementaire n'empêche formellement une femme enceinte d'être affectée à un poste exposé aux cytotoxiques (cf. paragraphe III.2.1.2).

Si notre enquête montre que l'éviction systématique des femmes enceintes d'un poste exposé, est bien définie pour le personnel travaillant en UCPC, il n'en est pas de même pour les services de soins (sauf ceux faisant des CHIP), puisque les femmes concernées ne sont exclues que dans 40% des cas. Par ailleurs, la prise de position se révèle être encore plus floue quant à la politique à adopter pour les femmes ayant un projet de grossesse.

Les difficultés concernant ce sujet sont d'autant plus évidentes que les réponses des médecins du travail diffèrent entre établissements, et que, respectivement seuls 60% et 30% des établissements, sont cohérents dans leur réponse entre les professionnels de santé exposés et le médecin du travail, pour la prise de position concernant les femmes enceintes et celles désirant un enfant.

Pourtant, la plupart des recommandations insistent sur la nécessité d'exclure de toute exposition potentielle, les femmes enceintes ou allaitantes, ainsi que celles ayant un projet de grossesse (170,171,173). Seule l'ASSTSAS n'émet aucune recommandation formelle pour la démarche à suivre quant aux femmes désirant concevoir (172).

Dans l'enquête menée au Québec, seuls 73 % des établissements répondants déclarent posséder des critères définis et connus concernant le retrait d'une travailleuse enceinte d'un poste exposé (292). Dans celle réalisée au sein des hôpitaux suisses, conformément à la réglementation du pays, les femmes enceintes ou allaitantes ne sont pas affectées à la fabrication, la reconstitution, l'administration ou encore l'élimination des anticancéreux. De même il n'est pas conseillé d'exposer les femmes tentant d'avoir un enfant (294).

Cependant, il existe en Lorraine un « *Consensus sur le travail de nuit et exposition aux produits de chimiothérapie* » proposé par l'Institut de Médecine du Travail de Lorraine en 2012 (303). Il évoque le sujet de la grossesse et stipule qu'il n'existe « *pas d'argument pour une contre-indication de préparation en zone contrôlée* » et « *pas d'argument pour une contre-indication au poste d'administration si les consignes d'hygiène sont respectées (ports de gants et de surblouses)* ». Ceci est d'autant plus étrange, que le principe mis en place dans

la plupart des institutions est tout de même celui du principe de précaution, conformément aux recommandations de l'INRS (21). De plus, encore faut-il désigner clairement les consignes d'hygiène et s'assurer de leur respect dans les établissements.

Il serait donc intéressant, que dans les établissements, mais surtout au niveau de la région, un nouveau point soit fait, de façon pluridisciplinaire, sur l'exposition aux anticancéreux des femmes enceintes/allaitantes ou désirant concevoir.

V.2.4. Maîtrise du risque cytotoxique lors des CHIP

Plusieurs points négatifs ont été relevés dans la prise en charge du risque cytotoxique au cours de la réalisation de CHIP : l'absence de kit de casse dans la salle de bloc opératoire en cas de déversement accidentel, l'élimination du liquide de CHIP (déchet anticancéreux concentré) par la filière DASRI, la protection insuffisante du personnel chargé de la manipulation des *excreta*, l'absence de formation initiale et continue sur le risque cytotoxique ou encore, la méconnaissance des procédures existantes par le personnel.

Un audit de pratique multi-institutionnel a été réalisé en France parmi les différents établissements effectuant des CHIP. Trente-trois équipes ont répondu, et globalement nos résultats sont cohérents avec ceux mis en évidence à l'échelle nationale. Ainsi, seules la moitié des équipes possèdent un kit de casse au bloc et font état de procédures écrites en cas de débordement, ou encore un tiers des établissements éliminent le liquide de CHIP par la filière DASRI. Par ailleurs, si les équipements de protection sont bien développés dans les différentes institutions, ceux-ci varient selon les équipes et les « croyances » du chirurgien. Enfin, la formation est hétérogène entre les hôpitaux (289).

Si nos résultats ne sont aberrants par rapport à ce qu'il peut être fait dans d'autres hôpitaux, ils ne sont pas pour autant satisfaisants concernant les points sus-cités, et une amélioration des pratiques doit être recherchée. Pour cela, une harmonisation concernant la CHIP et les risques professionnels associés doit être envisagée en France, mais aucune recommandation n'existe pour le moment. Pour l'instant, seule une équipe espagnole a listé tout un ensemble de prérogatives, auxquelles il est possible de se raccrocher pour améliorer les pratiques (290).

V.2.5. Les dosages de cytotoxiques

Les dosages de cytotoxiques, qu'ils soient urinaires, atmosphériques ou surfaciques, ont été largement publiés dans la littérature. Par ailleurs, de très nombreux hôpitaux ont réalisés de tels tests, sans pour autant publier leurs résultats.

En Lorraine, ce type de prélèvement est encore relativement peu développé, mais 62% des médecins du travail ayant répondu, souhaiteraient la systématisation de tels dosages. Cependant, l'interprétation de ces tests reste délicate, puisqu'il n'existe à ce jour aucune valeur limite d'exposition réglementaire pour les anticancéreux. En tout cas, concernant les tests effectués en Lorraine, la quasi-totalité des résultats obtenus est positive, confirmant ainsi la contamination des surfaces et du personnel par les cytotoxiques.

Mis à part l'état de fait d'une contamination par les anticancéreux, la réalisation de dosages de cytotoxiques peut avoir son intérêt dans plusieurs situations :

- En cas de changement important de process, de méthode de nettoyage, de matériel de préparation..., il peut être intéressant de faire des tests avant/après permettant de vérifier que la contamination est toujours absente, ou en tout cas qu'elle n'a pas augmenté. Le cas contraire pourrait traduire un problème dans les changements de pratiques effectués.
- Si des mesures de protection complémentaires contre le risque cytotoxique venaient à être mises en place (UCPC, service de soins), la réalisation de tests avant/après pourrait permettre de vérifier l'impact de ces mesures sur la contamination (304–306).
- Utilisés en routine (pas à notre connaissance pour le moment), les dosages pourraient être effectués à une fréquence déterminée, de manière à vérifier l'absence de contamination (ou en tout cas la non augmentation). Si une contamination était mise en évidence, cela permettrait alors d'identifier la potentielle source d'exposition.

V.2.6. Formation du personnel

Au niveau du personnel pharmaceutique, la formation initiale est très bien développée, puisqu'elle est présente dans 100% des PUI. La formation continue, elle, n'est retrouvée que dans la moitié des cas. L'enquête suisse étudiant l'ensemble du processus cytotoxique

retrouve les mêmes conclusions, à ceci près que, la formation continue est beaucoup plus développée (294).

Les autres secteurs, à savoir les services de soins (infirmiers, aides-soignants, professionnels para-médicaux), les transporteurs (internes ou externes à l'établissement) ou encore les attachés de recherche clinique, bénéficient peu de formation et sont donc potentiellement plus exposés au risque, du fait de leur méconnaissance. La même enquête suisse, citée précédemment, conclut, elle aussi, au fait que les transporteurs sont les « parents pauvres » de la formation au risque cytotoxique (294).

Plusieurs études parallèles démontrent également une formation hétérogène, variable et insuffisante des personnels de soins exposés aux anticancéreux (292,295,296,307,308). Un des facteurs pouvant expliquer ce manque, est sans doute, la difficulté pour les professionnels, de pouvoir se libérer sur leur temps de travail, ce qui peut représenter un frein. De plus, le turn-over du personnel étant assez important, notamment dans les grandes structures, il se peut que cela diminue le nombre de personnes formées au cours du temps (295). Pourtant, il est évident que la formation est indispensable pour protéger le personnel de santé. Celle-ci permet en effet de sensibiliser les professionnels et de leur faire prendre conscience des dangers. Ainsi, plusieurs études ont montré une amélioration certaine des pratiques, associée à une diminution flagrante de la contamination chimique par les anticancéreux, chez des préparateurs (273,274) et des infirmières (275) ayant bénéficié d'un programme de formation ou d'évaluation régulière.

V.2.7. Les équipements de protection individuelle

Des manquements certains ont pu être observés au sein des différentes catégories professionnelles, concernant le port d'équipements de protection individuelle.

Au niveau pharmaceutique, le port d'une surblouse n'est retrouvé que dans 20% des cas, lors du rangement des commandes d'anticancéreux. Un tiers des préparateurs ne portent pas de surgants (2^o paire) en salle de préparation de chimiothérapie et seuls 22% les changent toutes les 30 minutes, conformément aux recommandations (4,7,170–173). Par ailleurs, le pharmacien se protège peu lors des activités de validation pharmaceutique, et de dispensation des poches aux services ou des flacons d'anticancéreux aux préparateurs.

En service de soins, seuls respectivement 56 % et 60% des infirmiers réceptionnent les chimiothérapies injectables et manipulent les anticancéreux *per os* avec des gants. De plus,

l'utilisation de gants en vinyle est encore observée, alors qu'ils sont formellement proscrits de par leur perméabilité prouvée aux cytotoxiques (7). Enfin, seul un tiers du personnel infirmier porte une surblouse lors de l'administration des chimiothérapies.

A propos de la manipulation des *excreta*, les protections sont encore moins présentes (notamment le port de surblouse, et de lunettes et masques en cas de projection), alors que le risque d'exposition est majeur. Parallèlement, les établissements ont un faible taux de procédures écrites concernant la gestion des *excreta*, ce qui peut donc être en lien direct avec la sous-protection du personnel. Enfin, il est important de souligner que les habillages de protection sont considérablement différents entre les hôpitaux, mais aussi au sein des services de soins d'une même institution.

Ces observations sont malheureusement corroborées par les résultats d'autres études, qui observent une grande variabilité dans la protection du personnel dans les service de soins (292,294,296), et tout particulièrement une sous-protection pour les aides-soignants ou le personnel para-médical (295,307). L'origine de cette hétérogénéité pourrait avoir plusieurs causes, comme le manque de formation et/ou d'information sur la gestion des *excreta*, des habitudes d'habillages prises par le service, des allergies, ou encore le choix du confort par les professionnels plutôt que de la sécurité (307).

En tout cas, l'ensemble des équipements de protection individuelle nécessaires à la sécurité des personnels exposés aux anticancéreux, est récapitulé dans les recommandations nationales et internationales (4,7,167–173). Il est donc nécessaire de s'y référer, car ce sont les premières mesures de lutte contre l'exposition aux cytotoxiques.

V.2.8. Education du patient au risque cytotoxique

Une démarche d'information des patients sur le risque cytotoxique (contamination des *excreta*, manipulation des comprimés, précautions à prendre pour l'entourage...) existe dans seulement 35,7% des PUI de Lorraine. Pourtant, les pharmaciens sont très demandeurs de supports d'information destinés au patient, sur ce sujet.

De même, des conseils sur les risques liés à l'exposition aux anticancéreux, ne sont délivrés aux patients que par 18% des services ayant répondu. Parallèlement, les cadres de santé plébiscitent la production de supports d'information à l'intention des patients.

Même s'il ne s'agit pas à proprement parlé du risque d'exposition aux anticancéreux pour le personnel hospitalier, les professionnels de santé ont pour devoir d'éviter toute exposition à ces substances à l'intérieur de l'hôpital, comme dans l'environnement extérieur. Ceci est d'autant plus vrai au domicile du patient, où plus aucune maîtrise du risque n'est possible si ce n'est l'éducation préalablement dispensée au patient, pour lui, son environnement et son entourage. En effet, des preuves de contamination du domicile et de la famille par les anticancéreux présents dans les *excreta* ont déjà été démontrées par Yuki et coll, en 2012 (209) et 2014 (210).

Pourtant, plusieurs études confirment le faible investissement des institutions pour l'éducation des patients au risque cytotoxique (294). Ainsi, dans une étude québécoise, 57% seulement des hôpitaux répondeurs remettent au patient un feuillet d'information complet concernant les mesures de prévention limitant l'exposition (gestion des *excreta*, conduite vis-à-vis des proches...) (292). Dans un hôpital français, seuls 22% des services informent les patients masculins sur la façon d'uriner pour éviter toute éclaboussure, et donc, toute contamination (307). En Arabie Saoudite, sur 120 pharmaciens travaillant dans des centres de cancérologie, seuls 20% déclarent fournir des informations aux patients et à leurs soignants sur la manipulation sécurisée des anticancéreux *per os* (300).

Deux aspects fondamentaux sont donc à évoquer auprès du patient : la gestion des *excreta* et de tout ce qui entre potentiellement en contact avec (linge, literie, famille...) et la gestion des médicaments *per os*, pour ceux qui en prennent. Les chimiothérapies orales ont, en effet, la fausse réputation auprès des patients, d'être moins dangereux que les formes injectables, pourtant ce n'est pas le cas. Les patients sont généralement mal sensibilisés à ces médicaments (stockage, administration, élimination). Ainsi, en 2009, Chan et coll montrent que parmi 126 patients sous traitement oral, seuls 40% se lavent les mains après avoir manipuler leur médicament avec les mains et seuls 2 patients portent des gants et rapportent leur conditionnement vide à la pharmacie (309). Même constatation en 2014 pour Trovato et coll qui, sur 42 patients interrogés, n'en identifient que 26% se lavant toujours les mains après avoir manipulé leur anticancéreux et seulement 14% portant une paire de gants pour les manipuler (298).

L'éducation du patient est donc fondamentale et de nombreuses recommandations existent, que ce soit sur la gestion des traitements oraux ou des *excreta* (4,7,167–173,180–182). Certes, il s'agit d'une activité chronophage pour les professionnels de santé, mais elle permet de limiter l'exposition.

V.3. Propositions et perspectives

V.3.1. Proposition d'une méthodologie permettant d'améliorer la prise en charge du risque cytotoxique

Plutôt que de faire état dans cette thèse d'une longue liste de propositions d'amélioration qui resteraient probablement sans suite, et qui ne seraient parfois pas applicables à certains établissements hospitaliers, il nous a paru intéressant de chercher plutôt à proposer une méthodologie. Celle-ci, simple et rapide, devrait permettre aux professionnels de santé impliqués dans le risque cytotoxique, de développer et de rechercher par eux-mêmes, en fonction de leurs atouts ou contraintes locales, quelles pourraient être les améliorations à apporter.

La méthode d'analyse paraissant la plus appropriée à la prise en charge du risque cytotoxique dans son intégralité est, pour nous, le principe de la gestion globale des risques. En effet, pour gérer le risque cytotoxique dans sa totalité, il est nécessaire de penser *a priori* et *a posteriori*.

A priori, car cela permet d'identifier les éventuels risques d'une situation de travail, afin de prévenir leur arrivée, avant que ces derniers ne surviennent. La méthode d'analyse la plus adaptée serait alors le diagramme d'Ishikawa encore appelé le diagramme des 5M.

A posteriori, car cela permet de comprendre et d'analyser les causes d'un incident et/ou d'un accident, puis de corriger les problèmes mis en évidence, pour qu'un tel évènement ne se reproduise pas. L'arbre des causes est la méthode qualité qui semble être la plus facile à mettre en œuvre.

Les deux méthodes seront expliquées l'une après l'autre, puis un exemple directement en lien avec le risque cytotoxique sera pris pour chacune d'elles, afin d'expliquer de manière concrète la démarche mise en œuvre.

V.3.1.1. Analyse a priori et diagramme d'Ishikawa

Le diagramme d'Ishikawa, encore appelé diagramme en arête de poisson, diagramme des 5M ou diagramme de cause à effet, permet de rechercher et de représenter visuellement l'ensemble des causes aboutissant à une situation. En partant de l'effet identifié, un brainstorming est réalisé autour de cinq grandes catégories de causes (5M) :

- Milieu (poste de travail, locaux...)
- Méthodes (procédures, informations...)
- Moyens ou Matériels (équipements, machines...)
- Main d'œuvre (ressources humaines...)
- Matière (consommables, matières premières...)

Ce diagramme permet d'animer facilement, efficacement et rapidement un groupe de travail, afin de rechercher les différentes causes aboutissant à un effet non désiré. Il permet ensuite aux différents intervenants d'élaborer un plan d'action et de proposer des mesures préventives, avant qu'une telle situation ne survienne réellement (310).

- **Exemple en lien avec le risque cytotoxique : exposition professionnelle suite à la manipulation d'anticancéreux oraux (cf. Figure 45)**

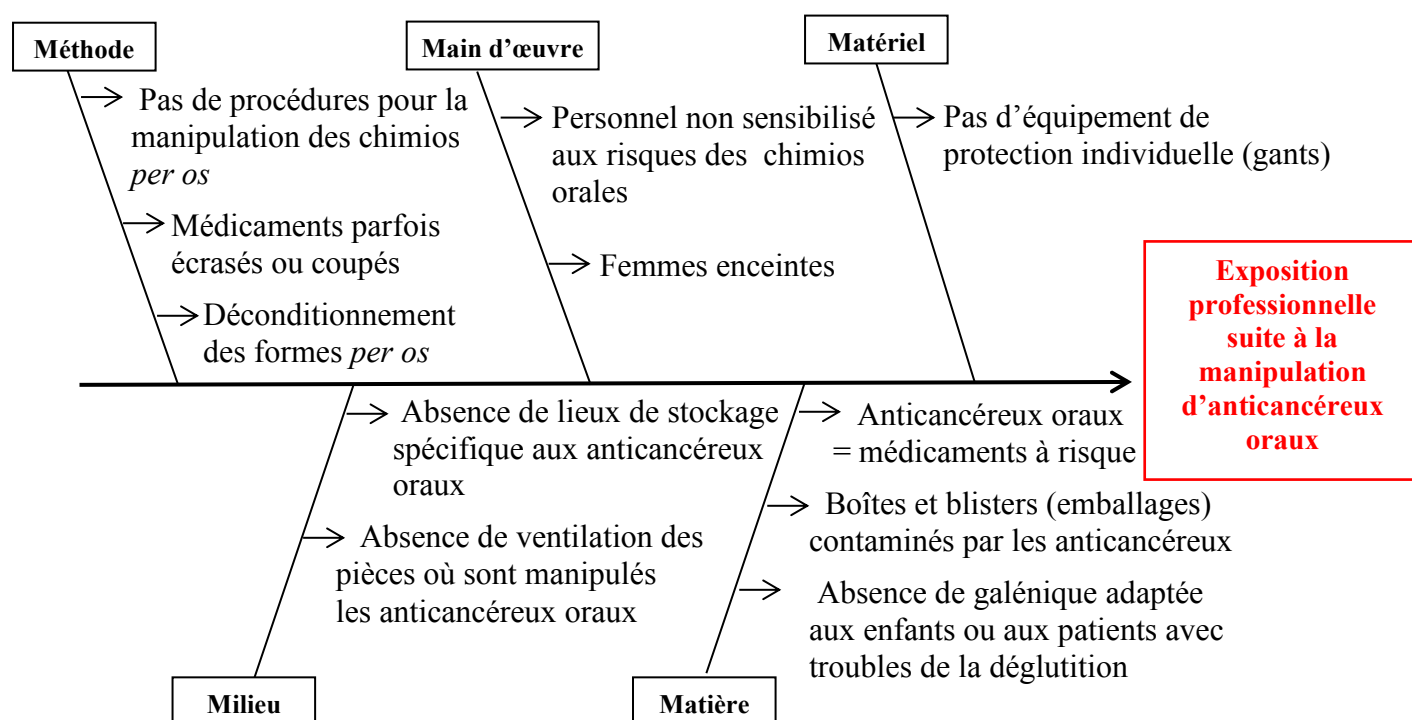


Figure 45 : Diagramme d'Ishikawa représentant les causes potentielles aboutissant à une exposition professionnelle aux cytotoxiques suite à la manipulation de chimiothérapies orales.

Dans le cas d'une exposition professionnelle aux anticancéreux suite à la manipulation de chimiothérapies orales, plusieurs causes possibles ont pu être identifiées. A partir de cela, il est possible de trouver des mesures de prévention simples permettant d'éviter que cette exposition potentielle ne survienne réellement.

Par exemple, il apparaît indispensable de sensibiliser le personnel (soignant ou pharmaceutique) au travers d'une formation, ce qui permettrait de l'impliquer davantage dans sa protection. De plus, il pourrait être envisagé la rédaction d'une procédure, point par point, sur le parcours de l'anticancéreux depuis la pharmacie jusqu'à son administration au patient, avec rappel des principales recommandations et précautions à mettre en œuvre à chaque étape. Parmi elles : porter des gants de manière systématique, éviter la manipulation de ces médicaments par les femmes enceintes ou encore déconditionner le médicament juste avant l'administration au patient, en évitant toute manipulation inutile ou toute interruption par une autre activité. Par ailleurs, il n'est pas recommandé d'écraser ou de couper les anticancéreux oraux. En cas d'extrême nécessité, le port de gants et d'un masque est alors fortement recommandé afin d'éviter toute inhalation de particules aéroportées générées.

Enfin, il est important de souligner qu'il est parfois impossible de jouer sur certains facteurs : ainsi, la contamination des boîtes et des blisters est indépendante de toute volonté. Cependant, la création d'un espace de stockage dédié, de préférence une armoire ou une caisse spécifique fermée et signalée par un étiquetage, permettrait de limiter l'éventuelle contamination à un espace restreint et éviterait sa propagation. De même, un essuyage des conditionnements avant stockage pourrait être éventuellement proposé, comme pour les médicaments injectables.

V.3.1.2. Analyse a posteriori et arbre des causes

L'arbre des causes est une méthode permettant d'obtenir une description et une reconstitution complète d'un événement indésirable qui est survenu (par exemple un accident du travail). Il se construit en partant du fait ultime et en remontant progressivement et chronologiquement, de droite à gauche, sur un schéma, par déduction logique des causes, les unes après les autres, permettant ainsi d'obtenir l'ensemble du processus ayant conduit à l'évènement. L'idéal est la constitution d'un groupe de travail impliquant chacun des acteurs concernés (311). Par exemple, ce type de réflexion peut être mené au cours d'une réunion avec le CHSCT ou encore lors d'un comité de retours d'expérience (CREX) qui s'intéresse

tout particulièrement aux événements indésirables et aux situations à risque en milieu de soins.

Pour utiliser cette méthode, il est nécessaire de recueillir l'ensemble des faits auprès de toute personne susceptible d'apporter des informations. Les questions posées doivent aborder le personnel impliqué, la tâche exécutée lors de l'évènement, le matériel utilisé ou encore le milieu considéré. Si l'arbre est correctement construit, il est mis en évidence que chaque action intermédiaire participe à la survenue de l'évènement. Il suffit alors de supprimer un seul élément de chaque branche pour pallier le problème. Le but de ce travail étant, à terme, de proposer des actions correctives pour éviter la réitération de l'évènement (311).

- **Exemple en lien avec le risque cytotoxique : mise en évidence d'un test de contamination de surface par les cytotoxiques positif au sein de la zone de préparation de l'UCPC (cf. Figure 46)**

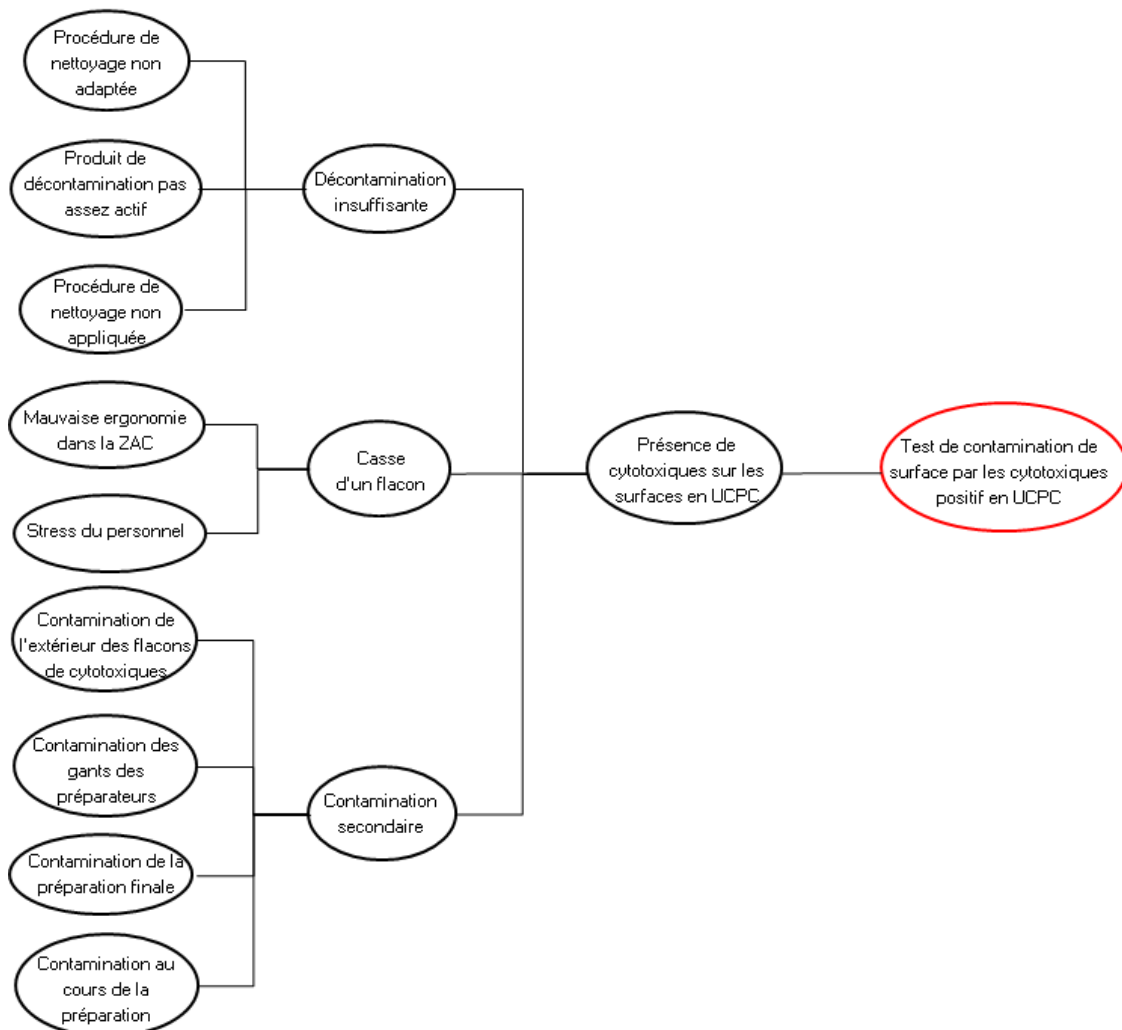


Figure 46 : Arbre des causes représentant les événements ayant participé à la survenue d'un test de contamination de surface positif au sein de la zone de préparation en UCPC.

