

L'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux

Antoine VILLA

Médecin du travail

Créteil, le 18 novembre 2021

Consultations de pathologie professionnelle

APHM - CHU Timone

13005 Marseille

EA 3279 – CEReSS

Aix-Marseille Université

13005 Marseille

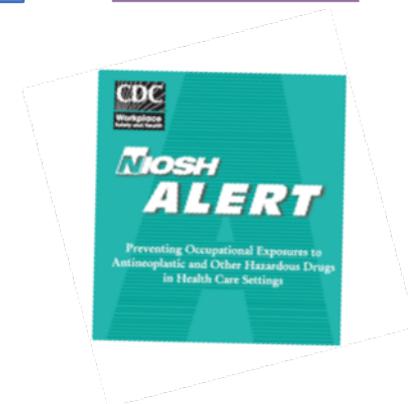
Pourquoi s'intéresser aux médicaments anticancéreux (MAC) ?

-  de l'incidence des cancers
(467 000 cas incidents, France)
-  de la manipulation des MAC
(> 3 millions séances chimiothérapies / an, France)
-  des expositions professionnelles
(91 900 professionnels exposés)
- les MAC sont des molécules CMR

Les dangers des MAC

Les MAC sont classés

- cancérogènes par le CIRC
 - Groupe 1 (n=13), 2A (n=11), 2B (n=7)
 - Ex: Cyclophosphamide, Doxorubicine
- préoccupants pour la grossesse et la fertilité
 - Par la Food Drug Administration (FDA)
 - Ex : Méthotrexate, 5-FU



Dangereux à la manipulation par le NIOSH
(alerte en 2004, révision 2014 et 2016)
«Hazardous drugs in health care settings»

Les MAC sont non classés par l'UE

- Les médicaments n'entrent pas dans le champs du règlement (