A partir du moment où le test de contamination de surface par les cytotoxiques en zone de préparation est revenu positif, il est nécessaire de mettre en œuvre des mesures correctives pour éviter que ceci ne se reproduise. Chaque branche de l'arbre doit être prise en considération afin de bloquer les différents faits ayant abouti à l'évènement non désiré.

Concernant la décontamination des surfaces, il est nécessaire de s'assurer que le produit utilisé, ainsi que sa concentration et son volume sont adéquats. De plus, il faut veiller à ce que la procédure de nettoyage soit adaptée à l'activité. Ainsi, il est possible d'imaginer une augmentation de la fréquence de nettoyage dans la journée. Enfin, une évaluation des pratiques professionnelles, ou une simple observation, doit permettre de vérifier que la procédure de nettoyage mise en place est scrupuleusement respectée par les préparateurs. Dans le cas contraire, un rappel devra être effectué avec mise en place, par exemple, d'une fiche de traçabilité des nettoyages quotidiens.

Il est plus difficile de mettre en place des mesures empêchant la survenue de bris de flacons. Il est néanmoins possible de vérifier la bonne ergonomie de la pièce de préparation permettant d'éviter ainsi tout obstacle ou gêne lors de la manipulation des flacons, ou encore de simplifier les circuits afin de supprimer tout déplacement inutile. Par ailleurs, toute surface glissante dans l'UCPC est à proscrire.

La contamination secondaire par les anticancéreux reste une problématique majeure et de nombreuses recommandations, plus ou moins faciles à instaurer, peuvent être envisagées.

Pour la contamination externe des flacons de cytotoxiques, une décontamination efficace à réception et/ou avant toute manipulation est idéale. Par ailleurs, le choix par le pharmacien de fournisseurs effectuant le meilleur nettoyage, et attestant d'une faible contamination de ses produits, est un point à prendre en compte.

Pour la préparation des chimiothérapies, la formation des préparateurs aux bonnes pratiques, ou encore l'utilisation de systèmes clos ou sécurisés (systèmes sans aiguilles type Spike®...), permettent de limiter fortement la contamination dues à des gouttelettes ou à des aérosols.

A propos de la préparation finale, un essuyage de cette dernière avant son emballage et un changement des gants avant son conditionnement, pourrait diminuer la contamination. Cependant cette contamination provenant essentiellement des techniques de manipulation, le changement régulier des gants et du champ de travail restent les premières choses à faire.

Enfin la contamination des gants peut survenir à tout moment. Pour limiter sa propagation, leur changement régulier (au moins toutes les 30 minutes, soit toutes les 10 préparations environ ou dès qu'une souillure est suspectée) est à envisager. Un changement obligatoire des gants entre chaque tâche (préparation des plateaux, préparation des chimiothérapies, emballage de la poche), pourrait être une solution, mais il est vrai que cela serait beaucoup plus chronophage.

Il est évident que toutes ces mesures ne peuvent pas être prises simultanément, d'autant plus que leur mise en place est corrélée à des moyens financiers et matériels. Une fois les changements effectués, un nouveau test de contamination devra être réalisé afin d'évaluer l'impact des mesures correctives sur la contamination en UCPC. Si cette dernière persiste, de nouvelles réflexions devront être mises en œuvre, et de nouvelles mesures correctives envisagées.

V.3.2. Perspectives d'amélioration et/ou d'harmonisation

Parallèlement à la méthodologie présentée précédemment, il est évident que le réseau ONCOLOR continue de s'inscrire dans l'amélioration et l'harmonisation de la prise en charge du risque cytotoxique à l'échelle régionale. Un certain nombre de procédures (réception des matières premières, casse d'un flacon...) est déjà regroupé au sein d'un Manuel Assurance Qualité. Pour la suite, il est prévu que les résultats de cette enquête soient présentés à la prochaine réunion du groupe qualité Pharmacie du réseau. Ceci permettra d'engager la réflexion sur les nouveaux projets à développer en lien avec le risque cytotoxique, comme par exemple la présentation de la méthodologie proposée aux établissements de santé, la rédaction de nouvelles procédures harmonisées au niveau régional ou pourquoi pas, la création d'un module de formation spécifique sur le risque cytotoxique. De plus, une mise à jour du référentiel hygiène a été évoquée (312). Celle-ci permettrait l'intégration, au sein de la rubrique « Environnement à domicile », des conseils à suivre par les patients, pour éviter la contamination du domicile par les anticancéreux et pour manipuler de manière sécurisée les chimiothérapies orales. Enfin, il est déjà question d'ajouter une partie dédiée au risque cytotoxique pour la formation régionale proposée aux infirmières diplômées d'état.

Par ailleurs, comme pour tout aspect de la prise en charge du patient sous chimiothérapie, le renforcement du lien ville-hôpital apparaît nécessaire. Comme évoqué au début de la discussion, il pourrait être envisagé d'effectuer le même type d'étude, mais au niveau libéral. Les interlocuteurs seraient alors les pharmaciens d'officine, les médecins généralistes, les infirmiers libéraux, les aides à domicile... Cependant, il s'agit là d'un projet ambitieux et difficile à mettre en œuvre, du fait de la multiplicité des intervenants et de la méconnaissance certaine du risque cytotoxique au niveau libéral. La réalisation d'un tel travail doit être mûrement réfléchi afin d'éviter tout effet de panique dû aux questions posées. Cependant, ce type d'étude, totalement novateur, pourrait être particulièrement intéressant à développer.

Conclusion

L'enquête réalisée ici avait pour but de dresser un état des lieux des pratiques de prise en charge du risque professionnel lié à l'exposition aux anticancéreux dans les établissements de santé de la région Lorraine. L'hétérogénéité des pratiques pour une même activité, entre les différents établissements, mais aussi au sein d'une même institution en fonction des activités, a été clairement mise en évidence. Pourtant de nombreuses recommandations et lignes directrices existent, en France et à travers le monde, mais la principale difficulté dans la prise en charge de ce risque, réside dans la multiplicité des acteurs impliqués, qu'il s'agisse de professionnels de santé ou non. Par ailleurs, son domaine d'application est particulièrement vaste, et presque sans aucune limite.

Si le réseau ONCOLOR ne cesse de s'investir pour rendre homogène les pratiques entre hôpitaux de la région, la première étape nécessaire est une harmonisation des pratiques au sein de chaque établissement. A l'aide de la méthodologie proposée, une démarche simple, rapide et pluridisciplinaire, devrait pouvoir être engagée. Tous les problèmes ne pourront être résolus, car certaines recommandations restent inapplicables dans certaines institutions, de par leurs infrastructures ou leurs contraintes locales. Cependant, une recherche constante des améliorations possibles doit être mise en œuvre.

Le risque cytotoxique constitue en tout cas un réel problème et un enjeu majeur. En effet, qu'il s'agisse des hôpitaux, des industries pharmaceutiques, des vétérinaires, des chercheurs en cancérologie, des blanchisseries industrielles traitant le linge souillé des malades..., tous ces secteurs sont potentiellement exposés aux anticancéreux. Cependant, le risque reste maîtrisable en partie, car il est limité à un cadre professionnel. Le principal souci se trouve lors de la sortie à domicile du patient sous chimiothérapie. En effet, une fois rentré chez lui, il est une source potentielle de contamination, mais sans plus aucune maîtrise possible. Aussi, l'information et l'éducation du patient sur le risque cytotoxique devient primordiale pour limiter toute contamination du domicile, de l'entourage, mais aussi de l'environnement au sens large.

Si ce premier état des lieux au niveau hospitalier est fondamental, il pourrait être intéressant de développer le même type d'enquête en ville, auprès des pharmaciens d'officine, des médecins généralistes ou des infirmiers libéraux, premiers acteurs de santé en contact avec le patient après sa sortie de l'hôpital. Cela permettrait sûrement de prendre conscience de l'ampleur du travail qu'il reste à mettre en œuvre pour limiter la diffusion des cytotoxiques.

Références Bibliographiques

1. Connor TH, McDiarmid MA. Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. *CA Cancer J Clin.* 2006;56(6):354–65.
2. Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Plan Cancer 2014-2019. Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous, partout en France. Février 2014.
Disponible sur : http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-02-03_Plan_cancer.pdf (Page consultée le 02 mai 2015).
3. Institut National du Cancer. Les Cancers en France en 2014-L'essentiel des faits et des chiffres. Février 2015.
Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/824-les-cancers-en-france-edition-2014> (Page consultée le 02 mai 2015).
4. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH Alert: preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. 2004.
Disponible sur : <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf> (Page consultée le 25 juin 2015).
5. Walstisperger D, Camus I. Les expositions aux risques professionnels des personnels soignants en 2003. *Doc pour le médecin du Trav.* 2009;120:453–8.
6. Meijster T, Fransman W, Veldhof R, Kromhout H. Exposure to antineoplastic drugs outside the hospital environment. *Ann Occup Hyg.* 2006;50(7):657–64.
7. Dossier du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Anticancéreux : utilisation pratique 7ème édition 2013. XXXIV, 5-6.
8. Alexandre J. Les inhibiteurs du protéasome (Proteasome inhibitors). *Rev Med Interne.* 2005;26:812–5.
9. Thalidomide. Résumé des caractéristiques du produit.
Disponible sur : <http://www.theriaque.org> (Page consultée le 26 avril 2015)
10. Lénalidomide. Résumé des caractéristiques du produit.
Disponible sur : <http://www.theriaque.org> (Page consultée le 26 avril 2015).
11. Pomalidomide. Résumé des caractéristiques du produit.
Disponible sur : <http://www.theriaque.org> (Page consultée le 26 avril 2015).
12. Bourotte M. Thèse de Doctorat en Chimie Organique spécialité Pharmaco-chimie : Synthèse d'inhibiteurs de protéines kinases : approches pharmacochimiques. Strasbourg. Juillet 2004.
13. Merlin JL. Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie (Tyrosine kinase inhibitors in oncology). *La Lett du Pharmacol.* 2008;22(2):51–62.
14. Dictionnaire Vidal en ligne.
Disponible sur : <http://www.univadis.fr/external/vidal>. (Page consultée le 30 juillet 2015).

15. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Comité des médicaments à usage humain année 2015.
Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-des-medicaments-a-usage-humain-CHMP> (Page consultée le 31 juillet 2015).
16. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Liste des ATU de cohorte en cours.
Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/(offset)/2) (Page consultée le 31 juillet 2015).
17. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Liste des spécialités autorisées dans le cadre d'ATU nominatives. ATU nominatives - Spécialités autorisées en 2015.
Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/(offset)/3) (Page consultée le 31 juillet 2015)
18. National Institute for Occupational Safety and Health. List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2014.
Disponible sur : http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138_v3.pdf (Page consultée le 29 avril 2015).
19. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.
Disponible sur : <http://monographs.iarc.fr> (Page consultée le 29 avril 2015).
20. U.S. Department of Health and Human Services - National Toxicology Program. Report on Carcinogens, thirteenth edition, 2014.
Disponible sur : <http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc13> (Page consultée le 29 avril 2015).
21. Institut National de Recherche et de Sécurité. Médicaments cytotoxiques et soignants - Manipuler avec précaution. 1ère édition. Novembre 2012.
Disponible sur : <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%206138> (Page consultée le 02 mai 2015).
21. Le Garlantezec P, Rizzo-Padoin N, Lamand V, Aupée O, Broto H, Alméras D. Manipulation des médicaments anticancéreux l'hôpital : le point sur l'exposition et sur les mesures de prévention. Arch des Mal Prof l'Environnement. 2011;72(1):24–35.
23. Ladik C, Stoehr G, Maurer M. Precautionary measures in the preparation of antineoplastics. Am J Hosp Pharm. 1980;37(9):1184–6.
24. Reynolds R, Ignoffo R, Lawrence J, Torti F, Koretz M, Anson N, et al. Adverse reactions to AMSA in medical personnel. Cancer Treat Rep. 1982;66(10):1885.
25. Kusnetz E, Condon M. Acute effects from occupational exposure to antineoplastic drugs in a para-professional health care worker. Am J Ind Med. 2003;44(1):107–9.
26. Krstev S, Perunicic B, Vidakovic A. Work practice and some adverse health effects in nurses handling antineoplastic drugs. Med Lav. 2003;94(5):432–9.
27. Meyer HP. Occupational rhinosinusitis due to etoposide, an antineoplastic agent. Scand J Work Environ Heal. 2010;36(3):266–7.

28. Walusiak J, Wittczak T, Ruta U, Palczynski C. Occupational asthma due to mitoxantrone. *Allergy*. 2002;57(5):461.
29. McDiarmid M, Egan T. Acute Occupational Exposure to Antineoplastic Agents. *J Occup Med*. 1988;30(12):984–7.
30. Walusiak J, Wagrowska-Koski E, Palczynski C. Health effects of occupational exposure to cytostatics in medicinal personnel in the light of compulsory prophylactics: a cross-sectional study. *Med Pr*. 2003;54(3):229–36.
31. Sotaniemi E, Sutinen S, Arranto J, Sutinen S, Sotaniemi K, Lehtola J, et al. Liver damage in nurses handling cytostatic agents. *Acta Med Scand*. 1983;214(3):181–9.
32. Caciari T, Casale T, Tomei F, Samperi I, Tomei G, Capozzella A, et al. Exposure to antineoplastic drugs in health care and blood chemistry parameters. *Clin Ter*. 2012;163(6):387–92.
33. Travis LB. The epidemiology of second primary cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(11):2020–6.
34. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2507–16.
35. Kwon EJ, Kish LS, Jaworsky C. The histologic spectrum of epithelial neoplasms induced by sorafenib. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):522–7.
36. Williams VL, Cohen PR, Stewart DJ. Sorafenib-induced premalignant and malignant skin lesions. *Int J Dermatol*. 2011;50(4):396–402.
37. Baker GL, Kahl LE, Zee BC, Stolzer BL, Agarwal K, Medsger T. Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide. Long-term case-control follow-up study. *Am J Med*. 1987;83(1):1–9.
38. Morton W, Marjanovic D. Leukemia incidence by occupation in the Portland-Vancouver metropolitan area. *Am J Ind Med*. 1984;6(3):185–205.
39. Sankila R, Karjalainen S, Läärä E, Pukkala E, Teppo L. Cancer risk among health care personnel in Finland, 1971-1980. *Scand J Work Environ Heal*. 1990;16(4):252–7.
40. Skov T, Lynge E, Maarup B, Olsen J, Rørth M, Winthereik H. Risks for physicians handling antineoplastic drugs. *Lancet*. 1990;336(8728):1446.
41. Skov T, Maarup B, Olsen J, Rørth M, Winthereik H, Lynge E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med*. 1992;49(12):855–61.
42. Levin L, Holly E, Seward J. Bladder Cancer in a 39- Year-Old Female Pharmacist. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(13):1089–91.
43. Hansen J, Olsen J. Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians. *Scand J Work Environ Heal*. 1994;20(1):22–6.
44. Gunnarsdottir H, Aspelund T, Karisson T, Rafnsson V. Occupational Risk Factors for Breast Cancer among Nurses. *Int J Occup Environ Health*. 1997;3(4):254–8.

45. Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E, et al. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2005;11(2):69–78.
46. Roller M, Eickmann U, Eberhard N. Krebsrisiko durch beruflichen Umgang mit Zytostatika – quantitative Betrachtungen. *BIA Rep.* 2001.
47. Sessink PJ, Kroese ED, van Kranen HJ, Bos RP. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995;67(5):317–23.
48. Fransman W, Kager H, Meijster T, Heederik D, Kromhout H, Portengen L, et al. Leukemia from Dermal Exposure to Cyclophosphamide among Nurses in the Netherlands: Quantitative Assessment of the Risk. *Ann Occup Hyg.* 2014;58(3):271–82.
49. Suspiro A, Prista J. Biomarkers of occupational exposure do anticancer agents: A minireview. *Toxicol Lett.* Elsevier Ireland Ltd; 2011;207(1):42–52.
50. Falck K, Gröhn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti L. Mutagenicity in Urine of Nurses Handling Cytostatic Drugs. *Lancet.* 1979;313(8128):1250–1.
51. Anderson R, Puckett WJ, Dana W, Nguyen T, Theiss J, Matney T. Risk of handling injectable antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm.* 1982;39(11):1881–7.
52. Nguyen T, Theiss J, Matney T. Exposure of pharmacy personnel to mutagenic antineoplastic drugs. *Cancer Res.* 1982;42(11):4792–6.
53. Stucker I, Hirsch A, Doloy T, Bastie-Sigeac I, Hemon D. Urine mutagenicity, chromosomal abnormalities and sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Int Arch Occup Environ Health.* 1986;57(3):195–205.
54. Clonfero E, Granella M, Gori G, Venier P, Levis A, Morandi P, et al. Urinary excretion of mutagens and cisplatin among the nursing staff at a medical oncology department exposed to cytostatic drugs. *Med Lav.* 1989;80(5):412–9.
55. Thiringer G, Granung G, Holmén A, Högstedt B, Järholm B, Jönsson D, et al. Comparison of methods for the biomonitoring of nurses handling antitumor drugs. *Scand J Work Environ Heal.* 1991;17:133–8.
56. Waksvik H, Klepp O, Brøgger A. Chromosome analyses of nurses handling cytostatic agents. *Cancer Treat Rep.* 1981;65(7-8):607–10.
57. Nikula E, Kiviniitty K, Leisti J, Taskinen P. Chromosome aberrations in lymphocytes of nurses handling cytostatic agents. *Scand J Work Environ Heal.* 1984;10(2):71–4.
58. Goloni-Bertollo E, Tajara E, Manzato A, Varella-Garcia M. Sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in lymphocytes of nurses handling antineoplastic drugs. *Int J Cancer.* 1992;50(3):341–4.
59. Grummt T, Grummt H, Schott G. Chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of nurses and physicians handling antineoplastic drugs. *Mutat Res Lett.* 1993;302(1):19–24.

60. Sessink P, Cerná M, Rössner, Pastorková A, Bavarová H, Franková K, et al. Urinary cyclophosphamide excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antineoplastic agents. *Mutat Res Mol Mech Mutagen*. 1994;309(2):193–9.
61. Anwar W, Salama S, el Serafy M, Hemida S, Hafez A. Chromosomal aberrations and micronucleus frequency in nurses occupationally exposed to cytotoxic drugs. *Mutagenesis*. 1994;9(4):315–7.
62. Fucic A, Jazbec A, Mijic A, Šešo-Šimic D, Tomek R. Cytogenetic consequences after occupational exposure to antineoplastic drugs. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen*. 1998;416(1-2):59–66.
63. Jakab M, Major J, Tompa A. Follow-up genotoxicological monitoring of nurses handling antineoplastic drugs. *J Toxicol Environ Heal Part A*. 2001;62(5):307–18.
64. Burgaz S, Karahalil B, Canhi Z, Terzioglu F, Ançel G, Anzion R, et al. Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to antineoplastics by the analysis of chromosomal aberrations. *Hum Exp Toxicol*. 2002;21(3):129–35.
65. Kopjar N, Garaj-Vrhovac V, Kašuba V, Rozgaj R, Ramić S, Pavlica V, et al. Assessment of genotoxic risks in Croatian health care workers occupationally exposed to cytotoxic drugs: A multi-biomarker approach. *Int J Hyg Environ Health*. 2009;212(4):414–31.
66. Boughattas A, Bouraoui S, Debbabi F, El Ghazel H, Saad A, N. M. Genotoxic risk assessment of nurses handling antineoplastic drugs. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2010;68(5):545–53.
67. Bouraoui S, Brahem A, Tabka F, Mrizek N, Saad A, Elghezal H. Assessment of chromosomal aberrations, micronuclei and proliferation rate index in peripheral lymphocytes from Tunisian nurses handling cytotoxic drugs. *Environ Toxicol Pharmacol*. Elsevier B.V.; 2011;31(1):250–7.
68. Cavallo D, Ursini CL, Perniconi B, Di Francesco A, Giglio M, Rubino FM, et al. Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2005;587(1-2):45–51.
69. Norppa H, Sorsa M, Vainio H, Gröhn P, Heinonen E, Holsti L, et al. Increased sister chromatid exchange frequencies in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Scand J Work Environ Heal*. 1980;6(4):299–301.
70. Buono-Michel M, Orsière T, Sari-Minodier I, Botta A. Surveillance biogénotoxicologique des infirmières manipulant des cytostatiques. *Arch des Mal Prof l'Environnement*. 2000;61(3):148–55.
71. Rekhadevi P, Sailaja N, Chandrasekhar M, Mahboob M, Rahman M, Grover P. Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs. *Mutagenesis*. 2007;22(6):395–401.
72. Cornetta T, Padua L, Testa A, Ievoli E, Festa F, Tranfo G, et al. Molecular biomonitoring of a population of nurses handling antineoplastic drugs. *Mutat Res Mol Mech Mutagen*. 2008;638(1-2):75–82.
73. Rombaldi F, Cassini C, Salvador M, Saffi J, Erdtmann B. Occupational risk assessment of genotoxicity and oxidative stress in workers handling anti-neoplastic drugs during a working week. *Mutagenesis*. 2009;24(2):143–8.
74. Ladeira C, Viegas S, Pádua M, Gomes M, Carolino E, Gomes M, et al. Assessment of Genotoxic Effects in Nurses Handling Cytostatic Drugs. *J Toxicol Environ Heal Part A*. 2014;77(14-16):879–87.

75. Villarini M, Dominici L, Piccinini R, Fatigoni C, Ambrogio M, Curti G, et al. Assessment of primary, oxidative and excision repaired DNA damage in hospital personnel handling antineoplastic drugs. *Mutagenesis*. 2011;26(3):359–69.
76. Ündeğer Ü, Başaran N, Kars A, Güc D. Assessment of DNA damage in nurses handling antineoplastic drugs by the alkaline COMET assay. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen*. 1999;439(2):277–85.
77. Deng H, Zhang M, He J, Wu W, Jin L, Zheng W, et al. Investigating genetic damage in workers occupationally exposed to methotrexate using three genetic end-points. *Mutagenesis*. 2005;20(5):351–7.
78. Deng H, Lou J, Zhang M, Wu W, Jin L, Chen S, et al. Detecting the cytogenetic effects in workers occupationally exposed to vincristine with four genetic tests. *Mutat Res Mol Mech Mutagen*. 2006;599(1-2):152–9.
79. Machado-Santelli GM, Cerqueira EM, Oliveira CT, De Braganca Pereira CAA. Biomonitoring of nurses handling antineoplastic drugs. *Mutat Res Toxicol*. 1994;322(3):203–8.
80. Cavallo D, Ursini C, Rondinone B, Lavicoli S. Evaluation of a suitable DNA Damage Biomarker for Human Biomonitoring of Exposed Workers. *Environ Mol Mutagen*. 2009;50(9):781–90.
81. Cavallo D, Ursini CL, Omodeo-Salè E, Iavicoli S. Micronucleus induction and FISH analysis in buccal cells and lymphocytes of nurses administering antineoplastic drugs. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2007;628(1):11–8.
82. Laffon B, Teixeira J, Silva S, Loureiro J, Torres J, Pasaro E, et al. Genotoxic Effects in a Population of Nurses Handling Antineoplastic Drugs , and Relationship With Genetic Polymorphisms in DNA Repair Enzymes. 2005;48:128–36.
83. Maluf S, Erdtmann B. No Title Follow-up study of the genetic damage in lymphocytes of pharmacists and nurses handling antineoplastic drug evaluated by cytokinesis-block micronuclei analysis and single cell gel electrophoresis assay. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2000;471(1-2):21–7.
84. Yoshida J, Kosaka H, Tomioka K, Kumagai S. Genotoxic risks to nurses from contamination of the work environment with antineoplastic drugs in Japan. *J Occup Health*. 2006;48(6):517–22.
85. Dubeau H, Zazi W, Baron C, Messing K. Effects of lymphocyte subpopulations on the clonal assay of HPRT mutants: occupational exposure to cytostatic drugs. *Mutat Res Toxicol*. 1994;321(3):147–57.
86. Falcy M, Ndaw S, Pillière F. Cytotoxiques : évaluation des risques professionnels. *Pathol Prof l'environnement*. 2015;10(1):1–12.
87. Gibson J, Gompertz D, Hedmorth-Whitty R. Mutagenicity of urine from nurses handling cytotoxic drugs. *Lancet*. 1984;100–1.
88. Venitt S, Crofton- Sleigh C, Hunt J, Speechley V, Briggs K. Monitoring exposure of nursing and pharmacy personnel to cytotoxic drugs : urinary mutation assays and urinary platinum as markers of absorption. *Lancet*. 1984;74–6.
89. Barale R, Sozzi G, Toniolo P, Borghi O, Reali D, Loprieno N, et al. Sister-chromatid exchanges in lymphocytes and mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Mutat Res Toxicol*. 1985;157(2-3):235–40.

90. Everson RB, Ratcliffe JM, Flack PM, Hoffman DM, Watanabe AS. Detection of Low Levels of Urinary Mutagen Excretion by Chemotherapy Workers Which Was Not Related to Occupational Drug Exposures. *Cancer Res.* 1985;45:6487-97.
91. Guinée E, Beuman G, Hageman G, Welle I, Kleinjans J. Evaluation of genotoxic risk of handling cytostatic drugs in clinical pharmacy practice. *Pharm Weekbl Sci Ed.* 1991;13(2):78-82.
92. Poyen D, De Meo M, Botta A, Gouvernet J, Dumenil G. Handling of cytostatic drugs and urine mutagenesis. *Int Arch Occup Environ Health.* 1988;61:183-8.
93. Sorsa M, Pyy L, Salomaa S, Nylund L, Yager J. Biological and environmental monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in industry and hospitals. *Mutat Res Toxicol.* 1988;204(3):465-79.
94. Sarto F, Trevisan a, Tomanin R, Canova a, Fiorentino M. Chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges, and urinary thioethers in nurses handling antineoplastic drugs. *Am J Ind Med.* 1990;18(6):689-95.
95. Stiller A, Obe G, Boll I, Pribilla W. No elevation of the frequencies of chromosomal alterations as a consequence of handling cytostatic drugs. Analyses with peripheral blood and urine of hospital personnel. *Mutat Res Lett.* 1983;121(3-4):253-9.
96. 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 Toxicol.* 1990;242(4):271-7.
97. Kolmodin-Hedman B, Hartvig P, Sorsa M, Falck K. Occupational handling of cytostatic drugs. *Arch Toxicol.* 1983;54(1):25-33.
98. Connor T, DeBord D, Pretty J, Oliver M, Roth T, Lees P, et al. Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. *J Occup Environ Med.* 2010;52(10):1019-27.
99. Ursini CL, Cavallo D, Colombi A, Giglio M, Marinaccio A, Iavicoli S. Evaluation of early DNA damage in healthcare workers handling antineoplastic drugs. *Int Arch Occup Environ Health.* 2006;80(2):134-40.
100. Hessel H, Radon K, Pethran A, Maisch B, Gröbmair S, Sautte I, et al. The genotoxic risk of hospital, pharmacy and medical personnel occupationally exposed to cytostatic drugs--evaluation by the micronucleus assay. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2001;497(1-2):101-9.
101. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Summary of Proposed Rule on Pregnancy and Lactation Labeling. 2008. Vol. 73, No.104 : 30831-66.
Disponible sur : <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2008-05-29/pdf/E8-11806.pdf> (Page consultée le 30 juin 2015).
102. Shortridge L, Lemasters G, Valanis B, Hertzberg V. Menstrual cycles in nurses handling antineoplastic drugs. *Cancer Nurs.* 1995;18(6):439-44.
103. Saurel-Cubizolles M., Job-Spira N, Estryn-Behar M. Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs. *Lancet.* 1993;341(8854):1169-71.

104. Bouyer J, Saurel-Cubizolles M, Grenier C, Aussel L, Job-spira N. Ectopic pregnancy and occupational exposure of hospital personnel. *Scand J Work Environ Heal*. 1998;24(2):98–103.
105. Fransman W, Roeleveld N, Peelen S, De Kort W, Kromhout H, Heederik D. Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: reproductive outcomes. *Epidemiology*. 2007;18(1):112–9.
106. Valanis B, Vollmer W, Labuhn K, Glass A. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med*. 1997;39(6):574–80.
107. Lawson CC, Whelan EA, Hibert EN, Grajewski B, Spiegelman D, Rich-Edwards JW. Occupational factors and risk of preterm birth in nurses. *Am J Obstet Gynecol*. Mosby, Inc.; 2009;200(1):51.e1–8.
108. Ratner PA, Spinelli JJ, Beking K, Lorenzi M, Chow Y, Teschke K, et al. Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. *BMC Nurs*. 2010;9:15.
109. Peelen, Roeleveld N, Heederik D, Kromhout H, De Kort W. Dutch Ministry of Social Affairs and Employment. Toxic effects on reproduction in hospital personnel. 1999.
110. Stücker I, Mandereau L, Hémon D. Relationship between birthweight and occupational exposure to cytotoxic drugs during or before pregnancy. *Scand J Work Environ Heal*. 1993;19:148–53.
111. Lawson CC, Rocheleau CM, Whelan EA, Lividoti Hibert EN, Grajewski B, Spiegelman D, et al. Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol*. Elsevier Inc.; 2012;206(4):327.e1–8.
112. Stücker I, Caillard J-F, Collin R, Gout M, Poyen D, Hémon D. Risk of spontaneous abortion nurses handling antineoplastic drugs. *Scand J Work Environ Heal*. 1990;16:102–7.
113. Valanis B, Vollmer W, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med*. 1999;41(8):632–8.
114. Selevan S, Lindbohm M, Hornung R, Hemminki K. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. *N Engl J Med*. 1985;313(19):1173–8.
115. McDonald A, McDonald J, Armstrong B, Cherry N, Côté R, Lavoie J, et al. Fetal death and work in pregnancy. *Br J Ind Med*. 1988;45(3):148–57.
116. Hemminki K, Kyrrönen P, Lindbohm M. 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(2):141–7.
117. Quansah R, Jaakkola J. Occupational exposures and adverse pregnancy outcomes among nurses: a systematic review and meta-analysis. *J Women's Heal*. 2010;19(10):1851–62.
118. Lorente C, Cordier S, Bergeret A, De Walle HEK, Goujard J, Aymé S, et al. Maternal occupational risk factors for oral clefts. *Scand J Work Environ Heal*. 2000;26(2):137–45.
119. McDonald A, McDonald J, Armstrong B, Cherry NM, Côté R, Lavoie J, et al. Congenital defects and work in pregnancy. *Br J Ind Med*. 1988;45(3):581–8.

120. Walusiak J, Wagrowska-Koski E, Palczynski C. Health effects of occupational exposure to cytostatics in medical personnel in the light of compulsory prophylactics: A cross-sectional study. *Med Pr.* 2003;54(3):229–36.
121. NHS Pan Birmingham cancer network. Guideline for the preparation or manipulation of monoclonal antibodies (MABs) and related compounds such as fusion proteins, used in the treatment of cancer. Version 2.0. 2012.
122. Pigneret-Bernard S, Saint-Lorant G, Divanon F. Innocuité des anticorps monoclonaux pour le manipulateur : mythe ou réalité ? A propos d'une enquête de pratiques professionnelles. *J Pharm Clin.* 2008;27(4):227–33.
123. King J, Alexander M, Byrne J, MacMillan K, Mollo A, Kirsa S, et al. A review of the evidence for occupational exposure risks to novel anticancer agents - A focus on monoclonal antibodies. *J Oncol Pharm Pract.* 2014.
124. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals S6(R1). Current Step 4 version. Juin 2011.
125. FDA. Summary statement gemtuzumab ozogamicin NDA 21-174. Disponible sur : <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3592b2a.pdf> (Page consultée le 10 juin 2015).
126. Halsen G, Krämer I. Assessing the risk to health care staff from long-term exposure to anticancer drugs--the case of monoclonal antibodies. *J Oncol Pharm Pract.* 2011;17(1):68–80.
127. Gorvel A, Falcy M. Toxicité professionnelle des anticorps monoclonaux. *Références en Santé au travail.* 2013;134:29–38.
128. Connor T, MacKenzie B. Should monoclonal antibodies and their conjugates be considered occupational hazards. *Safety considerations in Oncology Pharmacy.* 2011;13–6.
129. Langford S, Fradgley F, Evans M, Blanks C. Assessing the risk of handling monoclonal antibodies. *Hospital Pharmacist.* 2008;15:60–4.
130. Bos J, Meinardi M. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol.* 2000;9(3):165–9.
131. Folkesson H, Weström B, Karisson B. Permeability of the respiratory tract to different-sized macromolecules after intratracheal instillation in young and adult rats. *Acta Physiol Scand.* 1990;139(2):347–54.
132. Maillet A, Guilleminault L, Lemarié E, Lerondel S, Azzopardi N, Montharu J, et al. The airways, a novel route for delivering monoclonal antibodies to treat lung tumors. *Pharm Res.* 2011;28(9):2147–56.
133. Maillet A, Congy-Jolivet N, Le Guellec S, Vecellio L, Hamard S, Courty Y, et al. Aerodynamical, immunological and pharmacological properties of the anticancer antibody cetuximab following nebulization. *Pharm Res.* 2008;25(6):18–26.

134. Code du Travail : Article R4412-4 crée par Décret n°2008-244 du 07 mars 2008.
Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000018530956&cidTexte=LEGITEXT000006072050&dateTexte=20150414> (Page consultée le 09 juillet 2015).
135. Institut National de Recherche et de Sécurité. Santé et sécurité au travail : Réglementation de la prévention des risques chimiques.
Disponible sur : <http://www.inrs.fr/risques/chimiques/reglementation.html> (Page consultée le 13 juillet 2015).
136. Journal officiel de l'Union européenne : Règlement (CE) No 1272/2008 du Parlement européen et du conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges.
Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:353:0001:1355:fr:PDF> (Page consultée le 13 juillet 2015).
137. Code du Travail : Article R4412-3 crée par Décret n°2008-244 du 07 mars 2008 et modifié par Décret n°2015-612 du 3 juin 2015.
Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=6414D86600FD09ACC1D768A67D3E8E67.tpdila09v_1?idArticle=LEGIARTI000030680417&cidTexte=LEGITEXT000006072050&categorieLien=id&dateTexte= (Page consultée le 13 juillet 2015).
138. Code du Travail : Article R4412-60 crée par Décret n°2008-244 du 07 mars 2008 et modifié par Décret n°2015-612 du 3 juin 2015.
Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072050&idArticle=LEGIARTI000018490483&dateTexte=&categorieLien=cid> (Page consultée le 13 juillet 2015).
139. Directive 67/548/CEE du Conseil du 27 juin 1967 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses.
Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31967L0548> (Page consultée le 13 juillet 2015).
140. Directive 1999/45/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mai 1999 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à la classification, à l'emballage et à l'étiquetage des préparations dangereuses.
Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31999L0045> (Page consultée le 13 juillet 2015).
141. Binetti R, Costamagna FM, Marcello I. Classifications for carcinogenesis of antitumoral drugs. *J Exp Clin Cancer Res.* 2003;22(4):651–72.
142. Code du Travail : articles R4412-1 à R4412-58 concernant les dispositions applicables aux agents chimiques dangereux.
Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/> (Page consultée le 13 juillet 2015).
143. Journal Officiel de la République Française. Décret n° 2001-97 du 1er février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail.
Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000220917&categorieLien=id> (Page consultée le 13 juillet 2015).

144. Code du Travail : Article D. 4152-10 créée par le Décret n°2008-244 du 7 mars 2008 et modifié par le Décret n°2015-613 du 3 juin 2015.
Disponible sur : http://legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=9CE272F239235A7D94AE108BECC923BE.tpdila11v_1?idArticle=LEGIARTI000030680301&cidTexte=LEGITEXT000006072050&categorieLien=id&dateTexte= (Page consultée le 13 juillet 2015).
145. Code du Travail : Article D. 4153-17 créée par le Décret n°2008-244 du 7 mars 2008 et modifié par le Décret n°2015-613 du 3 juin 2015.
Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31998L0024> (Page consultée le 14 juillet 2015).
146. Directive 92/58/CEE du Conseil du 24 juin 1992 concernant les prescriptions minimales pour la signalisation de sécurité et/ou de santé au travail.
Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31992L0058> (Page consultée le 14 juillet 2015).
147. Directive 92/85/CEE du Conseil, du 19 octobre 1992, concernant la mise en oeuvre de mesures visant à promouvoir l'amélioration de la sécurité et de la santé des travailleuses enceintes, accouchées ou allaitantes au travail.
Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31992L0085> (Page consultée le 14 juillet 2015).
148. Directive 94/33/CE du Conseil, du 22 juin 1994, relative à la protection des jeunes au travail.
Disponible à : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:31994L0033> (Page consultée le 14 juillet 2015).
149. Directive 98/24/CE du Conseil du 7 avril 1998 concernant la protection de la santé et de la sécurité des travailleurs contre les risques liés à des agents chimiques sur le lieu de travail.
Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?> (Page consultée le 14 juillet 2015)
150. Directive 2004/37/CE du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 2004 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail.
Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32004L0037> (Page consultée le 15 juillet 2015)
151. Directive 2014/27/UE du Parlement européen et du Conseil du 26 février 2014 modifiant les directives du Conseil 92/58/CEE, 92/85/CEE, 94/33/CE, 98/24/CE et la directive 2004/37/CE du Parlement européen et du Conseil afin de les aligner sur le règlement (CE) no 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges.
Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2014:065:0001:0007:FR:PDF> (Page consultée le 15 juillet 2015).
152. Circulaire n° 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier.
153. Circulaire n°019 du 19 juillet 1997 relative a la manipulation des médicaments anticancéreux en milieux hospitalier.
154. Circulaire DGS/DH/AFS n° 98-213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés.
Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/1998/98-17/a0171115.htm> (Page consultée le 15 juillet 2015)

155. Décret n°89-723 du 6 octobre 1989 modifiant le Décret 84689 du 17 juillet 1984 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier.
Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000880974&dateTexte=> (Page consultée le 15 juillet 2015).
156. Circulaire DGS/OB n° 381 du 2 mars 1990 relative à la formation continue des infirmiers participant aux chimiothérapies anticancéreuses.
157. Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 20 décembre 2004 fixant les conditions d'utilisation des anticancéreux injectables inscrits sur la liste prévue à l'article L. 5126-4 du code de la santé publique.
Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000625011&categorieLien=id> (Page consultée le 15 juillet 2015).
158. Circulaire DHOS/SDO no 2005-101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie.
Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2005/05-03/a0030034.htm> (Page consultée le 15 juillet 2015).
159. Journal Officiel de la République Française. Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.
Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000631121&categorieLien=id> (Page consultée le 15 juillet 2015).
160. Code de la Santé Publique : Article R. 6123-88 modifié par le décret n°2010-344 du 31 mars 2010.
Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=C65B0BAA08A2A68B593A33FCEDF8DED3.tpdila17v_2?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000022068735&dateTexte=20150811&categorieLien=id#LEGIARTI000022068735 (Page consultée le 06 août 2015).
161. Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie Associative. Avis du 20 juin 2008 relatif aux critères d'agrément des établissements pratiquant la cancérologie. Bulletins Officiels Santé-Protection sociale-Solidarité n°2008/7 du 15 août 2008. Pages 149-153.
Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2008/0807/ste_20080007_0100_0071.pdf (Page consultée le 06 août 2015).
162. Code de la Santé Publique : Article L. 1415-2 Créé par Loi n°2004-806 du 9 août 2004.
Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006687008&dateTexte=&categorieLien=cid> (Page consultée le 06 août 2015).
163. Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie Associative. Avis du 20 avril 2009 relatif à l'activité de soins de traitement du cancer. Recommandations relatives aux relations entre les établissements autorisés pour la pratique de la chimiothérapie et les établissements dits « associés ». Bulletins Officiels Santé-Protection sociale-Solidarité n°2009/5 du 15 août 2009. Pages 204-205.
Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2009/09-05/ste_20090005_0001_p000.pdf (Page consultée le 06 août 2015).

164. Circulaire DHOS/E4/DGS/SD.7B/DPPR n° 2006-58 du 13 février 2006 relative à l'élimination des déchets générés par les traitements anticancéreux.
Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2006/06-04/a0040046.htm> (Page consultée le 15 juillet 2015).
165. Code de la Santé Publique. Article L. 5121-5.
Disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=D8F76AAA100F90AEC3FCC41A6441A174.tpdila09v_1?idArticle=LEGIARTI000023755046&cidTexte=LEGITEXT000006072665&categorieLien=id&dateTexte=22220222 (Page consultée le 15 juillet 2015).
166. Agence Française de Sécurité Sanitaire Du Médicament et des Produits de Santé. Bonnes Pratiques de Préparation. 2007.
Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf (Page consultée le 15 juillet 2015).
167. OMEDIT Haute-Normandie. Recommandations concernant la manipulation des *excreta* des patients recevant un traitement anticancéreux en établissement de santé. Décembre 2011.
Disponible sur : http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/recommandations_concernant_la_manipulation_des_excreta_anticancereux_en_etablissement_de_sante.pdf (Page consultée le 16 juillet 2015).
168. OMEDIT Haute Normandie. Recommandations concernant la manipulation des *excreta* des patients recevant un traitement anticancéreux (oral ou intraveineux) à domicile. Décembre 2011.
Disponible sur : http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/recommandations_concernant_la_manipulation_des_excreta_anticancereux_a_domicile.pdf (Page consultée le 16 juillet 2015).
169. CCLIN Sud-Ouest. Recommandations pour la manipulation des médicaments cytotoxiques dans les établissements de santé. 2002.
Disponible sur : http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/cclin_arlin/cclinSudOuest/2002_personnel_CCLIN.pdf (Page consultée le 16 juillet 2015)
170. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Heal Pharm.* 2006;63(12):1172–91.
171. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners . ISOPP standards of practice. Safe handling of cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract.* 2007;13(Suppl.):1–81.
172. Association paritaire pour la Santé et la Sécurité du Travail du Secteur Affaires Sociales. Guide de prévention : Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux. 2007.
Disponible sur : http://www.asstsas.qc.ca/Documents/Publications/Repertoire%20de%20nos%20publications/Autres/GP65-medicaments_dangereux.pdf (Page consultée le 16 juillet 2015).
173. German Society of Oncology Pharmacy/European Society of Oncology Pharmacy. Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service. *QuapoS 4.* 2009.
Disponible sur : http://www.esop.li/downloads/library/quapos4_english.pdf (Page consultée le 16 juillet 2015).
174. Alemany C. Travail de diplôme. Evaluation des risques liés à la manipulation des anticorps monoclonaux. Genève. 2005.
175. Alexander M, King J, Lingaratnam S, Byrne J, MacMillan K, Mollo A, et al. A survey of manufacturing and handling practices for monoclonal antibodies by pharmacy, nursing and medical personnel. *J Oncol Pharm Pract.* 2014;0(0):1–9.

176. Alexander M, King J, Bajel A, Doecke C, Fox P, Lingaratnam S, et al. Australian consensus guidelines for the safe handling of monoclonal antibodies for cancer treatment by healthcare personnel. *Intern Med J.* 2014;44(10):1018–26.
177. Société Française de Pharmacie Oncologique. Recommandations pour la préparation des anticorps monoclonaux dans les unités centralisées des anticancéreux. Janvier 2011.
178. Clinical Oncology Society of Australia. Safe handling of monoclonal antibodies in healthcare settings. Septembre 2013.
Disponible sur : https://www.cosa.org.au/media/173517/cosa-cpg-handling-mabs-position-statement_-_november-2013_final.pdf (Page consultée le 17 juillet 2015).
179. NHS Pharmaceutical Quality Assurance Committee. Guidance on the safe handling of monoclonal antibody (MAB) products. 4th edition. January 2008.
180. SHPA Committee of Specialty Practice in Cancer Services. SHPA standards of practice for the provision of oral chemotherapy for the treatment of cancer. *J Pharm Pract Res.* 2007;37(2):149–52.
181. Goodin S, Griffith N, Chen B, Chuk K, Daouphars M, Doreau C, et al. Safe handling of oral chemotherapeutic agents in clinical practice: Recommendations from an international pharmacy panel. *J Oncol Pract.* 2011;7(1):7–12.
182. Neuss MN, Polovich M, McNiff K, Esper P, Gilmore TR, LeFebvre KB, et al. 2013 Updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards including standards for the safe administration and management of oral chemotherapy. *J Oncol Pract.* 2013;9(2 Suppl):5s – 13s.
183. Monfort P, Georget S, Vigneron J, Demoré B, Perrin A, Hoffman M, et al. Contamination chimique du conditionnement primaire de médicaments cytotoxiques. *J Pharm Clin.* 2001;20(2):87.
184. Iglesias F. Detection of external contamination of methotrexate vials in an Argentine hospital. *Farm Hosp.* 2006;30(5):300–3.
185. Favier B, Gilles L, Ardiet C, Latour JF. External contamination of vials containing cytotoxic agents supplied by pharmaceutical manufacturers. *J Oncol Pharm Pract.* 2003;9(1):15–20.
186. Touzin K, Bussièrès JF, Langlois É, Lefebvre M, Gallant C. Cyclophosphamide contamination observed on the external surfaces of drug vials and the efficacy of cleaning on vial contamination. *Ann Occup Hyg.* 2008;52(8):765–71.
187. Sessink P, Boer K, Scheefhals A, Anzion R, Bos R. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 1992;64(2):105–12.
188. Mason H, Morton J, Garfitt S, Iqbal S, Jones K. Cytotoxic Drug Contamination on the Outside of Vials Delivered to a Hospital Pharmacy. *Ann Occup Hyg.* 2003;47(8):681–5.
189. Fleury-Souverain S, Nussbaumer S, Mattiuzzo M, Bonnabry P. Determination of the external contamination and cross-contamination by cytotoxic drugs on the surfaces of vials available on the Swiss market. *J Oncol Pharm Pract.* 2014;20(2):100–11.

190. Hama K, Fukushima K, Hirabatake M, Hashida T, Kataoka K. Verification of surface contamination of Japanese cyclophosphamide vials and an example of exposure by handling. *J Oncol Pharm Pract.* 2011;18(2):201–6.
191. Naito T, Osawa T, Suzuki N, Goto T, Takada A, Nakamichi H, et al. Comparison of Contamination Levels on the Exterior Surfaces of Vials Containing Platinum Anticancer Drugs in Japan. *Biol Pharm Bull.* 2012;35(11):2043–9.
192. Hedmer M, Georgiadi A, Rämme Bremberg E, Jönsson B, Eksborg S. Surface contamination of cyclophosphamide packaging and surface contamination with antineoplastic drugs in a hospital pharmacy in Sweden. *Ann Occup Hyg.* 2005;49(7):629–37.
193. Nygren O, Gustavsson B, Ström L, Friberg A. Cisplatin contamination observed on the outside of drug vials. *Ann Occup Hyg.* 2002;46(6):555–7.
194. Ros J, Simons K, Verzijl J. Practical applications of a validated method of analysis for the detection of traces of cyclophosphamide on injection bottles at an oncological outpatients center. *Ziekenhuisfarmacie.* 1997;13:168–71.
195. Connor T, Sessink P, Harrison B, Pretty J, Peters B, Alfaro R, et al. Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: results of three studies. *Am J Heal Pharm.* 2005;62(5):475–84.
196. Delporte J, Chenoix P, Hubert P. Chemical contamination of the primary packaging of 5-Fluorouracil RTU solutions commercially available on the Belgian market. *Environ Health Perspect.* 1999;5:119–21.
197. Power L, Sessink P, Gesy K, Charbonneau F. Hazardous Drug Residue on Exterior Vial Surfaces: Evaluation of a Commercial Manufacturing Process. *Hosp Pharm.* 2014;49(4):355–62.
198. Crauste-Manciet S. Les sources de contamination (flacons & le produit fini). Communication orale. Congrès du GERPAC- 3 au 5 octobre 2012. Presqu'île de Ponant - La Grande Motte. Disponible sur : <http://www.gerpac.eu/spip.php?article849> (Page consultée le 01 août 2015).
199. Mosset S, Podilsky G, Maier S, Berger L, Pannatier A.. Contamination externe des flacons de cytotoxiques : Simulation de la propagation. Communication orale. Congrès du GERPAC- 7, 8 et 9 octobre 2009. Presqu'île de Giens. Disponible sur : <http://www.gerpac.eu/spip.php?article101> (Page consultée le 01 août 2015).
200. Hanada T, Takami Y, Moriyama K, Oro M, Ogawa T, Moriyasu H, et al. Prevention of the exposure by cyclophosphamide oral tablet. *J Pharm Heal Care Sci. Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences;* 2015;1(1):20.
201. Siden R, Wolf M. Disintegration of chemotherapy tablets for oral administration in patients with swallowing difficulties. *J Oncol Pharm Pract.* 2012;19(2):145–50.
202. Spivey S, Connor TH. Determining Sources of Workplace Contamination with Antineoplastic Drugs and Comparing Conventional IV Drug Preparation with a Closed System. *Hosp Pharm.* 2003;38(2):135–9.
203. Favier B, Gilles L, Latour J, Desage M, Giammarile F. Contamination of syringe plungers during the sampling of cyclophosphamide solutions. *J Oncol Pharm Pract.* 2005;11(1):1–5.

204. Kromhout H, Hoek F, Uitterhoeve R, Huijbers R, Overmars RF, Anzion R, et al. Postulating a dermal pathway for exposure to anti-neoplastic drugs among hospital workers. Applying a conceptual model to the results of three workplace surveys. *Ann Occup Hyg.* 2000;44(7):551–60.
205. Gilles L, Favier B, Lombard I, Ardiet C, Boufercha R, Catros F, et al. Médicaments cytotoxiques : évaluation de l'impact de la purge des lignes de perfusion sur l'exposition du personnel infirmier. *Arch des Mal Prof l'Environnement.* 2004;65(1):9–17.
206. Crauste-Manciet S, Sessink PJM, Ferrari S, Jomier JY, Brossard D. Environmental contamination with cytotoxic drugs in healthcare using positive air pressure isolators. *Ann Occup Hyg.* 2005;49(7):619–28.
207. Favier B, Rull F, Bertucat H, Pivot C, Leboucher G, Charléty D, et al. Evaluation de la contamination de l'environnement matériel et humain par le 5-fluoro-uracile lors de la manipulation en unités de reconstitution des chimiothérapies. *J Pharm Clin.* 2001;20(3):157–62.
208. Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Occupational Dermal Exposure to Cyclophosphamide in Dutch Hospitals: A Pilot Study. *Ann Occup Hyg.* 2004;48(3):237–44.
209. Yuki M, Sekine S, Takase K, Ishida T, Sessink P. Exposure of family members to antineoplastic drugs via excreta of treated cancer patients. *J Oncol Pharm Pract.* 2012;19(3):208–17.
210. Yuki M, Takase K, Sekine S, Ishida T. Evaluation of surface contamination with cyclophosphamide in the home setting of outpatients on cancer chemotherapy. *J Nurs Educ Pract.* 2014;4(10):16–23.
211. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Occupational exposure to antineoplastic agents and other hazardous drugs. Urinary excretion of antineoplastic agents. Disponible sur : <http://www.cdc.gov/niosh/topics/antineoplastic/monitoring.html> (Page consultée le 28 août 2015).
212. Ndaw S, Denis F, Marsan P, D'Almeida A, Robert A. Biological monitoring of occupational exposure to 5-fluorouracil: urinary α -fluoro- β -alanine assay by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in health care personnel. *J Chromatography B, Anal Technol Biomed life Sci.* 2010;878(27):2630–4.
213. Merger D. Mémoire du DES de Pharmacie tenant lieu de Thèse pour le Diplôme de Docteur en Pharmacie : Evaluer et interpréter la contamination environnementale par les médicaments anticancéreux en milieu hospitalier : une expérience dans les hôpitaux québécois. Nancy. Mars 2014.
214. Hon C, Teschke K, Demers P, Venners S. Antineoplastic drug contamination on the hands of employees working throughout the hospital medication system. *Ann Occup Hyg.* 2014;58(6):761–70.
215. DeWerk N, Wadden R, Chiou W. Exposure of hospital workers to airborne antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm.* 1983;40(4):597–601.
216. Kleinberg M, Quinn M. Airborne drug levels in a laminar-flow hood. *Am J Hosp Pharm.* 1981;38(9):1301–3.
217. Odraska P, Dolezalova L, Piler P, Oravec M, Blaha L. Utilization of the solid sorbent media in monitoring of airborne cyclophosphamide concentrations and the implications for occupational hygiene. *J Environ Monit.* 2011;13(5):1480–7.

218. Pyy L, Sorsa M, Hakala E. Ambient monitoring of cyclophosphamide in manufacture and hospitals. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1988;49(6):314–7.
219. Sessink P, Anzion R, Van den Broek P, Bos R. Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. *Pharm Weekbl Sci Ed.* 1992;14(1):16–22.
220. McDevitt J, Lees P, McDiarmid M. Exposure of hospital pharmacists and nurses to antineoplastic agents. *J Occup Med.* 1993;35(1):57–60.
221. Kiffmeyer K, Kube C, Opiolka S, Schmidt K, Schöppe G, Sessink P. Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: implications for occupational safety. *Pharm J.* 2002;268:331–7.
222. Latour JF. Anticancéreux et contamination environnementale. Académie Nationale de Pharmacie. Paris. 22 septembre 2010.
223. Maillot G. Thèse de Doctorat en Pharmacie : Etat des lieux et impact de la contamination des milieux hydriques par les rejets hospitaliers de médicaments anticancéreux. Rouen. Janvier 2011.
224. Besse JP. Thèse de Doctorat en Toxicologie de l'Environnement : Impact environnemental des médicaments à usage humain sur le milieu récepteur : évaluation de l'exposition et des effets biologiques pour les écosystèmes d'eau douce. Metz. Mars 2010.
225. Académie Nationale de Pharmacie. Rapport de l'Académie Nationale de Pharmacie : Médicaments et Environnement. Septembre 2008.
226. Garric J, Ferrari B. Les substances pharmaceutiques dans les milieux aquatiques. Niveaux d'exposition et effet biologique : que savons nous? *Rev des Sci l'eau.* 2005;18(3):307–30.
227. Negreira N, De Alda M, Barceló D. Cytostatic drugs and metabolites in municipal and hospital wastewaters in Spain: filtration, occurrence, and environmental risk. *Sci Total Environ.* 2014;497-498:68–77.
228. Ferrando-Climent L, Rodriguez-Mozaz S, Barceló D. Incidence of anticancer drugs in an aquatic urban system: from hospital effluents through urban wastewater to natural environment. *Environ Pollut.* 2014;193:216–23.
229. Vyas N, Turner A, Sewell G. Platinum-based anticancer drugs in waste waters of a major UK hospital and predicted concentrations in recipient surface waters. *Sci Total Environ.* 2014;493:324–9.
230. Gómez-Canela C, Ventura F, Caixach J, Lacorte S. Occurrence of cytostatic compounds in hospital effluents and wastewaters, determined by liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2014;406(16):3801–14.
231. Rabii F, Segura P, Fayad P, Sauvé S. Determination of six chemotherapeutic agents in municipal wastewater using online solid-phase extraction coupled to liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Sci Total Environ.* 2014;487:792–800.
232. Deblonde T. Thèse de Doctorat en Ecotoxicologie, Biodiversité, Ecosystèmes : Evaluation des risques sanitaire de la consommation d'eaux potentiellement chargées en résidus de médicaments anticancéreux. Nancy. Décembre 2013.

233. Fillon A. Thèse pour le Diplôme de Docteur en Pharmacie : Approche méthodologique pour l'évaluation de la chimio-contamination au sein d'une unité de préparation centralisée de médicaments anticancéreux. Nantes. Octobre 2009.
234. ART - Advanced REACH Tool.
Disponible sur : <https://www.advancedreachtool.com> (Page consultée le 28 août 2015).
235. Bouwman-Boer Y. Modèle d'exposition des risques aux substances toxiques pour les préparations. Communication orale. Congrès du GERPAC- 1 au 3 octobre 2014. Presqu'île de Giens.
Disponible sur : <http://www.gerpac.eu/spip.php?article1058> (Page consultée le 28 août 2015).
236. Balty I, Belhanini B, Clermont H, Cornu J, Jacquet M, JC T. Postes de sécurité microbiologique. Postes de sécurité cytotoxique. Choix et utilisation. Hygiène Sécurité du Trav. 2003;193:37–52.
237. Association Française de Normalisation (AFNOR). Norme NF EN ISO 14644-7. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Partie 7 : dispositifs séparatifs (postes à air propre, boîtes à gants, isolateurs et mini-environnements). Décembre 2004.
238. Isotechnie et pharmacie hospitalière : application aux anticancéreux. Le référentiel du groupe d'évaluation et de recherche sur la protection en atmosphère contrôlée (GERPAC). Septembre 2006. 225 pages.
239. Capron A. Risque d'exposition chimique et perméabilité des gants Communication orale. Congrès du GERPAC- 2 au 4 octobre 2013. Presqu'île de Giens.
Disponible sur : <http://www.gerpac.eu/spip.php?article963> (Page consultée le 28 août 2015).
240. Boccellino M, Pedata P, Castiglia L, La Porta R, Pieri M, Quagliuolo L, et al. Doxorubicin can penetrate nitrile gloves and induces apoptosis in keratinocytes cell lines. Toxicol Lett. 2010;197(2):61–8.
241. Connor T, Laidlaw J, Theiss J, Anderson R, Matney T. Permeability of latex and polyvinyl chloride gloves to carmustine. Am J Heal Pharm. 1984;41(4):676–9.
242. Connor T. Permeability of nitrile rubber, latex, polyurethane, and neoprene gloves to 18 antineoplastic drugs. Am J Heal Pharm. 1999;56(23):2450–3.
243. Dolezalová L, Odráska P, Gorná L, Prudilová M, Vejpusťková R, Bláha L. Evaporation of selected cytotoxic drugs and permeation of protective gloves--research into the occupational risks of health care personnel handling hazardous cytotoxic drugs (CYTO project). Klin Onkol. 2009;22(5):218–22.
244. Gross E, Groce D. An evaluation of nitrile gloves as an alternative to natural rubber latex for handling chemotherapeutic agents. J Oncol Pharm Pract. 1998;4:165–8.
245. Klein M, Lambov N, Samev N, Carstens G. Permeation of cytotoxic formulations through swatches from selected medical gloves. Am J Heal Pharm. 2003;60(10):1006–11.
246. Laidlaw J, Connor T, Theiss J, Anderson R, Matney T. Permeability of latex and polyvinyl chloride gloves to 20 antineoplastic drugs. Am J Heal Pharm. 1984;41(12):2618–23.
247. Singleton L, Connor T. An evaluation of the permeability of chemotherapy gloves to three cancer chemotherapy drugs. Oncol Nurs Fourm. 1999;26(9):1491–6.

248. Wallemacq P, Capron A, Vanbinst R, Boeckmans E, Gillard J, Favier B. Permeability of 13 different gloves to 13 cytotoxic agents under controlled dynamic conditions. *Am J Heal Pharm.* 2006;63(6):547–56.
249. Capron A, Destree J, Jacobs P, Wallemacq P. Permeability of gloves to selected chemotherapeutic agents after treatment with alcohol or isopropyl alcohol. *Am J Heal Pharm.* 2012;69(19):1665–70.
250. Laidlaw J, Connor T, Theiss J, RW A, Matney T. Permeability of four disposable protective-clothing materials to seven antineoplastic drugs. *Am J Heal Pharm.* 1985;42(11):2449–54.
251. Harrison B, Kloos M. Penetration and splash protection of six disposable gown materials against fifteen antineoplastic drugs. *J Oncol Pharm Pract.* 1999;5(2):61–6.
252. Connor T. An evaluation of the permeability of disposable polypropylenebased protective gowns to a battery of cancer chemotherapy drugs. *Appl Occup an Environ Hyg.* 1993;8:785–9.
253. Connor T, Anderson R, Sessink P, Spivey S. Effectiveness of a closed-system device in containing surface contamination with cyclophosphamide and ifosfamide in an i.v. admixture area. *Am J Heal Pharm.* 2002;59(1):68–72.
254. Favier B, Labrosse H, Gilles-Afchain L, Cropet C, Perol D, Chaumard N, et al. The PhaSeal® system: impact of its use on workplace contamination and duration of chemotherapy preparation. *J Oncol Pharm Pract.* 2012;18(1):37–45.
255. Miyake T, Iwamoto T, Tanimura M, Okuda M. mpact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital. *Springerplus.* 2013;2(1):273.
256. Nygren O, Gustavsson B, Ström L, Eriksson R, Jarneborn L, Friberg A. Exposure to anti-cancer drugs during preparation and administration. Investigations of an open and a closed system. *J Environ Monit.* 2002;4(5):739–42.
257. Sessink P, Connor T, Jorgenson J, Tyle r T. Reduction in surface contamination with antineoplastic drugs in 22 hospital pharmacies in the US following implementation of a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract.* 2011;17(1):39–48.
258. Sessink P, Trahan J, Coyne J. Reduction in Surface Contamination With Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies Following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device. *Hosp Pharm.* 2013;48(3):204–12.
259. Siderov J, Kirsa S, McLauchlan R. Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. *J Oncol Pharm Pract.* 2010;16(1):19–25.
260. Wick C, Slawson M, Jorgenson J, Tyler L. Using a closed-system protective device to reduce personnel exposure to antineoplastic agents. *Am J Heal Pharm.* 2003;60(22):2314–20.
261. Yoshida J, Tei G, Mochizuki C, Masu Y, Koda S, Kumagai S. Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. Yoshida JI, Tei G, Mochizuki C, Masu Y, Koda S, Kumagai S. *Ann Occup Hyg.* 2009;53(2):153–60.

262. Harrison B, Peters B, Bing M. Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. *Am J Heal Pharm.* 2006;63(18):1736–44.
263. Bourget P, Amin A, Vidal F, Merlette C, Troude P, Bailet-Guffroy A. The contribution of Raman spectroscopy to the analytical quality control of cytotoxic drugs in a hospital environment: Eliminating the exposure risks for staff members and their work environment. *Int J Pharm.* 2014;470:70–6.
264. Cassard B, Rozenn C, Prognon P, Bourget P. La spectrométrie Raman, une solution ultra-rapide et non destructrice pour le contrpôle de qualité analytique des solutions injectables : applications aux oxazophosphorines. Communication orale. Congrès du GERPAC - 7 au 9 octobre 2009. Presqu'île de Giens.
Disponible sur : <http://www.gerpac.eu/spip.php?article140> (Page consultée le 28 août 2015).
265. Sessink P. Environmental contamination with cytostatic drugs ; past, present, future. *Saf considerations Oncol Pharm.* 2011;
266. Schierl R, Herwig A, Pfaller A, Groebmair S, Fischer E. Surface contamination of antineoplastic drug vials : comparison of unprotected and protected vials. *Am J Heal Pharm.* 2010;67(6):428–9.
267. Arrêté du 18 juin 2009 relatif aux bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire.
Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020764171&dateTexte=&categorieLien=id> (Page consulté le 28 août 2015).
268. Ordre National des Vétérinaires. Guide Réglementaire - Bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire. Février 2009.
Disponible sur : http://draaf.paca.agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/GUIDE_ANTI_K_cle05f153-1.pdf (Page consultée le 29 août 2015).
269. Sessink P, Leclercq G, Wouters D, Halbardier L, Hammad C, Kassoul N. Environmental contamination, product contamination and workers exposure using a robotic system for antineoplastic drug preparation. *J Oncol Pharm Pract.* 2015;21(2):118–27.
270. Seger AC, Churchill WW, Keohane C a, Belisle CD, Wong ST, Sylvester KW, et al. Impact of robotic antineoplastic preparation on safety, workflow, and costs. *J Oncol Pract.* 2012;8(6):344–50.
271. Schierl R, Masini C, Groeneveld S, Rosini V, Fischer E, Bo A. Environmental contamination by cyclophosphamide preparation : Comparison of conventional manual production in biological safety cabinet and robot-assisted production by APOTECACHemo. *J Pharm Pract.* 2014;0(0):1–9.
272. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.
Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023865866&categorieLien=id> (Page consultée le 29 août 2015).
273. Harrison B, Godefroid R, Kavanaugh E. Quality-assurance testing of staff pharmacists handling cytotoxic agents. *Am J Heal Pharm.* 1996;53(4):402–7.
274. Favier B, Gilles L, Latour J. Mise en place d'un système d'évaluation des manipulateurs dans une unité de reconstitution de cytotoxiques. *J Pharm Clin.* 2003;22(2):107–12.

275. Favier B, Latour JF, Ardiet C, Voloch A. Évaluation de la contamination des gants et des mains du personnel infirmier avant et après formation à la manipulation des anticancéreux. *Arch des Mal Prof l'Environnement*. 2002;63(1):20–4.
276. González-Moreno S, González-Bayón L a, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol*. 2010;2(2):68–75.
277. Rat P, Benoit L, Cheynel N, Osmak L, Favoulet P, Peschaud F, et al. La chimiohyperthermie intrapéritoéale à ventre ouvert et avec débordement. *Ann Chir*. 2001;126(7):669–71.
278. Benoit L, Cheynel N, Ortega-Deballon, Di Giacomo G, Chauffert B, Rat P. Closed hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with open abdomen: a novel technique to reduce exposure of the surgical team to chemotherapy drugs. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(2):542–6.
279. Rat P, Poussier M, Cheynel N, Di Giacomo G, Ortega Deballon P. Comment protéger d'une exposition aux antimétabolites les acteurs d'une chimiohyperthermie intrapéritonale à ventre ouvert ? Communication orale. Congrès du GERPAC- 5 au 7 octobre 2011. Presqu'île de Giens. Disponible sur : <http://www.gerpac.eu/spip.php?article721> (Page consultée le 28 août 2015).
280. Villa AF, Balkhi SEL, Aboura R, Sageot H, Hasni-pichard H, Pocard M, et al. Evaluation of oxaliplatin exposure of healthcare workers during heated intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC). *Ind Health*. 2015;53:28–37.
281. Konate A, Poupn J, Villa A, Garnier R, Hasni-Pichard H, Mezzaroba D, et al. Evaluation of environmental contamination by platinum and exposure risks for healthcare workers during a heated intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC) procedure. *J Surg Oncol*. 2011;103(1):6–9.
282. Caneparo A, Massucco P, Vaira M, Maina G, Giovale E, Coggiola M, et al. Contamination risk for operators performing semi-closed HIPEC procedure using cisplatin. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(8):925–9.
283. Stuart O, Stephens A, Welch L, Sugarbaker P. Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(2):186–91.
284. Schmid K, Boettcher M, Pelz J, Meyer T, Korinth G, Angerer J, et al. Investigations on safety of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with Mitomycin C. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(10):1222–5.
285. Guerbet M, Goullé J, Lubrano J. Evaluation of the risk of contamination of surgical personnel by vaporization of oxaliplatin during the intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(5):623–6.
286. Näslund A, Anundi H, Thorén S, Ehrsson H, Mahteme H. Is Platinum Present in Blood and Urine from Treatment Givers during Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy? *J Oncol*. 2010;
287. Anundi H, Näslund-Andéason S, Matherne H. Monitoring biologique des personnels lors d'une CHIP : Évaluation du platine dans le sang et les urines. Communication orale. Congrès du GERPAC- 5 au 7 octobre 2011. Presqu'île de Giens. Disponible sur : <http://www.gerpac.eu/spip.php?article725> (Page consultée le 27 août 2015).
288. Schierl R, Novotna J, Piso P, Böhländ t A, Nowak D. Low surface contamination by cis/oxaliplatin during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(1):88–94.

289. Ferron G, Simon L, Guyon F, Glehen O, Goer D, Elias D, et al. Professional risks when carrying out cytoreductive surgery for peritoneal malignancy with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): A French multicentric survey. *Eur J Surg Oncol*. 2015.
290. González-Bayón L, González-Moreno S, Ortega-Pérez G. Safety considerations for operating room personnel during hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy perfusion. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(6):619–24.
291. Simon L, Halilou M, Gladieff, Gadiou M, Herin F, Hennebelle I, et al. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): evaluation, prevention and policies to avoid occupational exposure for operating room personnel. *Bull Cancer*. 2009;96(10):971–7.
292. Bussièrès J-F, Gagnon K, Bérard G, Gallant C, Barret P. Enquête québécoise sur la préparation et l'administration de médicaments dangereux incluant les médicaments cytotoxiques. *Pharmactuel*. 40AD;1:37–42.
293. Delisle J-F, Larocque D, Bussièrès J-F, Lévesque H, Leboeuf I. Évaluation de la conformité des pratiques du circuit du médicament en oncologie au CHU Sainte-Justine. *Pharmactuel*. 2007;40(5):287–91.
294. Maier S. Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées en Pharmacie Hospitalière : Etat des lieux du processus cytotoxique dans quatre hôpitaux de Suisse Romande et mise en perspective avec les référentiels en vigueur. Janvier 2009.
295. Sawicki B, Brière G, Diakité L, Eniafé M, Le Bihan F, Dewitte J. Enquête sur les risques cytotoxiques à l'institut de cancérologie-hématologie du CHRU de Brest : actions mises en place en matière de prévention et bilan à deux ans. *Arch des Mal Prof l'Environnement*. 2013;74:294–300.
296. Shahrabi A ali, Afshar M, Shokraneh F, Monji F, Noroozi M, Ebrahimi-Khojin M, et al. Risks to health professionals from hazardous drugs in Iran : a pilot study of understanding of healthcare team to occupational exposure to cytotoxics. *EXCLI J*. 2014;13:491–501.
297. Greenall J, Shastay A, Vaida A, U D, Johnson P, O'Leary J, et al. Establishing an international baseline for medication safety in oncology: Findings from the 2012 ISMP International Medication Safety Self Assessment for Oncology. *J Oncol Pharm Pract*. 2015;21(1):26–35.
298. Trovato J, Tuttle L. Oral chemotherapy handling and storage practices among Veterans Affairs oncology patients and caregivers. *J Oncol Pharm Pract*. 2014;20(2):88–92.
299. Reeves D, Kam T, Storey S. Oral Antineoplastic Handling at Health Care Institutions in the United States: Survey of Nurses and Pharmacists. *Hosp Pharm*. 2013;48(4):308–13.
300. Mekdad SS, AlSayed AD. Towards safety of oral anti-cancer agents, the need to educate our pharmacists. *Saudi Pharm J*. King Saud University; 2015;
301. Deschepper L. Thèse de Doctorat en Pharmacie : Chimiothérapies orales en officine : évaluation des conditions de dispensation en Haute-Normandie. Rouen. Février 2014.
302. Réseau de cancérologie de Lorraine ONCOLOR. Procédure : Elimination des déchets liés à la préparation et l'administration des cytotoxiques. Version 0-3. Avril 2009. Disponible sur : http://www.oncolor.org/wp-content/uploads/2011/05/proc_dechets_V0.3.pdf (Page consultée le 27 août 2015).

303. Institut de Médecine du Travail de Lorraine. Consensus travail de nuit et exposition aux produits de chimiothérapie. Octobre 2012.
Disponible sur : http://www.imtlorraine.fr/images/stories/PDF/consensus_groupe_soin.pdf (Page consultée le 28 août 2015).
304. Fenton-May V. Contamination de surface avec les anticancéreux, résultats après la mise en place de mesures correctives. Communication orale. Congrès du GERPAC- 19 au 21 octobre 2005. Presqu'île de Giens.
Disponible sur : <http://www.gerpac.eu/spip.php?article433> (Page consultée le 28 août 2015).
305. Kamguia EK, Bousquet, E, Hild P, Leger-Enreille A, Cabrera F, Niepceron C. Impact de la mise en place d'une série de mesures correctives sur la contamination environnementale dans une URC. Communication orale. Congrès du GERPAC- 19 au 21 octobre 2005. Presqu'île de Giens
Disponible sur : <http://www.gerpac.eu/spip.php?article423> (Page consultée le 28 août 2015).
306. Odraska P, Dolezalova L, Kuta J, Oravec M, Piler P, Blaha L. Evaluation of the efficacy of additional measures introduced for the protection of healthcare personnel handling antineoplastic drugs. *Ann Occup Hyg.* 2013;57(2):240–50.
307. Kieffer C, Verhaeghe P, Lagrassa S, Grégoire R, Moussaoui Z, Casteras-Ducros C, et al. Preventing the contamination of hospital personnel by cytotoxic agents: evaluation and training of the para-professional healthcare workers in oncology units. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2015;24(3):404–10.
308. Constantinidis T, Vagka E, Dallidou P, Basta P, Drakopoulou s V, Kakolyris S, et al. Occupational health and safety of personnel handling chemotherapeutic agents in Greek hospitals. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2011;20(1):123–31.
309. Chan A, Leow YC, Sim MH. Patients' perspectives and safe handling of oral anticancer drugs at an Asian cancer center. *J Oncol Pharm Pract.* 2009;15:161–5.
310. Ishikawa/5M : outil d'analyse d'accident au travail.
Disponible sur : <http://tdc-securite.fr/blog/logiciel/ishikawa-5-m-analyse-accident-du-travail.html> (Page consultée le 24 août 2015).
311. Officiel Prévention - Santé et Sécurité au Travail. L'arbre des causes d'un accident du travail.
Disponible sur : http://www.officiel-prevention.com/formation/formation-continue-a-la-securite /detail _dossier_CHSCT.php?rub=89&ssrub=139&dossid=260 (Page consultée le 26 août 2015).
312. Réseau régional en cancérologie ONCOLOR. Référentiel Hygiène. Juin 2007.
Disponible sur : <http://www.oncologik.fr/index.php/Oncolor:Hygi%C3%A8ne> (Page consultée le 24 août 2015).

Liste des Figures

Figure 1 : Contamination des milieux hydriques par les médicaments.....	47
Figure 2 : PSM de type IIb.....	52
Figure 3 : PSM de type III.....	52
Figure 4 : Nombre annuel de chimiothérapies réalisées par chaque établissement.....	73
Figure 5 : Modalités de stockage des anticancéreux à conserver à température ambiante.....	74
Figure 6 : Modalités de stockage des anticancéreux à conserver à 4°C.....	74
Figure 7 : Type de centralisation.....	76
Figure 8 : Habillage en UCPC selon le type de centralisation mise en œuvre.....	78
Figure 9 : Type de gants et de surgants utilisés en UCPC.....	79
Figure 10 : Fréquence de changement des gants et des surgants utilisés en UCPC.....	80
Figure 11 : Fréquence de nettoyage des bacs de transport utilisés pour les chimiothérapies.....	88
Figure 12 : Fréquence des visites médicales des personnels travaillant en UCPC.....	90
Figure 13 : Position de l'établissement vis à vis de l'exposition aux anticancéreux des femmes enceintes et allaitantes, ou avec un projet de grossesse dans les UCPC.....	91
Figure 14 : Existence de dosages de cytotoxiques réalisés dans les urines du personnel exposé en UCPC, d'après les pharmaciens.....	92
Figure 15 : Existence de tests de contamination de surface réalisés en UCPC, d'après les pharmaciens.....	92
Figure 16 : Existence d'échantillonnages de l'air réalisés au sein des UCPC, d'après les pharmaciens.....	93
Figure 17 : Professionnels intervenant dans la gestion/le suivi/ la maîtrise du risque cytotoxique.....	95
Figure 18 : Procédures liées au risque cytotoxique mises en place dans les UCPC.....	96
Figure 19 : Attentes des pharmaciens responsables d'UCPC vis-à-vis du réseau ONCOLOR.....	97
Figure 20 : Types de service ayant répondu.....	98
Figure 21 : Répartition des disciplines d'activité des services de soins ayant répondu.....	99
Figure 22 : Moyens d'acheminement des chimiothérapies dans les services de soins.....	100
Figure 23 : Existence d'une zone de stockage spécifique pour les chimiothérapies en attente d'administration.....	101
Figure 24 : Equipements de protection individuelle mis en oeuvre par le personnel infirmier en complément de la tenue réglementaire de base lors du branchement/administration/dépose de chimiothérapies.....	102
Figure 25 : Types de gants utilisés par le personnel infirmier.....	102
Figure 26 : Equipements de protection individuelle lors de la préparation de chimiothérapies en service en complément de la tenue réglementaire de base.....	103

Figure 27 : Equipements de protection individuelle portés lors de la manipulation des <i>excreta</i> et du nettoyage du matériel de recueil des <i>excreta</i> en complément de la tenue réglementaire de base.	104
Figure 28 : Type de formation initiale sur le risque cytotoxique pour le personnel des services de soins.....	107
Figure 29 : Procédures sur le risque cytotoxique mises en place dans les services de soins.....	108
Figure 30 : Fréquence des visites médicales des personnels de soins	109
Figure 31 : Position de l'établissement vis-à-vis de l'exposition aux anticancéreux des femmes enceintes et allaitantes ou avec un projet de grossesse, dans les services de soins.	110
Figure 32 : Existence de dosages de cytotoxiques réalisés dans les urines du personnel exposé, d'après les cadres de santé.	111
Figure 33 : Existence de tests de contamination de surface réalisés, d'après les cadres de santé.	111
Figure 34 : Attentes des services de soins vis-à-vis de la prise en charge du risque cytotoxique.	113
Figure 35 : Type de médecin du travail ayant répondu au questionnaire.....	117
Figure 36 : Moyens de diffusion des informations sur le risque cytotoxique au personnel de santé utilisés par le médecin du travail.....	117
Figure 37 : Existence de dosages de cytotoxiques dans les urines du personnel exposé, d'après les médecins du travail.....	119
Figure 38 : Existence de tests de contamination de surface réalisés, d'après les médecins du travail.	119
Figure 39 : Existence d'échantillonnages d'air, d'après les médecins du travail.	120
Figure 40 : Nombre annuel moyen d'accidents d'exposition aux cytotoxiques estimé par le médecin du travail.....	121
Figure 41 : Position de l'établissement vis-à-vis de l'exposition aux anticancéreux des femmes enceintes et allaitantes, ou avec un projet de grossesse.....	122
Figure 42 : Moyens de participation des médecins du travail au suivi et à la gestion du risque cytotoxique.....	123
Figure 43 : Attentes des médecins du travail vis-à-vis de la prise en charge du risque cytotoxique..	124
Figure 44 : Thèmes discordants observés dans les pratiques des services de soins issus du même hôpital et nombre d'établissements concernés.....	125
Figure 45 : Diagramme d'Ishikawa représentant les causes potentielles aboutissant à une exposition professionnelle aux cytotoxiques suite à la manipulation de chimiothérapies orales.	144
Figure 46 : Arbre des causes représentant les événements ayant participé à la survenue d'un test de contamination de surface positif au sein de la zone de préparation en UCPC.	146

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Principaux anticancéreux retrouvés dans la classification de l'IARC	16
Tableau 2 : Principaux anticancéreux retrouvés dans la classification du NTP	17
Tableau 3 : Niveaux de risque établis par l'ICC	50
Tableau 4 : Equipements de protection individuelle recommandés selon la tâche effectuée	54
Tableau 5 : Fréquence et modalités de nettoyage des surfaces et des équipements en UCPC	84
Tableau 6 : Gestion des déchets cytotoxiques par les PUI	86
Tableau 7 : Gestion des déchets cytotoxiques par les services de soins.	105
Tableau 8 : Nombre de services de soins ayant répondu au sein du même établissement hospitalier.	125

Table des Matières

Sommaire	1
Liste des Abréviations	2
Introduction	4
1^{ère} Partie : Les anticancéreux et les risques liés à leur exposition	6
I. Les différents types d'anticancéreux	6
I.1. Les anticancéreux cytotoxiques ou « conventionnels »	6
I.1.1. Les agents alkylants	6
I.1.2. Les inhibiteurs de topoisomérase et autres agents scindants	7
I.1.3. Les antimétabolites	7
I.1.4. Les poisons du fuseau	8
I.1.5. Les inhibiteurs du protéasome	8
I.1.6. Les immunomodulateurs	9
I.2. Les thérapies ciblées	9
I.2.1. Les inhibiteurs de protéines kinases	9
I.2.2. Les anticorps monoclonaux	11
I.2.3. Les inhibiteurs de mTOR	11
I.2.4. Les autres thérapies ciblées	12
I.3. L'hormonothérapie	12
I.4. Les radiopharmaceutiques	13
I.5. Les autres agents antinéoplasiques	13
II. Toxicité des anticancéreux chez le personnel exposé	15
II.1. Classification toxique des anticancéreux	15
II.1.1. Selon le National Institute for Occupational Safety and Health	15
II.1.2. Selon l'International Agency for Research on Cancer	15
II.1.3. Selon le National Toxicology Program	16
II.2. Voies d'exposition	17
II.3. Types de toxicité	17
II.3.1. Toxicité immédiate	18
II.3.2. Toxicité retardée	18
II.4. Le cas particulier des anticorps monoclonaux	24
III. Risque cytotoxique : réglementation et recommandations	27

III.1. Définition du risque cytotoxique	27
III.2. Réglementation.....	27
III.2.1. Code du Travail.....	27
III.2.2. Directives européennes.....	30
III.2.3 Textes règlementaires encadrant la manipulation des anticancéreux	31
III.2.4. Lignes directrices et recommandations	36
IV. Sources d'exposition et surveillance de la contamination par les anticancéreux.....	39
IV.1. Sources d'exposition potentielle aux anticancéreux.....	39
IV.1.1. Les flacons injectables d'anticancéreux	39
IV.1.2. Les anticancéreux oraux.....	40
IV.1.3. Procédés de préparation et d'administration	41
IV.1.4. Le produit fini	41
IV.1.5. Les déchets d'anticancéreux.....	42
IV.1.6. Le patient et ses excreta	42
IV.2. Surveillance de la contamination par les anticancéreux	43
IV.2.1. Suivi biologique de l'exposition ou biométrieologie	43
IV.2.2. Contamination de l'environnement de travail	44
IV.2.3. Contamination des milieux hydriques par les anticancéreux	46
IV.2.4. Contamination du domicile et de l'entourage des patients.....	49
V. Moyens de protection et de prévention face à l'exposition.....	49
V.1. Les locaux de préparation des chimiothérapies	51
V.2. Equipements de protection collective	51
V.2.1. Les postes de sécurité microbiologique.....	52
V.2.2. Les isolateurs	53
V.3. Equipements de protection individuelle.....	53
V.4. Méthodes de préparation, de contrôle et d'administration des chimiothérapies.....	56
V.4.1. Méthodes de préparation	56
V.4.2. Méthodes de contrôle analytique	57
V.4.3. Méthodes d'administration.....	57
V.5. Prévention des accidents.....	58
V.6. Réduction de la contamination des flacons.....	58
V.7. Entretien et nettoyage des locaux et des surfaces	58
V.8. Elimination des déchets et gestion des <i>excreta</i>	59
V.9. Transport sécurisé	60
V.10. Automatisation de la production.....	60
V.11. Système d'assurance qualité	61

V.12. Formation du personnel	62
V.13. Surveillance médicale	63
VI. Le cas particulier de la chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale (CHIP).....	64
VI.1. Présentation de la CHIP et de ses différents techniques.....	64
VI.2. Evaluation de la contamination par les anticancéreux.....	65
VI.2.1. Contamination de l'air.....	66
VI.2.2. Contamination du personnel.....	66
VI.2.3. Contamination des surfaces et des équipements de protection	66
VI.3. Equipements et mesures de protection	66
2ème Partie : Enquête régionale sur la prise en charge du risque professionnel lié à l'exposition aux anticancéreux dans les établissements de santé de Lorraine.....	69
I. Contexte de l'étude	69
II. Objectifs de l'étude	70
III. Matériels et Méthodes.....	70
III.1. Professionnels de santé visés	70
III.2. Elaboration des questionnaires	71
III.3. Diffusion des questionnaires et relances.....	71
III.4. Exploitation des résultats	72
IV. Résultats.....	72
IV.1. Prise en charge du risque cytotoxique par les pharmacies hospitalières	72
IV.1.1. Réception des médicaments anticancéreux	73
IV.1.2. Stockage des médicaments anticancéreux.....	74
IV.1.3. Conception de l'unité de préparation	76
IV.1.4. Formation du personnel.....	77
IV.1.5. Pratique quotidienne en unité de préparation des chimiothérapies	78
.....	80
IV.1.6. Gestion des déchets cytotoxiques.....	85
IV.1.7. Transport des chimiothérapies vers les services de soins.....	87
IV.1.8. Suivi du personnel exposé.....	90
IV.1.9. Gestion des essais cliniques	93
IV.1.10. Rétrocessions.....	94
IV.1.11. Politique de gestion du risque cytotoxique au niveau de la pharmacie.....	95
IV.1.12. Besoins et attentes des pharmaciens vis-à-vis du risque cytotoxique	97
IV.2. Prise en charge du risque cytotoxique par les services de soins.....	98
IV.2.1. Réception et stockage des chimiothérapies dans le service de soins.....	99
IV.2.2. Manipulation des chimiothérapies et des excreta.....	101

IV.2.3. Gestion des déchets cytotoxiques.....	105
IV.2.4. Formation du personnel sur le risque cytotoxique	106
IV.2.5. Suivi et protection du personnel soignant exposé	109
IV.2.6. Informations sur le risque cytotoxique aux patients rentrant à domicile.....	112
IV.2.7. Attentes des services de soins	113
IV.3. Prise en charge du risque cytotoxique par les services de soins réalisant des chimiothérapies hyperthermiques intra-péritonéales	113
IV.3.1. Manipulation des chimiothérapies et des excreta.....	114
IV.3.2. Gestions des déchets cytotoxiques	115
IV.3.3. Formation et information du personnel sur le risque cytotoxique.....	115
IV.3.4. Suivi du personnel soignant exposé	115
IV.3.5. Attentes des services	116
IV.4. Prise en charge du risque cytotoxique par les médecins du travail	116
IV.4.1. Embauche d'un nouveau personnel.....	117
IV.4.2. Suivi du personnel exposé.....	118
IV.4.3. Risque cytotoxique et grossesse	121
IV.4.4. Suivi et Gestion du risque cytotoxique	123
IV.4.5. Attentes des médecins du travail.....	123
IV.5. Résultats croisés	124
IV.5.1. Résultats croisés entre services de soins du même établissement.....	124
IV.5.2. Résultats croisés entre médecins du travail du même établissement	126
IV.5.3. Résultats croisés entre PUI/service de soins/médecin du travail du même établissement	127
V. Discussion	131
V.1. Méthodologie utilisée	131
V.2. Mise en évidence des points critiques.....	134
V.2.1. La prise en charge des anticancéreux oraux	134
V.2.2. La gestion des déchets cytotoxiques.....	136
V.2.3. Prise en charge des femmes enceintes et allaitantes ou ayant un projet de grossesse ..	137
V.2.4. Maîtrise du risque cytotoxique lors des CHIP.....	138
V.2.5. Les dosages de cytotoxiques.....	139
V.2.6. Formation du personnel	139
V.2.7. Les équipements de protection individuelle	140
V.2.8. Education du patient au risque cytotoxique.....	141
V.3. Propositions et perspectives.....	143

V.3.1. Proposition d'une méthodologie permettant d'améliorer la prise en charge du risque cytotoxique	143
V.3.2. Perspectives d'amélioration et/ou d'harmonisation.....	149
Conclusion.....	150
Références Bibliographiques	151
Liste des Figures	174
Liste des Tableaux.....	176
Table des Matières.....	177
Annexes	182

Annexes

Annexe 1 : Liste des établissements de santé de Lorraine autorisés en cancérologie.....	183
Annexe 2 : Questionnaire sur la prise en charge du risque cytotoxique dans les pharmacies hospitalières des établissements de santé	184
Annexe 3 : Questionnaire sur la prise en charge du risque cytotoxique dans les services de soins des établissements de santé.....	190
Annexe 4 : Questionnaire sur la prise en charge du risque cytotoxique dans les services de soins des établissements de santé effectuant des CHIP.	193
Annexe 5 : Questionnaire sur la prise en charge du risque cytotoxique à l'hôpital : point de vue de la médecine du travail.	195
Annexe 6 : Courrier d'information accompagnant l'envoi des questionnaires en ligne.....	197
Annexe 7 : Courrier de relance des questionnaires en ligne.	199
Annexe 8 : Courrier destiné aux pharmaciens des UCPC pour obtenir le nombre de services concernés par les chimiothérapies et le nombre de médecins du travail intervenant dans l'établissement.....	201
Annexe 9 : Ebauche de questionnaire sur la prise en charge du risque lié aux chimiothérapies anticancéreuses en officine de ville.....	202
Annexe 10 : Ebauche de questionnaire sur la prise en charge du risque cytotoxique au cours des chimiothérapies à domicile.....	204

Annexe 1 : Liste des établissements de santé de Lorraine autorisés en cancérologie.

Institution	Ville
Hôpital de Mercy (Centre Hospitalier Régional Metz-Thionville)	Ars-Laquenexy
Centre Hospitalier de Bar-le-Duc	Bar-le-Duc
Centre Hospitalier de Briey (Hôpital Maillot)	Briey
Centre Hospitalier Emile Durkheim	Epinal
Clinique Louis Pasteur	Essey-lès-Nancy
Centre Hospitalier Marie-Madeleine	Forbach
Hôpital d'Hayange (Centre Hospitalier Régional Metz-Thionville)	Hayange
Centre Hospitalier de Lunéville	Lunéville
Hôpitaux privés de Metz	Metz
Hôpital clinique Claude-Bernard	Metz
Hôpital d'Instruction des armées Legouest	Metz
Centre Hospitalier Hôtel-Dieu	Mont-Saint-Martin
Polyclinique de Gentilly	Nancy
Centre Hospitalier de l'Ouest Vosgien	Neufchâteau
Centre Hospitalier de Remiremont	Remiremont
Centre Hospitalier de Saint-Avold	Saint-Avold
Centre Hospitalier Saint-Charles	Saint-Dié-des-Vosges
Centre Hospitalier de Sarrebourg	Sarrebourg
Hôpital Robert Pax	Sarreguemines
Hôpital Bel Air (Centre Hospitalier Régional Metz-Thionville)	Thionville
Centre Hospitalo-Universitaire de Nancy	Vandoeuvre-lès-Nancy
Institut de Cancérologie de Lorraine	Vandoeuvre-lès-Nancy
Centre Hospitalier de Verdun - Saint Mihiel	Verdun

Annexe 2 : Questionnaire sur la prise en charge du risque cytotoxique dans les pharmacies hospitalières des établissements de santé

Prise en charge du risque cytotoxique dans les pharmacies hospitalières des établissements de santé

Madame, Monsieur,

L'objectif de ce questionnaire est de faire un état des lieux, au sein des pharmacies hospitalières, des modalités de prise en charge du risque cytotoxique, afin d'évaluer les besoins et les attentes des professionnels, pour ensuite proposer des outils, des recommandations et engager la réflexion sur les actions à mettre en œuvre concernant la gestion de ce risque à l'hôpital.

Toutes les réponses collectées seront rendues anonymes avant d'être utilisées. Je vous remercie par avance pour le temps que vous consacrerez à remplir ce questionnaire (temps estimé : 25-30 minutes).

Contact référent : Morgane GIOVANELLI, interne en Pharmacie Hospitalière, 7^e semestre, Institut de Cancérologie de Lorraine, m.giovanelli@nancy.unicancer.fr

*Obligatoire

A) Informations générales

1. Dans quel établissement travaillez-vous ? *
(nom, type d'établissement, localisation...)

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

2. Quelles sont vos coordonnées pour vous joindre en cas de questions complémentaires ?
(nom, mail, téléphone par exemple)

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

3. Concernant la préparation des chimiothérapies, l'activité est *
Une seule réponse possible.

Réalisée au sein de votre propre unité, interne à l'hôpital
 Sous traitée à un autre établissement *Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 63.*

4. Quel est le nombre annuel de préparations anticancéreuses réalisées ? *

.....

11. La zone de stockage des anticancéreux est-elle identifiée par un pictogramme ou un étiquetage spécifique ? *

Une seule réponse possible.

Oui
 Non

12. Lors du déballage et du rangement des commandes d'anticancéreux, des précautions particulières sont-elles mises en œuvre ? *

Une seule réponse possible.

Oui
 Non *Passez à la question 14.*

13. Lesquelles ? *
(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

Port de gants
 Port d'un masque
 Port d'une surblouse avec manches longues et poignet serrés
 Autre :

14. Lors du rangement, les anticancéreux sont-ils stockés dans leur emballage d'origine (boîte) ? *

Une seule réponse possible.

Oui
 Non *Passez à la question 16.*

15. Réalisez-vous un essuyage humide et/ou nettoyage, à réception, avant rangement dans la zone de stockage des boîtes contenant les flacons d'anticancéreux ? *

Une seule réponse possible.

Oui *Passez à la question 17.*
 Non *Passez à la question 18.*

Passez à la question 55.

16. Réalisez-vous un essuyage humide et/ou nettoyage, à réception, avant rangement dans la zone de stockage des flacons d'anticancéreux ? *

Une seule réponse possible.

Oui
 Non *Passez à la question 18.*

B) Réception des médicaments anticancéreux

5. A la réception de colis de médicaments anticancéreux, existe-t-il une vérification systématique de l'intégrité des contenants ? *

Une seule réponse possible.

Oui
 Non

6. Le personnel responsable de la réception des commandes d'anticancéreux est-il formé au risque cytotoxique ? *

Une seule réponse possible.

Oui
 Non

7. Un kit de casse est-il présent à proximité du site de réception ? *

Une seule réponse possible.

Oui
 Non

C) Stockage des médicaments anticancéreux

8. Comment s'effectue le stockage des anticancéreux à conserver à température ambiante ? *
Une seule réponse possible par ligne.

	Pièce spécifique dédiée aux anticancéreux	Zone spécifique (ex : armoire, placard...) dédiée aux anticancéreux	Pas de pièce ni zone spécifique
Formes injectables	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Formes orales	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

9. Pour le stockage des anticancéreux à conserver au froid, existe-t-il un réfrigérateur dédié uniquement à ces produits ? *

Une seule réponse possible par ligne.

	Oui	Non	Non concerné
Formes injectables	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Formes orales	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

10. Le personnel responsable du déballage et du rangement des commandes d'anticancéreux est-il formé au risque cytotoxique ? *

Une seule réponse possible.

Oui
 Non

17. Selon quelles modalités ? *

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

Port de gants
 Port d'une surblouse avec manches longues et poignet serrés
 Port d'un masque
 Compresse imbibée d'alcool ou de détergent
 Nettoyage sous l'eau courante
 Autre :

18. Les bacs de stockage sont-ils nettoyés selon une procédure et une fréquence validée ? *

Une seule réponse possible.

Oui
 Non

19. Un kit de casse est-il présent au niveau de la zone de stockage ? *

Une seule réponse possible.

Oui
 Non

D) Conception de l'unité de préparation

20. Quel type de centralisation est mis en œuvre dans votre unité ? *

Une seule réponse possible.

Hotte à flux laminaire *Passez à la question 23.*
 Cytobox® *Passez à la question 23.*
 Isolateur

21. L'isolateur est-il en ? *

Une seule réponse possible.

Dépression
 Surpression

22. Comment s'effectue la sortie des préparations ? *

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

Sas
 Tubing

23. Quel est le lieu d'évacuation de l'air hors de l'UCPC ? *

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

- Toit
- Façade
- Présence humaine à proximité
- Pas de présence humaine à proximité
- Ne sait pas

24. Existe-t-il des filtrations en sortie, avant évacuation dans l'air ambiant ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

25. L'unité comporte-t-elle ? *

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

- Un sas dédié à l'entrée/sortie du personnel
- Un sas dédié à l'entrée/sortie des produits et préparations réalisées
- Un sas dédié à la sortie des déchets
- Un sas commun au personnel et à la sortie des déchets
- Aucun sas spécifique

26. Existe-t-il une douche à proximité de l'unité en cas d'exposition aux cytotoxiques ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

27. La zone de validation pharmaceutique des ordonnances de chimiothérapie est-elle un espace strictement réservé à cette activité ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

28. La zone de dispensation des chimiothérapies est-elle un espace strictement réservé à cette activité ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

29. Existe-t-il une séparation physique de la préparation des cytotoxiques et des anticorps monoclonaux ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

chimiothérapies

Habillage

36. Dans votre unité, les pharmaciens portent des gants pour : *

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

- La validation pharmaceutique
- La dispensation des poches
- Donner des flacons d'anticancéreux aux préparateurs si besoin
- Pas de port de gants

37. Quel est le type d'habillage en pièce ? *

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

- Tunique/Pantalon ou Pyjama
- Surblouse avec manches longues et poignets serrés
- Coiffe/Charlotte
- Gants
- Sabots dédiés
- Surchaussures
- Masque
- Lunettes

38. Quels types de gants/surgants sont utilisés dans votre unité ? *

Une seule réponse possible par ligne.

	Nitrile	Latex	Vinyle	Pas de surgants
Gants (1 ^{re} paire sous hotte et sous isolateur/Cytobox® avant gants néoprène)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Surgants (2 ^{ème} paire sous hotte et 3 ^{ème} paire sous isolateur/Cytobox®)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

E) Formation/Information du personnel

30. Existe-t-il une formation/information initiale sur le risque cytotoxique pour le personnel de l'UCPC (préparateurs, internes, ...) ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non *Passez à la question 33.*

31. Par qui cette formation est-elle réalisée ? *

Une seule réponse possible.

- Pharmacien responsable de l'UCPC
- Formation ONCOLOR *Passez à la question 33.*
- Autre : _____ *Passez à la question 33.*

32. Lors de cette formation, quels supports utilisez-vous ? *

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

- Plaque d'information sur les risques liés à l'exposition aux cytotoxiques
- Plaque d'information sur les sources d'exposition
- Plaque d'information sur les précautions à mettre en œuvre
- Présentation et explication des procédures propres à l'UCPC
- Autre : _____

33. Existe-t-il une formation et/ou une évaluation continue des connaissances sur le risque cytotoxique pour le personnel de l'UCPC (préparateurs, internes, ...) ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non *Passez à la question 36.*

34. Par qui est-elle effectuée ? *

Une seule réponse possible.

- Pharmacien responsable de l'UCPC
- Autre : _____

35. Sous quelle forme est-elle effectuée ? *

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

- Formation ponctuelle dans l'année par le pharmacien
- Evaluation des pratiques en UCPC pour vérifier le respect des procédures existantes
- Formation/Information par des laboratoires
- Formation par ONCOLOR
- Autre : _____

F) Pratique quotidienne en unité de préparation des

39. Quelle est la fréquence de changement des gants/surgants utilisés dans votre unité ?

(cochez la case qui se rapproche le plus de votre situation)
Une seule réponse possible par ligne.

	Toutes les 30 minutes (sauf souillure)	Toutes les heures (sauf souillure)	Toutes les 2 heures (sauf souillure)	Entre chaque changement de tâche (sauf souillure)	Pas de changement	Pas de surgants
Gants (1 ^{re} paire sous hotte et sous isolateur/Cytobox® avant gants néoprène)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Surgants (2 ^{ème} paire sous hotte et 3 ^{ème} paire sous isolateur/Cytobox®)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Préparation

40. Sont reconstitués dans votre unité : *

Une seule réponse possible.

- Tous les anticorps monoclonaux (y compris ceux destinés à la rhumatologie...)
- Uniquement les anticorps monoclonaux destinés à un traitement anticancéreux

41. Quel est le rythme de changement des champs de travail ? *

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

- Changement 1 fois par jour (sauf souillure)
- Changement dès que le champ est souillé
- Changement entre préparation des anticorps monoclonaux et des cytotoxiques
- Changement selon une fréquence déterminée (durée en minutes ou nombre de préparations définis)

42. Utilisez-vous des compresses en cours de préparation ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

43. Utilisez-vous des prises d'air lors de la préparation ? *

Une seule réponse possible par ligne.

	Oui	Non
En systématique pour toutes les préparations	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Uniquement pour certaines préparations (flacons de petit volume...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

44. **Utilisez-vous des systèmes sécurisés (système sans aiguille, type Spike®...)? ***
Une seule réponse possible par ligne.

	Oui	Non
En systématique pour toutes les préparations	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Uniquement pour certaines préparations	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

45. **Utilisez-vous des systèmes clos ? ***

(type Phaseal® ou Tevadaptor® par exemple)
Une seule réponse possible.

Oui, Phaseal®
 Oui, Tevadaptor®
 Oui, Phaseal® et Tevadaptor®
 Oui, autre système
 Non *Passez à la question 47.*

46. **Dans quelles circonstances utilisez-vous ces systèmes clos ? ***

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

Pour toutes les préparations
 Pour certaines molécules à risque d'aérosolisation (ifosfamide, cyclophosphamide....)
 Pour les préparations amenées à être faites en service après fermeture de l'UCPC
 En procédure dégradée, si panne et/ou maintenance de la hotte, isolateur ou Cytobox®

47. **Y a-t-il un nettoyage des flacons avant entrée dans l'enceinte de préparation ? ***

Une seule réponse possible.

Oui
 Non

48. **Effectuez-vous une mise en place et une purge des perfuseurs avec du solvant ? ***

Une seule réponse possible.

Oui
 Non

49. **Un kit de casse est-il présent en cas de bris de flacons ? ***

Une seule réponse possible par ligne.

	Oui	Non	Non concerné (pas d'isolateur)
Dans l'UCPC	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dans l'isolateur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

50. **En cas de conservation de reliquats de flacons d'un jour sur l'autre, existe-t-il des modalités particulières de conservation (type suremballage plastique avant stockage...)? ***

Une seule réponse possible.

Oui
 Non *Passez à la question 52.*

57. **Préparez-vous au sein de votre pharmacie des gélules de cytotoxiques à destination de la pédiatrie ? ***

Une seule réponse possible.

Oui
 Non *Passez à la question 60.*

58. **Quelles sont les précautions mises en place pour les personnels effectuant ces préparations ? ***

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

Travail sous hotte à flux laminaire
 Tunique/Pantalon ou Pyjama
 Surblouse avec manches longues et poignets serrés
 Coiffe/Charlotte
 Gants
 Surchaussures
 Sabots
 Masques
 Lunettes
 Autre : _____

59. **Où sont stockées les matières premières cytotoxiques ? ***

Nettoyage et maintenance

60. **Précisez le rythme de nettoyage des surfaces suivantes : ***

Une seule réponse possible par ligne.

	Quotidien	Après chaque campagne d'anticorps monoclonaux	Autre	Sans objet
Surface de travail dans la pièce	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Surfaces sous hotte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Surfaces dans isolateur ou Cytobox®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gants néoprène (si isolateur ou Cytobox®)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Manchette (si isolateur ou Cytobox®)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

51. **Lesquelles ? ***

52. **Effectuez-vous un essuyage de la préparation avant sortie de l'enceinte de préparation ? ***

Une seule réponse possible.

Oui
 Non

53. **Quelles sont les modalités d'emballage de la préparation à dispenser ? ***

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

Sachet plastique thermosoudé
 Double sachet plastique thermosoudé
 Changement de gants avant l'emballage
 Nettoyage des gants avant l'emballage
 Pas de modalités spécifiques concernant les gants avant l'emballage

54. **Des préparations anticancéreuses sont-elles parfois préparées en service par le personnel infirmier (urgences, week-end, gardes, ...)? ***

Une seule réponse possible.

Oui
 Non *Passez à la question 56.*

55. **Comment le risque cytotoxique est-il géré par la pharmacie ? ***

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

Fourniture d'une procédure écrite
 Fourniture de système sans aiguille (type Spike®)
 Fourniture de système clos (type Phaseal® ou Tevadaptor®)
 Autre : _____

56. **Réalisez-vous dans votre unité des préparations destinées à des chimiothérapies hyperthermiques intra péritonéales ? ***

Une seule réponse possible.

Oui
 Non

61. **Précisez les modalités de nettoyage des surfaces suivantes : ***

Une seule réponse possible par ligne.

	Alcool	Détergent-désinfectant	Sans objet
Surface de travail dans la pièce	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Surfaces sous hotte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Surfaces dans isolateur ou Cytobox®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gants néoprène (si isolateur ou Cytobox®)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Manchette (si isolateur ou Cytobox®)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

62. **Quelles protections sont utilisées par le personnel pour le nettoyage de :**

Une seule réponse possible par ligne.

	Habillage type UCPC	Autre	Sans objet
Surface de travail dans la pièce	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Surfaces sous hotte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Surfaces dans isolateur ou Cytobox®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gants néoprène (si isolateur ou Cytobox®)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Manchette (si isolateur ou Cytobox®)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Contrôles

63. **Des contrôles analytiques des chimiothérapies sont-ils effectués dans votre pharmacie ? ***

Une seule réponse possible.

Oui
 Non *Passez à la question 66.*

64. **Selon quelle méthode analytique ? ***

65. Quelles précautions sont prises par les techniciens réalisant les contrôles ? *

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

- Tunique/Pantalon ou Pyjama
- Surblouse avec manches longues et poignets serrés
- Coiffe/Charlotte
- Gants
- Surchaussures
- Sabots
- Masque
- Autre : _____

G) Gestion des déchets cytotoxiques

66. Indiquez la filière d'élimination des déchets suivants dans votre service : *

(une seule réponse par ligne)
Une seule réponse possible par ligne.

	Déchets assimilables aux ordures ménagères (DAOM)	Filière DASRI avec incinération	Filière cytotoxique à 1200°C (DTOD : déchet toxique en quantité dispersée)	Non concerné
Emballages et équipements de protection individuelle non souillés d'anticancéreux	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Déchets souillés de médicaments anticancéreux (utilisés pour la préparation)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fiacons et reliquats d'anticancéreux (utilisés pour la préparation)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chimiothérapies partiellement ou non administrées/utilisées	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anticancéreux (IV ou per os) périmés	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

67. Les préparations partiellement ou non administrées sont-elles systématiquement retournées à la pharmacie pour destruction ? *

Une seule réponse possible.

- Oui *Passez à la question 69.*
- Non

73. Préciser la fréquence de nettoyage pour : *

(cocher la case qui se rapproche le plus de votre situation)
Une seule réponse possible par ligne.

	1 fois par jour	1 fois par semaine	1 fois par mois	Tous les 4 mois	2 fois par an	1 fois par an	Jamais	Sans objet
Bacs de transport	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cartouches du pneumatique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

74. Préciser les modalités de nettoyage pour : *

Une seule réponse possible par ligne.

	Alcool	Détergent-désinfectant	Sans objet
Bacs de transport	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cartouches du pneumatique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

75. Quelles sont les protections utilisées par le personnel pour le nettoyage de :

(plusieurs réponses possibles)
Une seule réponse possible par ligne.

	Habillage type UCPC	Habillage type UCPC avec lunettes et masque	Port de gants uniquement	Aucune protection	Sans objet
Bacs de transport	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cartouches du pneumatique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

76. Le personnel affecté au transport des chimiothérapies vers les services de soins (ASH, brancardier, infirmières...) a-t-il des gants ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Ne sait pas

77. Le personnel affecté au transport des chimiothérapies vers les services de soins (ASH, brancardier, infirmières...) a-t-il reçu une information spécifique sur le risque cytotoxique ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non *Passez à la question 79.*
- Ne sait pas *Passez à la question 79.*

78. Par qui a-t-elle été effectuée ?

68. Les préparations sont-elles détruites dans le service de soins ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Ne sait pas

69. En cas de retour à la pharmacie pour destruction, selon quelles modalités s'effectue ce retour ? *

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

- Retour dans un emballage étanche ou emballage d'origine (chimiothérapie non utilisée)
- Retour dans un emballage non étanche, non sécurisé (type sac jaune DASRI....)
- Pharmacie systématiquement prévenue par téléphone
- Retour par caisse à la pharmacie
- Retour par pneumatique
- Autre : _____

70. Les manutentionnaires chargés du transport et de l'élimination des déchets cytotoxiques ont-ils bénéficiés d'une formation spécifique sur le risque cytotoxique ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non *Passez à la question 72.*
- Ne sait pas *Passez à la question 72.*

71. Par qui a-t-elle été effectuée ?

H) Transport des chimiothérapies vers les services

72. Comment se déroule l'acheminement des chimiothérapies vers les services de soins ? *

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

- Par bacs de transport dédiés uniquement aux chimiothérapies
- Par bacs de transport non dédiés spécifiquement aux chimiothérapies
- Par pneumatique avec cartouches dédiées
- Par pneumatique avec cartouches non dédiées spécifiquement aux chimiothérapies

79. Effectuez-vous une activité de sous-traitance de préparation de chimiothérapies pour un autre établissement ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non *Passez à la question 82.*

80. Le transporteur a-t-il reçu une formation sur le risque cytotoxique ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non *Passez à la question 82.*
- Ne sait pas *Passez à la question 82.*

81. Qui a réalisé cette formation ?

82. Préparez-vous des chimiothérapies destinées à être administrées au domicile des patients ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non *Passez à la question 85.*

Passez à la question 56.

83. Existe-t-il une formation spécifique sur le risque cytotoxique pour les prestataires ou infirmières venant chercher les chimiothérapies ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non *Passez à la question 85.*
- Ne sait pas *Passez à la question 85.*

84. Par qui est-elle réalisée ?

I) Suivi du personnel exposé

85. **A quelle fréquence ont lieu les visites médicales des personnels exposés aux cytotoxiques ? ***

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

- 1 fois par an
 Tous les 2 ans
 En cas de survenue d'incident d'exposition aux cytotoxiques
 A la demande du personnel
 Autre : _____

86. **Quelle est la prise de position de votre établissement concernant l'exposition des femmes enceintes, ou allaitantes à un poste exposé aux chimiothérapies au sein de la pharmacie? ***

Une seule réponse possible.

- Eviction systématique d'un poste exposé et reclassement momentané vers un autre poste
 Maintien du personnel au même poste car sous-effectif et/ou impossibilité de reclassement momentané
 Pas de prise de position particulière, selon la volonté de la personne
 Autre : _____

87. **Quelle est la prise de position de votre établissement concernant l'exposition des femmes avec un projet de grossesse, à un poste exposé aux chimiothérapies au sein de la pharmacie? ***

Une seule réponse possible.

- Eviction systématique d'un poste exposé et reclassement momentané vers un autre poste
 Maintien du personnel au même poste car sous-effectif et/ou impossibilité de reclassement momentané
 Pas de prise de position particulière, selon la volonté de la personne
 Autre : _____

88. **Des dosages biologiques de cytotoxiques dans les urines ont-ils déjà été effectués parmi le personnel de la pharmacie ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non *Passez à la question 92.*
 Ne sait pas *Passez à la question 92.*

89. **Avez-vous participé à la mise en place de cette démarche ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

90. **Avez-vous été tenu au courant des résultats ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

98. **Comment les flacons d'essais cliniques utilisés sont-ils conservés afin d'être disponibles pour les attachés de recherche clinique lors des monitorings ? ***

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

- Emballage dans un plastique étanche, comme les préparations
 Pas d'emballage spécifique
 Conservation dans une pièce spécifique dédiée aux retours essais cliniques
 Conservation dans l'UCPC
 Autre : _____

99. **Lors de la dispensation des anticancéreux pour essais cliniques (IV ou per os), le personnel (pharmaciens, internes, ...) porte-t-il des gants ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non
 Ne sait pas

100. **Lors du retour de traitements per os par les patients, le personnel affecté (pharmaciens, internes...) porte-t-il des gants pour les manipuler (comptabilité, rangement, ...) ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non
 Ne sait pas

101. **Lors des monitorings d'essais cliniques concernant des anticancéreux, les attachés de recherche clinique porte-t-il des gants ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui, systématiquement
 Oui, parfois
 Non, jamais
 Ne sait pas

102. **En cas de destruction des traitements périmés et/ou des retours-reliquats d'anticancéreux (IV ou per os) d'essais cliniques par la pharmacie, selon quelle filière se fait l'élimination ? ***

Une seule réponse possible.

- Filière DASRI classique
 Filière spéciale cytotoxique (DTQD à 1200°C)
 Autre : _____

K) Rétrocessions

91. **Les résultats sont-ils revenus positifs ou négatifs ? ***

Une seule réponse possible.

- Positifs
 Négatifs
 Inconnu

92. **Des dosages de contamination des surfaces de travail par les cytotoxiques ont-ils déjà été effectués dans la pharmacie ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non *Passez à la question 96.*
 Ne sait pas *Passez à la question 96.*

93. **Avez-vous participé à la mise en place de cette démarche ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

94. **Avez-vous été tenu au courant des résultats ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

95. **Les résultats sont-ils revenus positifs ou négatifs ? ***

Une seule réponse possible.

- Positifs
 Négatifs
 Inconnu

96. **Des échantillonnages de l'air ont-ils déjà été effectués dans votre unité pour détecter une contamination environnementale par les cytotoxiques ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non
 Ne sait pas

J) Essais cliniques

97. **Dans votre établissement, gérez-vous des essais cliniques sur des anticancéreux ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non *Passez à la question 103.*

103. **Rétrocédez-vous des anticancéreux (cytotoxiques, thérapies ciblées...) dans votre établissement ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non *Passez à la question 109.*

104. **Existe-t-il une démarche d'information sur le risque cytotoxique vis-à-vis des patients (contamination des excréments, manipulation des comprimés, précautions à prendre pour l'entourage ...) lors de la dispensation ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non *Passez à la question 107.*

105. **Qui est responsable de cette démarche ? ***

106. **Sous quelle forme les informations sont-elles transmises ? ***

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

- Entretien oral
 Plaquette/Brochure d'information
 Affichage de poster dans la salle d'attente
 Autre : _____

107. **Dans votre pharmacie, êtes-vous amenés à rétrocéder des gélules de cytotoxiques pédiatriques pour les enfants ? ***

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non *Passez à la question 109.*

108. **Quels conseils donnez-vous aux parents concernant les modalités pratiques d'administration des gélules à leurs enfants ? ***

L) Politique de gestion du risque cytotoxique au niveau de la pharmacie

109. Existe-t-il un plan de gestion des risques formalisé au niveau de la pharmacie ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non *Passez à la question 111.*

110. Le risque cytotoxique y est-il intégré ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

111. Existe-il un référent cytotoxique dans votre établissement ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non *Passez à la question 113.*

112. Qui est-ce ?

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

113. Existe-t-il un service gestion des risques et/ou qualité dans l'établissement ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

114. Effectuez-vous une veille bibliographique sur le risque cytotoxique ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

115. Parmi les intervenants suivants, avec lesquels travaillez-vous en collaboration sur la maîtrise/suivi/gestion du risque cytotoxique ? *

(plusieurs réponses possibles)

Plusieurs réponses possibles.

- CHSCT
 Médecin du travail
 Direction des soins
 Référent cytotoxique
 Service Gestion des risques/ Service Qualité
 Aucun
 Autre :

121. Qu'attendez-vous d'un réseau comme Oncolor pour la gestion de ce risque dans votre pratique quotidienne ? *

(plusieurs réponses possibles)

Plusieurs réponses possibles.

- Proposer/Aider à l'élaboration et à la mise en œuvre du plan de gestion des risques
 Des formations initiales et continues spécifiques sur le risque cytotoxique pour le personnel
 Des procédures harmonisées entre les différents établissements de la région Lorraine
 Des plaquettes d'information récapitulant les risques, sources d'exposition et protections à prendre par rapport à l'exposition aux cytotoxiques selon les postes, en service et à la pharmacie
 Des plaquettes d'information à distribuer aux patients et à leur famille en cas de questionnement sur le risque cytotoxique (manipulation des comprimés, gestion des excréta au domicile...)
 Rien de particulier
 Autre :

122. Avez-vous connaissance de certaines procédures sur le risque cytotoxique (gestion des déchets, réception des anticancéreux...) déjà existantes, disponibles sur le site d'Oncolor ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

116. Effectuez-vous un suivi des incidents et/ou dysfonctionnements en lien avec le risque cytotoxique ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

117. Quelles sont les procédures mises en place à la pharmacie concernant le risque cytotoxique ? *

(plusieurs réponses possibles)

Plusieurs réponses possibles.

- Procédure en cas de fuite/déversement accidentel d'une chimiothérapie sur une surface
 Procédure concernant l'utilisation d'un kit de casse
 Procédure de nettoyage/maintenance des hottes ou isolateurs
 Procédure de préparation des chimiothérapies (bonnes pratiques...)
 Procédure d'habillage/déshabillage et d'accès à l'UCPC
 Procédure concernant la gestion des déchets cytotoxiques
 Procédure concernant la réception des commandes d'anticancéreux
 Procédure concernant le stockage des anticancéreux
 Procédure de transport des chimiothérapies vers les services
 Procédure de retour des chimiothérapies partiellement ou non administrées à la pharmacie
 Procédure en cas de contact/projection/piqûre avec un cytotoxique
 Autre :

M) Divers

118. Pensez-vous avoir une bonne connaissance du risque cytotoxique en tant que pharmacien ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

119. Avez-vous le sentiment que ce risque est suffisamment pris en compte au sein de votre établissement ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

120. Avez-vous déjà été amenés à répondre à des questions relatives au risque cytotoxique, posées par les services de soins (manipulation des comprimés, gestion des excréta, ...) ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

Annexe 3 : Questionnaire sur la prise en charge du risque cytotoxique dans les services de soins des établissements de santé.

Prise en charge du risque cytotoxique dans les services de soins des établissements de santé

Madame, Monsieur,

L'objectif de ce questionnaire est de faire un état des lieux, au sein des établissements hospitaliers de la région Lorraine, des connaissances et des pratiques des personnels travaillant en services de soins concernant le risque cytotoxique. Le but étant, à terme, de répondre aux besoins et aux attentes des professionnels de santé pour ensuite proposer des outils, des recommandations et engager la réflexion sur les actions à mettre en œuvre pour la maîtrise de ce risque à l'hôpital.

Toutes les réponses collectées seront rendues anonymes avant d'être utilisées. Je vous remercie par avance pour le temps que vous consacrerez à remplir ce questionnaire (temps estimé : 10 minutes).

Contact référent : Morgane GIOVANELLI, interne en Pharmacie Hospitalière, 7^e semestre, Institut de Cancérologie de Lorraine, m.giovanelli@nancy.unicancer.fr

*Obligatoire

A) Informations Générales

1. Dans quel établissement travaillez-vous ? *

(nom, type d'établissement, localisation...)

2. Quelles sont vos coordonnées pour vous joindre en cas de questions complémentaires ?

(nom, mail, téléphone par exemple)

3. Exercez-vous en ? : *

Une seule réponse possible.

- Hospitalisation de jour
- Hospitalisation complète

9. Quelles protections sont prises par le personnel infirmier lors du branchement/administration/dépose d'une chimiothérapie anticancéreuse, en complément de la tenue réglementaire de base ? *

(plusieurs réponses possibles)

Plusieurs réponses possibles.

- Masque
- Gants en latex
- Gants en nitrile
- Gants en vinyle
- Surblouse avec manches longues et poignets serrés
- Lunettes
- Charlotte/coiffe
- Utilisation de systèmes sécurisés pour l'administration
- Aucune
- Autre : _____

10. Les chimiothérapies dispensées par la pharmacie sont-elles fournies avec une tubulure préalablement purgée avec du solvant pour limiter les risques d'exposition aux cytotoxiques ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Ne sait pas

11. Un kit de casse est-il disponible dans le service en cas de fuite ou de déversement accidentel d'une chimiothérapie anticancéreuse ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Ne sait pas

12. Arrive-t-il que des chimiothérapies soient préparées dans le service par les infirmières (urgences, week-end, gardes, ...) ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non *Passez à la question 14.*
- Ne sait pas *Passez à la question 14.*

4. Dans quel type de service de cancérologie travaillez-vous ? : *

Une seule réponse possible.

- Oncologie médicale générale
- Onco-hématologie
- Pneumologie
- Hépato-gastro-entérologie
- Neurologie
- Pédiatrie
- Autre : _____

B) Réception et stockage des chimiothérapies dans le service de soins

5. Dans votre service, les chimiothérapies sont reçues : *

(plusieurs réponses possibles)

Plusieurs réponses possibles.

- Par pneumatique
- Par caisses scellées montées dans le service
- Autre : _____

6. Les infirmières portent-elles des gants lors de la réception des chimiothérapies dans le service ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Ne sait pas

7. Dans votre service, existe-t-il une zone spécifique, dédiée uniquement au stockage des chimiothérapies à conserver à température ambiante, en attente d'administration ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Ne sait pas

8. Dans votre service, existe-t-il un réfrigérateur spécifique, dédié uniquement au stockage des chimiothérapies à conserver à 4°C, en attente d'administration ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non (stockage d'autres médicaments dans le même réfrigérateur)
- Ne sait pas

C) Pratique quotidienne : Manipulation des chimiothérapies et des excréta

13. Quelles sont les protections particulières mises en place pour la préparation de la chimiothérapie en service, en complément de la tenue réglementaire de base ? *

(plusieurs réponses possibles)

Plusieurs réponses possibles.

- Gants en latex
- Gants en nitrile
- Gants en vinyle
- Masque
- Surblouse avec manches longues et poignets serrés
- Lunettes
- Charlotte ou coiffe
- Utilisation de système sans aiguille (type Spike®....)
- Utilisation de système clos type Tevadaptor®
- Utilisation de système clos type Phaseal®
- Aucune
- Autre : _____

14. Des chimiothérapies orales sont-elles administrées par le personnel infirmier dans votre service ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non *Passez à la question 18.*
- Ne sait pas *Passez à la question 18.*

15. Le personnel porte-t-il des gants lors de l'administration du traitement au patient ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Ne sait pas

16. Le personnel infirmier a-t-il déjà été amené à devoir ouvrir une gélule ou écraser un comprimé d'anticancéreux ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non *Passez à la question 18.*
- Ne sait pas *Passez à la question 18.*

17. Pour quelle(s) raison(s) ? *

18. Quelles protections sont prises par le personnel soignant lors de la manipulation des excréments des patients sous chimiothérapies (urines, selles, vomissements, sueurs...) et du nettoyage des matériels de recueil des excréments (bassins à urines, toilettes...), en complément de la tenue réglementaire de base ? *

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

- Gants en latex
- Gants en nitrile
- Gants en vinyle
- Masque
- Surblouse avec manches longues et poignets serrés
- Lunettes
- Charlotte/coiffe
- Aucune
- Non concerné
- Autre : _____

D) Gestion des déchets cytotoxiques

19. Indiquez la filière d'élimination des déchets suivants dans votre service : *

Une seule réponse possible par ligne.

	Déchets assimilables aux ordures ménagères (DAOM)	Filière DASRI avec incinération	Destruction à la pharmacie - Filière spéciale cytotoxique à 1200°C (DTQD : déchet toxique en quantité dispersée)	Autre filière
Emballages et équipements de protection individuelle non souillés d'anticancéreux	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Déchets souillés de médicaments anticancéreux (poches vides, tubulures...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chimiothérapies partiellement administrées/tubulures déjà percutées	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chimiothérapies non administrées/non utilisées	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

25. Par qui est-elle réalisée ? *

Une seule réponse possible.

- Pharmacien
- Référent cytotoxique
- Cadre de santé
- Médecin du travail
- Autre : _____

26. Sous quelle forme est-elle réalisée ? *

27. Parmi les suivantes, quelles procédures sont mises en place dans votre service concernant le risque cytotoxique ? *

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

- Procédure en cas de fuite/déversement accidentel d'une chimiothérapie sur une surface
- Procédure de nettoyage des surfaces où sont entreposées des anticancéreux
- Procédure de stockage des chimiothérapies dans le service de soins
- Procédure de branchement/administration/dépose des chimiothérapies
- Procédure de préparation d'une chimiothérapie en service hors UCPC
- Procédure sur la conduite à tenir en cas de chimiothérapies partiellement ou non administrées
- Procédure concernant le transport des chimiothérapies
- Procédure de gestion des déchets cytotoxiques
- Procédure en cas de contact/projection/piqûre avec un cytotoxique
- Procédure concernant la manipulation des excréments (urines, selles, vomissements...) et le nettoyage du matériel de recueil des excréments (urinoirs, bassins...) par les soignants
- Procédure concernant la toilette des patients sous traitement anticancéreux
- Procédure concernant la manipulation de la literie des patients sous chimiothérapie
- Aucune
- Autre : _____

F) Suivi et protection du personnel soignant exposé

20. Lors du retour de chimiothérapies à la pharmacie pour destruction, selon quelles modalités s'effectue ce retour ? *

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

- Pharmacie systématiquement prévenue par téléphone
- Retour dans l'emballage d'origine (chimiothérapie non utilisée) ou emballage étanche
- Retour dans un sac non étanche et/ou non sécurisé (type sac jaune DASRI)
- Retour par caisse à la pharmacie
- Retour par pneumatique
- Autre : _____

E) Formation et information du personnel sur le risque cytotoxique

21. Existe-t-il une formation initiale sur le risque cytotoxique, les sources d'exposition et les précautions à prendre pour tout soignant arrivant dans le service ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non *Passez à la question 24.*

22. Par qui est-elle dispensée ? *

(Plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

- Pharmacien
- Référent cytotoxique
- Cadre de santé
- Médecin du travail
- Autre : _____

23. Sous quelle forme est-elle dispensée ? *

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

- Prise de connaissances des procédures propres au service
- Brochure et/ou plaquette d'information
- Formation ONCOLOR
- Autre formation spécifique en présentiel
- Encadrement par un personnel déjà en poste
- Autre : _____

24. Existe-t-il une formation/évaluation continue des connaissances des soignants sur le risque cytotoxique ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non *Passez à la question 27.*

28. A quelle fréquence ont lieu les visites médicales des personnels exposés aux cytotoxiques ? *

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

- 1 fois par an
- Tous les 2 ans
- En cas de survenue d'incident d'exposition aux cytotoxiques
- A la demande du personnel
- Autre : _____

29. Quelle est la prise de position de votre établissement concernant l'exposition des femmes enceintes, ou allaitantes, à un poste exposé aux chimiothérapies dans les services de soins ? *

Une seule réponse possible.

- Eviction systématique d'un poste exposé et reclassement momentané vers un autre poste
- Maintien du personnel au même poste car sous-effectif et/ou impossibilité de reclassement momentané
- Pas de prise de position particulière, selon la volonté de la personne
- Autre : _____

30. Quelle est la prise de position de votre établissement concernant l'exposition des femmes avec un projet de grossesse, à un poste exposé aux chimiothérapies dans les services de soins ? *

Une seule réponse possible.

- Eviction systématique d'un poste exposé et reclassement momentané vers un autre poste
- Maintien du personnel au même poste car sous-effectif et/ou impossibilité de reclassement momentané
- Pas de prise de position particulière, selon la volonté de la personne
- Autre : _____

31. Des dosages biologiques de cytotoxiques dans les urines ont-ils déjà été effectués parmi le personnel soignant de votre service ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non *Passez à la question 35.*
- Ne sait pas *Passez à la question 35.*

32. Avez-vous été impliqué dans cette démarche ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

33. Avez-vous été tenu au courant des résultats ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

34. Les résultats sont-ils revenus positifs ou négatifs ? *

Une seule réponse possible.

- Positifs
 Négatifs
 Inconnu

35. Des dosages de contamination des surfaces de travail par les cytotoxiques ont-ils déjà été effectués dans votre service ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non *Passez à la question 39.*
 Ne sait pas *Passez à la question 39.*

36. Avez-vous participé à la mise en place de cette démarche ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

37. Avez-vous été tenu au courant des résultats ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

38. Les résultats sont-ils revenus positifs ou négatifs ? *

Une seule réponse possible.

- Positifs
 Négatifs
 Inconnu

G) Divers

39. Existe-t-il, dans votre service, une démarche d'information sur le risque cytotoxique pour les patients, en vue du retour à domicile (contamination des excréta, manipulation des comprimés, précautions à prendre pour l'entourage, ...)? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non *Passez à la question 42.*
 Ne sait pas *Passez à la question 42.*

40. Qui est responsable de cette démarche ? *

46. Qu'attendez-vous d'un réseau comme Oncolor pour la gestion de ce risque dans votre pratique quotidienne ? *

(plusieurs réponses possibles)

Plusieurs réponses possibles.

- Des formations initiales et continues spécifiques sur le risque cytotoxique pour les soignants
 Des procédures concernant le risque cytotoxique harmonisées entre les différents établissements de la région Lorraine
 Des plaquettes d'information récapitulant les risques, sources d'exposition et protections à prendre par rapport à l'exposition aux cytotoxiques en fonction des postes, dans les services de soins
 Des plaquettes d'information à distribuer aux patients et à leur famille en cas de questionnement sur le risque cytotoxique (manipulation comprimés, gestion des excréta au domicile...)
 Rien de particulier
 Autre : _____

41. Sous quelle(s) forme(s) les informations sont-elles transmises ? *

(plusieurs réponses possibles)

Plusieurs réponses possibles.

- Entretien oral
 Plaquette/Brochure d'information
 Affichage de poster dans la salle d'attente
 Autre : _____

42. Avez-vous déjà eu des questions relatives au risque cytotoxique (manipulation des comprimés, gestion des excréta à domicile...) de la part de vos patients ou de leur entourage ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non *Passez à la question 46.*
 Ne sait pas *Passez à la question 46.*

43. De quels types ? *

44. Vous êtes-vous sentis à l'aise pour y répondre ? *

Une seule réponse possible.

- Oui *Passez à la question 46.*
 Non

45. Pour quelle(s) raison(s) ? *

Annexe 4 : Questionnaire sur la prise en charge du risque cytotoxique dans les services de soins des établissements de santé effectuant des CHIP.

Prise en charge du risque cytotoxique dans les services de soins des établissements de santé effectuant des chimiothérapies hyperthermiques intra-péritonéales

Madame, Monsieur,

L'objectif de ce questionnaire est de faire un état des lieux, au sein des établissements hospitaliers de la région Lorraine, des connaissances et des pratiques concernant le risque cytotoxique des soignants effectuant des chimiothérapies hyperthermiques intra-péritonéales. Le but étant, à terme, de répondre aux besoins et aux attentes des professionnels de santé pour ensuite proposer des outils, des recommandations et engager la réflexion sur les actions à mettre en œuvre concernant la gestion de ce risque à l'hôpital.

Toutes les réponses collectées seront rendues anonymes avant d'être utilisées. Je vous remercie par avance pour le temps que vous consacrerez à remplir ce questionnaire (temps estimé : 10 minutes).

Contact référent : Morgane GIOVANELLI, interne en Pharmacie Hospitalière, 7^e semestre, Institut de Cancérologie de Lorraine, m.giovanelli@nancy.unicancer.fr

*Obligatoire

A) Informations générales

1. Dans quel établissement travaillez-vous ? *
(nom, type d'établissement, localisation...)

2. Quelles sont vos coordonnées pour vous joindre en cas de questions complémentaires ?
(nom, mail, téléphone par exemple)

3. Quel type de chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale (CHIP) réalise votre établissement ? *

Une seule réponse possible.

- A ventre ouvert
- A ventre fermé

8. Un kit de casse est-il disponible dans la salle de bloc en cas de fuite ou de déversement accidentel (projection, éclaboussure...) d'une chimiothérapie anticancéreuse ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non
- Ne sait pas

9. Quelles protections sont prises par le personnel soignant lors de la manipulation des excréments des patients sous CHIP (urines, selles, vomissements, sueurs...) et du nettoyage du matériel de recueil des excréments (bassins à urines, toilettes...) ? *

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

- Tunique/pantalon ou Pyjama
- Gants en latex
- Gants en nitrile
- Gants en vinyle
- Masque
- Surblouse avec manches longues et poignets serrés
- Lunettes
- Charlotte/coiffe
- Aucune
- Autre : _____

10. Afin de limiter l'exposition aux fumées et aérosols de cytotoxiques, utilisez-vous un aspirateur à cytotoxiques ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

11. Quelles précautions supplémentaires sont mises en place autour du patient pour limiter la diffusion et l'exposition aux cytotoxiques dans la salle de bloc ? *

C) Gestion des déchets cytotoxiques

B) Pratique quotidienne : Manipulation des chimiothérapies et des excréments

4. Lors de la réalisation de CHIPs : *

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

- Le personnel exposé est toujours le même (poste dédié)
- Le personnel exposé tourne pour limiter les expositions
- L'effectif est réduit au minimum dans la salle de bloc
- L'accès à la salle de bloc est restreint
- L'accès à la salle de bloc n'est pas restreint

5. Existe-t-il un refus de certains professionnels de participer à des CHIPs par crainte de l'exposition aux cytotoxiques ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

6. Quelle ventilation de l'air est mise en œuvre dans le bloc opératoire ? *

7. Quelles protections sont prises par le personnel du bloc (infirmières, chirurgiens, anesthésistes...) lors du réchauffement/administration de la chimiothérapie anticancéreuse ? *

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

- Tunique/pantalon ou Pyjama
- Gants en latex
- Gants en nitrile
- Gants en vinyle
- Gants en néoprène
- Paire de gants unique
- Paire de gants double
- Masque
- Surblouse avec manches longues et poignets serrés
- Manchettes
- Protection oculaire
- Charlotte/coiffe
- Sabots
- Surchaussures
- Aucune
- Autre : _____

12. Indiquez la filière d'élimination des déchets suivants dans votre service : *

Une seule réponse possible par ligne.

	Déchets assimilables aux ordures ménagères (DAOM)	Filière DASRI avec incinération	Filière spéciale cytotoxique à 1200°C (DTQD : déchet toxique en quantité dispersée)	Inconnu
Emballages et équipement de protection individuels non souillés d'anticancéreux	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Déchets souillés de médicaments anticancéreux (poches vides, tubulures...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Liquide de CHIP	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

D) Formation et information du personnel sur le risque cytotoxique

13. Existe-t-il une formation initiale sur le risque cytotoxique, les sources d'exposition et les précautions à prendre pour tout soignant amené à participer à une CHIP ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non *Passez à la question 16.*

14. Par qui est-elle dispensée ? *

Une seule réponse possible.

- Pharmacien
- Référent cytotoxique
- Cadre de santé
- Médecin du travail
- Autre : _____

15. Sous quelle forme est-elle dispensée ? *

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

- Prise de connaissances des procédures propres au service
- Brochure et/ou plaquette d'information
- Formation ONCOLOR
- Autre formation spécifique en présentiel
- Encadrement par un personnel déjà en poste
- Autre : _____

16. Existe-t-il une formation/évaluation continue des connaissances des soignants participant à une CHIP sur le risque cytotoxique ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non *Passez à la question 19.*

17. Par qui est-elle réalisée ? *

Une seule réponse possible.

- Pharmacien
 Référent cytotoxique
 Cadre de santé
 Médecin du travail
 Autre : _____

18. Sous quelle forme est-elle réalisée ? *

19. Parmi les suivantes, quelles procédures sont mises en place dans votre service concernant le risque cytotoxique ? *

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

- Procédure en cas de fuite/déversement accidentel d'une chimiothérapie sur une surface
 Procédure de nettoyage des surfaces où sont entreposées des anticancéreux
 Procédures de nettoyage des instruments entrés en contact avec des anticancéreux
 Procédure de branchement/administration des chimiothérapies
 Procédure de gestion des déchets cytotoxiques
 Procédure en cas de contact/projection/piqûre avec un cytotoxique
 Procédure concernant la manipulation des excréta (urines, selles, vomissement...) et le nettoyage du matériel de recueil des excréta (urinoirs, bassins...) par les soignants
 Procédure concernant la toilette des patients ayant bénéficié d'une CHIP
 Procédure concernant la manipulation de la literie des patients ayant bénéficié d'une CHIP
 Autre : _____

E) Suivi du personnel soignant exposé

26. Avez-vous été tenu au courant des résultats ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

27. Les résultats sont-ils revenus positifs ou négatifs ? *

Une seule réponse possible.

- Positifs
 Négatifs
 Inconnu

28. Des dosages de contamination des surfaces de travail par les cytotoxiques ont-ils déjà été effectués dans votre service ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non *Passez à la question 32.*
 Ne sait pas *Passez à la question 32.*

29. Avez-vous participé à la mise en place de cette démarche ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

30. Avez-vous été tenu au courant des résultats ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

31. Les résultats sont-ils revenus positifs ou négatifs ? *

Une seule réponse possible.

- Positifs
 Négatifs
 Inconnu

32. Des échantillonnages de l'air ont-ils déjà été effectués dans les salles de bloc de votre service pour détecter une contamination environnementale par les cytotoxiques ?

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non
 Ne sait pas

20. A quelle fréquence ont lieu les visites médicales des personnels exposés aux cytotoxiques dans le cadre de CHIPs ? *

Plusieurs réponses possibles.

- 1 fois par an
 Tous les 2 ans
 En cas de survenue d'incident d'exposition aux cytotoxiques
 A la demande du personnel
 Autre : _____

21. Le personnel participant à des CHIPs est-il identifié comme tel par la médecine du travail ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non
 Ne sait pas

22. Quelle est la prise de position de votre établissement concernant l'exposition des femmes enceintes ou allaitantes aux CHIPs ? *

Une seule réponse possible.

- Eviction systématique d'un poste exposé et reclassement momentané vers un autre poste
 Maintien du personnel au même poste car sous-effectif et/ou impossibilité de reclassement momentané
 Pas de prise de position particulière, selon la volonté de la personne
 Autre : _____

23. Quelle est la prise de position de votre établissement concernant l'exposition des femmes avec un projet de grossesse aux CHIPs ? *

Une seule réponse possible.

- Eviction systématique d'un poste exposé et reclassement momentané vers un autre poste
 Maintien du personnel au même poste car sous-effectif et/ou impossibilité de reclassement momentané
 Pas de prise de position particulière, selon la volonté de la personne
 Autre : _____

24. Des dosages biologiques de cytotoxiques dans les urines ont-ils déjà été effectués parmi le personnel soignant de votre service ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non *Passez à la question 28.*
 Ne sait pas *Passez à la question 28.*

25. Avez-vous été impliqué dans cette démarche ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

33. Y-a-t-il déjà eu des accidents d'exposition aux cytotoxiques (type éclaboussures, débordements ...) au cours de CHIPs réalisées dans votre service ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non *Passez à la question 36.*

34. De quel(s) type(s) ? *

35. La médecine du travail a-t-elle été prévenue ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non
 Ne sait pas

F) Divers

36. Qu'attendez-vous d'Oncolor pour la gestion de ce risque dans votre pratique quotidienne ? *

(plusieurs réponses possibles)
Plusieurs réponses possibles.

- Des formations initiales et continues spécifiques sur le risque cytotoxique pour les soignants
 Des procédures concernant le risque cytotoxique harmonisées entre les différents établissements de la région Lorraine
 Des plaquettes d'information récapitulant les risques, sources d'exposition et protections à prendre par rapport à l'exposition aux cytotoxiques en fonction des postes, dans les services de soins
 Des moyens supplémentaires pour renforcer la protection vis-à-vis du risque cytotoxique
 Rien de particulier
 Autre : _____

Annexe 5 : Questionnaire sur la prise en charge du risque cytotoxique à l'hôpital : point de vue de la médecine du travail.

Prise en charge du risque cytotoxique à l'hôpital : point de vue de la médecine du travail

Madame, Monsieur,

L'objectif de ce questionnaire est de faire un état des lieux, au sein des établissements hospitaliers de la région Lorraine, de la prise en charge du risque cytotoxique par les services de médecine du travail. Le but étant, à terme, de répondre aux besoins et aux attentes des professionnels de santé et d'aboutir à des recommandations régionales concernant la gestion et la maîtrise du risque cytotoxique à l'hôpital.

Toutes les réponses collectées seront rendues anonymes avant d'être utilisées. Je vous remercie par avance pour le temps que vous consacrerez à remplir ce questionnaire (temps estimé : environ 5 minutes).

Contact référent : Morgane GIOVANELLI, interne en Pharmacie Hospitalière, 7^e semestre, Institut de Cancérologie de Lorraine, m.giovanelli@nancy.unicancer.fr

*Obligatoire

A) Informations générales

1. Dans quel établissement hospitalier travaillez-vous ? *

(nom, type d'établissement, localisation...)

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

2. Quelles sont vos coordonnées pour vous joindre en cas de questions complémentaires ? (nom, mail, téléphone par exemple)

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

3. Etes-vous un médecin du travail ? *

Une seule réponse possible.

- Propre à l'établissement
 Appartenant à un service de médecine du travail indépendant et intervenant à l'hôpital

B) Embauche d'un nouveau personnel

10. De quelle manière l'estimez-vous ? *

Une seule réponse possible.

- Calcul du nombre moyen de préparations ou d'administrations par personne pendant une période définie, et temps de travail consacré à cette tâche
 Tenue d'un relevé journalier et nominatif des activités de préparation ou d'administration par professionnel de santé
 Autre :

11. A quelle fréquence ont lieu les visites médicales des personnels exposés aux cytotoxiques ? *

(plusieurs réponses possibles)

Plusieurs réponses possibles.

- 1 fois par an
 Tous les 2 ans
 En cas de survenue d'incident d'exposition aux cytotoxiques
 A la demande du personnel
 Autre :

12. Quelle(s) surveillance(s) spécifique(s) des personnels exposés aux cytotoxiques (pharmaciens, préparateurs, médecins, infirmières, aide-soignants...) effectuez-vous lors de la visite ? *

(plusieurs réponses possibles)

Plusieurs réponses possibles.

- Examen clinique
 Numération Formule Sanguine
 Bilan rénal
 Bilan hépatique
 Bilan ionique
 Radio pulmonaire
 Aucune
 Autre :

13. Dans le cadre de la réalisation de chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP), la mention de cette activité est-elle faite dans le dossier médical du professionnel de santé ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non *Passez à la question 16.*
 Pas de réalisation de CHIP dans l'établissement *Passez à la question 16.*

14. Une surveillance complémentaire est-elle faite par rapport aux autres professionnels exposés ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non *Passez à la question 16.*

4. Avez-vous une liste préétablie des personnels susceptibles d'être au contact des cytotoxiques dans votre établissement ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

5. A l'embauche d'un nouveau personnel amené à être en contact avec des anticancéreux, délivrez-vous systématiquement un avis d'aptitude autorisant la prise de fonction ? *

Une seule réponse possible.

- Oui *Passez à la question 6.*
 Non *Passez à la question 7.*

6. Le risque cytotoxique (absence de contre indication à l'exposition...) est-il pris en compte dans votre avis ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

7. A l'embauche d'un nouveau personnel amené à être en contact avec des anticancéreux, l'informez-vous sur les risques pour la santé liés à l'exposition à de telles substances ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non *Passez à la question 9.*

8. De quelle façon ? *

(plusieurs réponses possibles)

Plusieurs réponses possibles.

- Plaquelette/Brochure d'information sur les risques liés aux cytotoxiques publiée par l'INRS
 Plaquelette/Brochure d'information sur les risques liés aux cytotoxiques propre à votre établissement
 Entretien oral avec le personnel de santé
 Autre :

C) Suivi du personnel exposé

9. Pour suivre l'exposition du personnel aux cytotoxiques, utilisez-vous l'indice de contact cytotoxique (ICC) ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non *Passez à la question 11.*
 Je ne connais pas *Passez à la question 11.*

15. Laquelle ? *

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

16. Des dosages biologiques de cytotoxiques dans les urines de professionnels de santé ont-ils déjà été effectués dans votre établissement ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non *Passez à la question 20.*
 Ne sait pas *Passez à la question 20.*

17. Avez-vous participé à la mise en place de cette démarche ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

18. Avez-vous été tenu au courant des résultats ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

19. Les résultats sont-ils revenus positifs ou négatifs ? *

Une seule réponse possible.

- Positifs
 Négatifs
 Inconnu

20. Des dosages de contamination des surfaces de travail par les cytotoxiques ont-ils déjà été effectués dans votre établissement ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non *Passez à la question 24.*
 Ne sait pas *Passez à la question 24.*

21. Avez-vous participé à la mise en place de cette démarche ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

22. Avez-vous été tenu au courant des résultats ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

23. Les résultats sont-ils revenus positifs ou négatifs ? *

Une seule réponse possible.

- Positifs
 Négatifs
 Inconnu

24. Des échantillonnages de l'air ont-ils déjà été effectués dans votre établissement pour détecter une contamination environnementale par les cytotoxiques ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non
 Ne sait pas

25. Pensez-vous que de tels contrôles (urinaires, surfaciques) devraient être systématisés ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

26. Pensez-vous être tenu au courant de tous les accidents d'exposition aux cytotoxiques survenant dans votre établissement ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

27. Quel est, en moyenne, le nombre d'accidents d'exposition déclarés par un tout personnel confondu ? *

28. Lors du départ de votre établissement d'un personnel exposé aux chimiothérapies, délivrez-vous une attestation d'exposition ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non *Passez à la question 30.*
 Jamais eu le cas *Passez à la question 30.*

29. Quel est son contenu ? *

D) Risque cytotoxique et Grossesse

30. A l'embauche, informez-vous le personnel féminin sur les risques liés à l'exposition aux anticancéreux en cas de grossesse ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

31. Concernant les femmes enceintes ou allaitantes, quelle est la prise de position au sein de votre établissement concernant ces personnes ? *

Une seule réponse possible.

- Eviction systématique d'un poste exposé et reclassement momentané vers un autre poste
 Maintien du personnel au même poste car sous-effectif et/ou impossibilité de reclassement momentané
 Pas de prise de position particulière, selon la volonté de la personne
 Autre : _____

32. Concernant les femmes avec un projet de grossesse, quelle est la prise de position au sein de votre établissement concernant ces personnes ? *

Une seule réponse possible.

- Eviction systématique d'un poste exposé et reclassement momentané vers un autre poste
 Maintien du personnel au même poste car sous-effectif et/ou impossibilité de reclassement momentané
 Pas de prise de position particulière, selon la volonté de la personne
 Autre : _____

33. Participez-vous à la décision de cessation d'affectation à un poste exposé aux chimiothérapies dans le cadre d'une déclaration de grossesse ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

34. Dans votre hôpital, existe-t-il une réflexion sur les hommes souhaitant un enfant et travaillant au contact des cytotoxiques ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

E) Divers

35. Participez-vous à la maîtrise/suivi/gestion du risque cytotoxique au sein de votre établissement en lien avec les autres professionnels de santé (pharmacien, direction des soins infirmiers, CHSCT, ...) ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non *Passez à la question 37.*

36. De quelle façon ? *

(plusieurs réponses possibles)

Plusieurs réponses possibles.

- Réalisation de procédure
 Relecture/Validation de procédure
 Analyse des incidents d'exposition aux cytotoxiques
 Réunion d'information pour les professionnels de santé
 Participation au CHSCT
 Formation de groupe de travail
 Autre : _____

37. Qu'attendez-vous d'un réseau comme Oncolor pour la gestion de ce risque dans votre pratique quotidienne ? *

(plusieurs réponses possibles)

Plusieurs réponses possibles.

- Elaboration de recommandations régionales concernant le suivi du personnel exposé
 Plaquette d'information sur les risques pour la santé liés à l'exposition aux cytotoxiques
 Plaquette d'information sur les sources d'exposition aux cytotoxiques à diffuser au personnel selon leur poste
 Plaquette d'information sur les précautions de base à mettre en œuvre pour limiter les risques d'exposition à diffuser au personnel selon leur poste
 Rien de particulier
 Autre : _____

Annexe 6 : Courrier d'information accompagnant l'envoi des questionnaires en ligne.

A l'attention de Mesdames et Messieurs les Directeurs des établissements de santé

Copie :

- **Chefs des services Pharmacie**
- **Référents 3C (responsables, qualitatifs, secrétaires)**

Mesdames, Messieurs,

Dans le cadre de l'arrêté du 6 avril 2011* et de la directive européenne 2004/37/CE**, le Réseau Régional de Cancérologie de Lorraine réalise une enquête régionale sur la prise en charge du risque cytotoxique dans les établissements de santé lorrains. Cette enquête, qui se fera en ligne du 1^{er} au 20 avril, fait l'objet d'une thèse de fin d'internat. Elle fait également suite à un 1^{er} travail du Groupe Qualité-Pharmacien réalisé en 2013 auprès des pharmaciens responsables des UCPC.

L'objectif de cette étude est de réaliser un état des lieux des pratiques et des connaissances des professionnels de santé sur les risques liés à l'exposition aux chimiothérapies anticancéreuses. Ceci permettra d'évaluer les besoins et les attentes des professionnels pour ensuite proposer des outils, des recommandations et engager une réflexion sur les actions communes à mettre en œuvre. Les professionnels concernés par cette enquête sont les suivants :

- cadres de santé des services administrant des chimiothérapies ou réalisant des CHIP,
- pharmaciens responsables d'une unité centralisée de préparation des chimiothérapies,
- médecins des services de santé du travail.

Vous trouverez ci-dessous les liens des différents questionnaires (disponibles du 1^{er} au 20 avril), ainsi que le temps estimé pour y répondre. Nous vous serions reconnaissants de bien vouloir les diffuser auprès de chaque catégorie professionnelle concernée :

- Cadres de santé des services de soins administrant des chimiothérapies (10-15')

https://docs.google.com/forms/d/1D_T5nVNVjiELqAXMqjQwTVg1ptxvBQJPEHsUS2r725M/viewform

- ou réalisant des CHIP (5-10') :

<https://docs.google.com/forms/d/1ahIjM0fdl6fB8QPGtdoYQkoJOnzmoMq4wRXiczmZO1Y/viewform>

- Pharmaciens responsables d'une unité centralisée de préparation des chimiothérapies (30-35') :

<https://docs.google.com/forms/d/16FiCrIlgUTGWvW0qZlrWPM5pVjKeSrgeRf8ufWCcPuvE/viewform>

- Médecins du travail (5-10') :

<https://docs.google.com/forms/d/1HaGIWQ2nAZC6FmrYhc0nAHZI3QxgzjUXXjfO7dc9KTU/viewform>

Nous restons à votre disposition pour tout complément d'information et vous remercions par avance de votre collaboration.

Recevez, Mesdames, Messieurs, nos salutations les meilleures.

** Management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé*

*** Protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail*

Dr Isabelle KLEIN

Médecin coordonnateur

Dr Nathalie FABIE

Pharmacien

Carole KAUPP

Assistante

Réseau ONCOLOR

6 avenue de Bourgogne

54500 Vandoeuvre

tél : 03 83 59 85 19

fax : 03 83 59 85 16

www.oncolor.org

Annexe 7 : Courrier de relance des questionnaires en ligne.

A l'attention de Mesdames et Messieurs les Directeurs des établissements de santé

Copie :

- **Chefs des services Pharmacie**
- **Référents 3C (responsables, qualitatifs, secrétaires)**

Mesdames, Messieurs,

Nous vous avons fait parvenir par mail en date du 1^{er} avril dernier, les informations concernant la réalisation d'une enquête régionale sur la prise en charge du risque cytotoxique dans les établissements de santé lorrains. Cette enquête était à destination des :

- cadres de santé des services administrant des chimiothérapies ou réalisant des CHIP,
- pharmaciens responsables d'une unité centralisée de préparation des chimiothérapies,
- médecins des services de santé du travail.

Nous tenons à remercier les établissements et leurs professionnels de santé qui ont déjà répondu.

Pour les services qui n'auraient pas encore complété l'enquête, un délai supplémentaire est prévu jusqu'au 18 mai. Vous trouverez donc ci-dessous les liens d'accès aux différents questionnaires.

Recevez, Mesdames, Messieurs, nos salutations les meilleures.

Dr Isabelle KLEIN

Médecin coordonnateur, ONCOLOR

Dr Nathalie FABIE

Pharmacien, ONCOLOR

tél : 03 83 59 85 19

Mesdames, Messieurs,

Dans le cadre de l'arrêté du 6 avril 2011* et de la directive européenne 2004/37/CE**, le Réseau Régional de Cancérologie de Lorraine réalise une enquête régionale sur la prise en charge du risque cytotoxique dans les établissements de santé lorrains. Cette enquête, qui se fera en ligne du 1^{er} au 20 avril, fait l'objet d'une thèse de fin d'internat. Elle fait également suite à un 1^{er} travail du Groupe Qualité-Pharmacien réalisé en 2013 auprès des pharmaciens responsables des UCPC.

L'objectif de cette étude est de réaliser un état des lieux des pratiques et des connaissances des professionnels de santé sur les risques liés à l'exposition aux chimiothérapies anticancéreuses. Ceci permettra d'évaluer les besoins et les attentes des professionnels pour ensuite proposer des outils, des recommandations et engager une réflexion sur les actions communes à mettre en œuvre. Les professionnels concernés par cette enquête sont les suivants :

- cadres de santé des services administrant des chimiothérapies ou réalisant des CHIP,
- pharmaciens responsables d'une unité centralisée de préparation des chimiothérapies,
- médecins des services de santé du travail.

Vous trouverez ci-dessous les liens des différents questionnaires (disponibles du 1^{er} au 20 avril), ainsi que le temps estimé pour y répondre. Nous vous serions reconnaissants de bien vouloir les diffuser auprès de chaque catégorie professionnelle concernée :

- Cadres de santé des services de soins administrant des chimiothérapies (10-15')

https://docs.google.com/forms/d/1D_T5nVNVjiELqAXMqjQwTVg1ptxvBQJPEHsUS2r725M/viewform

- ou réalisant des CHIP (5-10') :

<https://docs.google.com/forms/d/1ahlJm0fdl6fB8QPGtdoYQkoJOnzmoMq4wRXiczmZO1Y/viewform>

- Pharmaciens responsables d'une unité centralisée de préparation des chimiothérapies (30-35') :

<https://docs.google.com/forms/d/16FiCrIqUTGWvW0qZlrWPM5pVjKeSrgRf8ufWCcPuvE/viewform>

- Médecins du travail (5-10') :

<https://docs.google.com/forms/d/1HaGIWQ2nAZC6FmrYhc0nAHZI3QxgzjUXXjfO7dc9KTU/viewform>

Nous restons à votre disposition pour tout complément d'information et vous remercions par avance de votre collaboration.

Recevez, Mesdames, Messieurs, nos salutations les meilleures.

** Management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse dans les établissements de santé*

*** Protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail*

Dr Isabelle KLEIN

Médecin coordonnateur

Dr Nathalie FABIE

Pharmacien

Carole KAUPP

Assistante

Réseau ONCOLOR

6 avenue de Bourgogne

54500 Vandoeuvre

tél : 03 83 59 85 19

fax : 03 83 59 85 16

www.oncolor.org

Annexe 8 : Courrier destiné aux pharmaciens des UCPC pour obtenir le nombre de services concernés par les chimiothérapies et le nombre de médecins du travail intervenant dans l'établissement.

Objet : Enquête : prise en charge du risque cytotoxique dans les établissements de santé

Bonjour,

Dans le cadre de l'enquête régionale sur la prise en charge du risque cytotoxique dans les établissements de santé lorrains, nous tenions à vous remercier vivement pour votre participation.

Afin que l'étudiante en thèse puisse poursuivre son analyse statistique, pourriez-vous compléter le tableau ci-dessous d'ici fin août.

Nombre de services concernés par les chimiothérapies	Nombre de médecin du travail intervenant dans l'établissement

La thèse sera soutenue le 1^{er} octobre et un retour sur cette étude sera fait lors du prochain Gr Qualité.

Bien cordialement.

Carole KAUPP
Assistante
Réseau ONCOLOR
6 avenue de Bourgogne
54500 Vandoeuvre
tél : 03 83 59 85 19
fax : 03 83 59 85 16
www.oncolor.org

Annexe 9 : Ebauche de questionnaire sur la prise en charge du risque lié aux chimiothérapies anticancéreuses en officine de ville.

Prise en charge du risque cytotoxique lié aux thérapeutiques anticancéreuses en officine de ville

Madame, Monsieur

Actuellement en dernière année d'internat en Pharmacie Hospitalière, je réalise ma thèse d'exercice de docteur en pharmacie sur la gestion du risque cytotoxique au niveau de l'ensemble du circuit du médicament aussi bien à l'hôpital qu'en ville. Pour effectuer ce travail, réalisé en collaboration avec le réseau régional en cancérologie ONCOLOR, nous sollicitons votre aide, afin de répondre à un petit questionnaire. Cette enquête s'adresse à l'ensemble des pharmaciens d'officine diplômés exerçant en région Lorraine, ainsi qu'aux étudiants de sixième année actuellement en stage.

L'objectif est d'évaluer les connaissances et les pratiques des équipes officielles concernant ce risque, afin de répondre à leurs besoins, tant au niveau de l'information que de la formation. En effet, la mise à disposition de plus en plus nombreuses de chimiothérapies orales implique d'assurer la sécurité à la fois des professionnels de santé, mais également des patients et de leur entourage.

Toutes les réponses collectées seront rendues anonymes avant d'être utilisées. Aussi je vous prie de répondre aussi sincèrement que possible afin de collecter des informations au plus près de la réalité. Je vous remercie par avance pour le temps que vous consacrez à remplir ce questionnaire.

Morgane GIOVANELLI, interne en Pharmacie Hospitalière, 7^e semestre, Institut de Cancérologie de Lorraine

A) Informations générales

1. Etes-vous ? :

- Pharmacien diplômé
- Etudiant en stage de 6^e année

2. Si vous êtes diplômés : quelle est l'année d'obtention de votre diplôme ? :

3. Dans quelle ville se situe la pharmacie où vous travaillez ?

4. Quelles sont vos coordonnées (nom, mail, téléphone) pour vous joindre en cas de questions complémentaires ? :

B) Pratique quotidienne

1. Parmi ces trois catégories de traitements anticancéreux, lesquels avez-vous déjà eu l'occasion de dispenser dans votre officine ? :

- Chimiothérapie anticancéreuse conventionnelle (Xeloda®, Alkeran®, Hydrea®...)
- Hormonothérapie anticancéreuse (Femara®, Casodex®, Arimidex®...)
- Thérapie ciblée (inhibiteur de tyrosine kinase : Sutent®, Sprycel®, Glivec®...)

Si oui, quelles précautions prenez-vous lors de la manipulation des préparations anticancéreuses (réception, contrôle, stockage, dispensation, récupération et renvoi des chimiothérapies partiellement ou non administrées...) ? (Plusieurs réponses possibles).

- Port de gants
- Port d'une blouse
- Port d'un masque
- Stockage et transport dans un contenant rigide réservé à cet effet
- Emballage étanche en cas de renvoi de préparations partiellement ou non administrées
- Aucune précaution particulière

Si oui, avez-vous une marche à suivre en cas de fuite ou de déversement accidentelle d'une préparation de chimiothérapie dans votre officine ?

- Oui
- Non

Si oui, laquelle ?

C) Connaissances préalables sur le risque cytotoxique

1. Considérez-vous que les trois types de thérapeutiques anticancéreuses (hormonothérapie, thérapie ciblée et chimiothérapie classique) présentent les mêmes risques en termes d'exposition pour le professionnel et/ou le patient et son entourage ? :

- Oui
- Non

2. Avez-vous déjà bénéficié d'une formation spécifique concernant le risque lié à l'exposition aux anticancéreux et les précautions à prendre, durant votre cursus universitaire ou votre parcours professionnel ?

- Oui
- Non

3. Parmi les précautions particulières de manipulation à prendre avec les anticancéreux pour le patient et son entourage, lesquelles connaissez-vous ? (Plusieurs réponses possibles).

- Tenir les médicaments hors de portée des enfants et des animaux
- Conserver le médicament dans son emballage d'origine, ne pas le déconditionner
- Se laver les mains avant et après avoir manipulé les médicaments
- Faire porter des gants à toute personne autre que le patient, amenée à manipuler le médicament
- Ne pas faire manipuler par une femme enceinte ou allaitante
- Ne pas croquer, mâcher, écraser, ouvrir ou dissoudre les gélules et/ou comprimés
- Si contact entre le médicament et une surface, laver l'endroit à l'eau et au savon
- Ramener tout médicament inutilisé, endommagé ou périmé à l'officine (ne pas jeter à la poubelle ou dans les toilettes)

2. A combien estimez-vous le nombre de chimiothérapies orales délivrées mensuellement dans votre officine, tout type confondu ? :

- 0
- 1 à 5
- 6 à 10
- 11 à 15
- 16 à 20
- > 25
- Ne sait pas

3. Existe-t-il un espace dédié dans votre officine pour le stockage des médicaments anticancéreux ?

- Oui
- Non

4. Etes-vous amenés à préparer des piluliers pour des patients prenant un traitement anticancéreux oral ?

- Oui
- Non

Si oui, de quelle manière procédez-vous (plusieurs réponses possibles) :

- Réétiquetage des blisters et découpe selon le nombre de prise par jour
- Plaquette de médicament entière pour une durée déterminée
- Déconditionnement à partir du blister et/ou du flacon et mélange avec les autres médicaments
- Port de gants pour toute manipulation
- Aucune précaution particulière

5. Prenez-vous des précautions particulières (type port de gants) lors de la manipulation de ces médicaments ?

- Oui
- Non

6. Par quelle filière éliminez-vous les anticancéreux oraux retournés dans votre officine ?

- Cyclamed®
- Filière DASRI
- Autre filière :

7. Etes-vous déjà intervenus dans le cadre de chimiothérapie à domicile pour certains de vos patients ?

- Oui
- Non

4. Parmi les précautions particulières à prendre concernant l'exposition aux excreta (urines, fèces, vomissements...) des patients sous chimiothérapie anticancéreuse, lesquelles connaissez-vous ? (Plusieurs réponses possibles).

- Les précautions à prendre vis-à-vis des excreta doivent être suivies pendant tout traitement anticancéreux et durant les quatre jours après l'arrêt du traitement
- Uriner assis pour éviter les éclaboussures
- Fermer le couvercle des toilettes et tirer deux fois la chasse d'eau après utilisation
- Nettoyage quotidien des toilettes avec un détergent classique. Usage de l'eau de Javel déconseillé
- Porter un préservatif pendant les relations sexuelles
- Toute surface en contact avec des excreta doit être nettoyée, de préférence avec un linge jetable
- Les vêtements et la literie du patient peuvent être nettoyés avec le linge habituel régulier
- Laver séparément et deux fois de suite tout vêtement ou literie souillé par des excreta
- En attendant le lavage, déposer le linge souillé dans un sac à part.
- Porter des gants pour la manipulation de linge souillé
- Les femmes enceintes ou allaitantes doivent éviter tout contact avec les excreta
- Se laver les mains après tout contact avec des déchets biologiques.

D) Conseils aux patients

1. Avez-vous déjà eu des questions relatives aux risques liés à la manipulation des anticancéreux ou à la gestion des excreta de la part de vos patients ?

- Oui
- Non

2. Vous sentez-vous à l'aise pour dispenser des conseils aux patients à ce sujet ?

- Oui
- Non

Si non, pourquoi ? (Plusieurs réponses possibles).

- Manque de connaissance
- Peur d'effrayer les patients
- Autre :

3. Pensez-vous à donner les précautions à prendre avec ces médicaments (manipulation, gestion des excreta, médicaments inutilisés ou périmés) aux patients lors de chaque première délivrance d'anticancéreux ?

- Oui
- Non

Si non, pourquoi ? (Plusieurs réponses possibles):

- Manque de connaissance
- Manque de temps
- Nombreuses autres informations à donner au patient
- Autre :

E) Divers :

1. Qu'attendez-vous d'un réseau comme ONCOLOR, concernant la gestion du risque cytotoxique dans votre exercice au quotidien ? :

- Des plaquettes d'information à destination des pharmaciens et des préparateurs récapitulant les principaux conseils à donner au patient
- Des plaquettes d'information à destination des patients sur les principales recommandations à suivre concernant le risque d'exposition durant leur traitement
- Des recommandations au niveau régional sur la conduite à tenir vis-à-vis de ce risque
- Des formations en ligne
- Rien de particulier
- Autre :

2. Avez-vous des remarques ou des suggestions particulières qui pourraient venir compléter notre travail ?

- Oui
- Non

Si oui, lesquelles ?

.....

3. Souhaitez-vous être tenus au courant des résultats de cette étude?

- Oui
- Non

Annexe 10 : Ebauche de questionnaire sur la prise en charge du risque cytotoxique au cours des chimiothérapies à domicile.

Prise en charge du risque cytotoxique et protection du personnel La chimiothérapie à domicile

Madame, Monsieur

Actuellement en dernière année d'internat en Pharmacie Hospitalière, je réalise ma thèse d'exercice de docteur en pharmacie sur la gestion du risque lié aux cytotoxiques et sur la protection du personnel vis-à-vis de ce dernier. Cette étude concerne l'ensemble du circuit du médicament, aussi bien à l'hôpital qu'en ville. Pour effectuer ce travail, réalisé en collaboration avec le réseau régional en cancérologie ONCOLOR, nous sollicitons votre aide, afin de répondre à un petit questionnaire. Cette enquête s'adresse au personnel infirmier libéral ou appartenant à une structure d'hospitalisation à domicile et impliqué dans l'administration de chimiothérapies à domicile.

L'objectif est de faire un état des lieux des connaissances et des pratiques des personnels soignants concernant le risque cytotoxique, pour ensuite pouvoir répondre à leurs attentes et à leurs besoins. En effet, le développement croissant des chimiothérapies à domicile implique d'assurer la sécurité à la fois des professionnels de santé, mais également des patients et de leur entourage.

Toutes les réponses collectées seront rendues anonymes avant d'être utilisées. Aussi je vous prie de répondre aussi sincèrement que possible afin de collecter des informations au plus près de la réalité. Je vous remercie par avance pour le temps que vous consacrez à remplir ce questionnaire.

Morgane GIOVANELLI, interne en Pharmacie Hospitalière, 7^e semestre, Institut de Cancérologie de Lorraine

A) Informations générales

1. Etes-vous ? :
 - Infirmier(ère) libéral(e)
 - Infirmier(ère) appartenant à une structure d'hospitalisation à domicile (HAD)
2. Quelles sont vos coordonnées (nom, mail, téléphone) pour vous joindre en cas de questions complémentaires ? :

B) Chimiothérapie orale à domicile

1. Etes-vous amenés à administrer des chimiothérapies orales à certains de vos patients ? (Si non, passez à la rubrique C)
 - Oui
 - Non
- Si oui, quelles précautions prenez-vous pour l'administration ? (Plusieurs réponses possibles)
- Lavage des mains avant et après administration du médicament
 - Port de gants
 - Port d'un masque
 - Port d'une surblouse avec manche longue et poignets serrés
 - Pas de précaution particulière

6. Dans votre pratique quotidienne, indiquez selon quelle filière sont éliminés :

	Déchets assimilables aux ordures ménagères (DAOM)	Filière DASRI avec incinération	Filière spéciale cytotoxique avec incinération à 1200 °C	Autre filière
Emballages et équipement de protection non souillés				
Déchets souillés de médicaments anticancéreux				

7. Quel est le devenir d'une chimiothérapie partiellement ou non administrée au domicile d'un patient ?
 - Elimination au domicile selon la filière DASRI
 - Retour à la pharmacie hospitalière par l'intermédiaire de la pharmacie d'officine, pour destruction
 - Retour à la pharmacie hospitalière par l'infirmier(ère), pour destruction
 - Retour à la pharmacie hospitalière par un prestataire, pour destruction
 - Autre :
8. Parmi les procédures suivantes, lesquelles maîtrisez-vous en cas de survenue d'un incident ?
 - Fuite ou déversement accidentel d'une préparation anticancéreuse
 - Soins en cas de contact d'un anticancéreux avec une peau saine
 - Soins en cas de projection de cytotoxique dans l'œil
 - Soins en cas de piqûre avec du matériel souillé par un cytotoxique
 - Aucune
9. Disposez-vous systématiquement du matériel nécessaire pour pallier la survenue de ces incidents (kit de casse, kit de décontamination ...) ?
 - Oui
 - Non

Si non, que faites vous en cas d'incidents de ce type ?

10. Etes-vous amenés à être en contact avec les excréta (selles, urines, vomissements, linge souillé...) de patients traités par anticancéreux ?
 - Oui
 - Non

Si oui, quelles précautions particulières prenez-vous à leur contact et/ou pour leur élimination ? (Plusieurs réponses possibles) :

- Port de gants
- Port d'un masque
- Port d'une surblouse avec manche longue et poignets serrés
- Port de lunettes
- Autre :

Autre :

2. Vous est-il déjà arrivé d'avoir à ouvrir une gélule/écraser un comprimé de chimiothérapie ?
 - Oui
 - Non

C) Chimiothérapie injectable à domicile

1. Réalisez-vous l'administration de chimiothérapies injectables à domicile ? (Si non, fin du questionnaire)
 - Oui
 - Non
2. Quelle a été votre formation pour l'administration des anticancéreux injectables ?
 - Formation initiale
 - Formation spécifique (Institut de Cancérologie de Lorraine, ...)
 - Pas de formation spécifique
 - Autre :
3. Au cours de cette formation, avez-vous abordés les risques liés aux cytotoxiques, les principales sources d'exposition et les moyens de s'en prémunir ?
 - Oui
 - Non
4. Les préparations que vous administrez (cassettes, diffuseurs, poches...) sont-elles munies d'une tubulure préalablement purgée avec du solvant afin de limiter les risques d'exposition lors de la pose de la perfusion ?
 - Oui
 - Non
 - Ne sait pas
5. Quelles précautions particulières mettez-vous en place pour le branchement, l'administration et la dépose d'une chimiothérapie anticancéreuse? (Plusieurs réponses possibles)
 - Port de gants
 - Port d'un masque
 - Port d'une surblouse avec manche longue et poignets serrés
 - Port de lunettes
 - Autre :

11. Avez-vous déjà eu des questions relatives au risque cytotoxique (gestion des excréta, manipulation des comprimés d'anticancéreux...) de la part de vos patients, pour eux et leur entourage ?
 - Oui
 - Non

Si oui, vous êtes-vous sentis suffisamment à l'aise pour y répondre ?

- Oui
- Non

D) Divers :

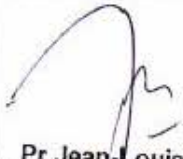




1. Qu'attendez-vous d'un réseau comme Oncolor, concernant la gestion du risque cytotoxique dans votre exercice au quotidien ? :
 - Des plaquettes d'information à destination des soignants sur les principaux risques liés aux cytotoxiques, les sources d'exposition et les moyens de s'en prémunir
 - Des plaquettes d'information à destination des patients sur les principales recommandations à suivre concernant le risque d'exposition durant leur traitement (gestion des excréta, anticancéreux oraux...)
 - Des recommandations régionales sur la gestion du risque cytotoxique
 - Des procédures régionales harmonisées sur la conduite à tenir en cas d'incident
 - Des formations en ligne
 - Rien de particulier
 - Autre :
2. Avez-vous des remarques ou des suggestions particulières qui pourraient venir compléter notre travail ?
 - Oui
 - Non

Si oui, lesquelles ?

3. Souhaitez-vous être tenus au courant des résultats de cette étude ?
 - Oui
 - Non

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 01 octobre 2015

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Morgane GIOVANELLI</p> <p><u>Sujet</u> : Prise en charge du risque professionnel lié à l'exposition aux agents anticancéreux : enquête régionale dans les établissements de santé de Lorraine.</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Pr Jean-Louis MERLIN, PU-PH Directeur : Dr Benoît HOMBOURGER, PH Juges : Pr Jean-Louis CAZIN, PU-PH Dr Véronique NOIREZ, PH Mme Sophie NDAW, Chargée d'études à l'INSTITUT DE CANCEROLOGIE DE LORRAINE Mme Zeina ASBATI, Qualificienne</p>	<p align="center">Vu,</p> <p>Nancy, le 3/8/15 Nancy, le 28/08/2015</p> <p align="center">Le Président du Jury Le Directeur de Thèse</p> <p align="center">Pr Jean-Louis MERLIN Dr Benoît HOMBOURGER</p> <p align="center">   </p> <p align="center"> Pr Jean-Louis MERLIN Benoît HOMBOURGER <i>Service de Biopathologie - Unité Biologie des Tumeurs</i> <i>Pharmacien</i> RPPS 10100347144 - ADELI 542100920 RPPS 10001196004/116088H 54519 Vandoeuvre-lès-Nancy cedex 54519 Vandoeuvre-lès-Nancy cedex T. 03.83.59.85.68 - F. 03.83.59.84.95 T. 03.83.59.83.58 - F. 03.83.59.84.95 </p>
<p align="center">Vu et approuvé.</p> <p align="center">Nancy, le 3.09.2015</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Francine PAULUS </p> <p align="center">  </p>	<p align="center">Vu,</p> <p align="center">Nancy, le</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine, Pour le Président et par délégation Le Vice-Président</p> <p align="center">  Martial DELIGNON </p> <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="center">N° d'enregistrement : 7097-</p>

N° d'identification :

TITRE

Prise en charge du risque professionnel lié à l'exposition aux agents anticancéreux : enquête régionale dans les établissements de santé de Lorraine

Thèse soutenue le 01 octobre 2015

Par Morgane GIOVANELLI

RESUME

Les premières preuves de toxicités dues aux anticancéreux chez les professionnels de santé ont été mises en évidence à partir des années 1970. Depuis, de nombreuses organisations professionnelles et gouvernementales ont développé des lignes directrices pour protéger les professionnels de santé de toute exposition aux anticancéreux. Cependant, quarante ans plus tard, les risques réels pour le personnel et l'environnement sont toujours mal connus, et les pratiques dans les institutions hospitalières, très variables.

L'objectif de notre étude était de faire un état des lieux des pratiques de prise en charge du risque professionnel lié à l'exposition aux agents anticancéreux, dans l'ensemble des établissements de santé de Lorraine, en collaboration avec le réseau ONCOLOR.

Nous avons décidé d'interroger les catégories professionnelles les plus à risque. Pour cela, un questionnaire a été rédigé, puis soumis en ligne aux pharmaciens responsables d'UCPC, aux cadres des services de soins administrant des chimiothérapies ou des CHIP et aux médecins du travail des établissements de santé de Lorraine.

La quasi-totalité des pharmaciens, la moitié des médecins du travail, le seul service effectuant des CHIP en Lorraine, et environ 38% des services de soins ont répondu. Certains points de la prise en charge du risque cytotoxique font l'unanimité, notamment au niveau des pharmacies hospitalières. Cependant, l'enquête a surtout permis de mettre en évidence une hétérogénéité des pratiques pour une même activité entre les différents établissements lorrains, mais aussi au sein d'une même institution en fonction des activités.

Plutôt que de proposer une longue liste d'améliorations, qui resteraient probablement sans suite, il nous a paru intéressant de proposer aux professionnels de santé impliqués dans le risque cytotoxique, une méthodologie, simple et rapide, permettant de développer et de rechercher par eux-mêmes les améliorations à apporter, en fonction de leurs atouts ou contraintes locales. Parallèlement, le réseau ONCOLOR continue de s'inscrire dans l'amélioration et l'harmonisation de la prise en charge du risque cytotoxique à l'échelle régionale, avec plusieurs projets en cours (procédures harmonisées, module de formation au risque cytotoxique pour les infirmières ou encore mise à jour du référentiel hygiène).

Comme pour tout aspect de la prise en charge du patient sous chimiothérapie, le renforcement du lien ville-hôpital, pour le risque cytotoxique, apparaît nécessaire. Ainsi, il pourrait être envisagé d'effectuer le même type d'étude, mais au niveau libéral.

MOTS CLES :

Anticancéreux, risque cytotoxique, exposition, enquête, pratique professionnelle.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Benoît HOMBOURGER	Pharmacie, Institut de Cancérologie de Lorraine	Travail expérimental Thème Pratique Professionnelle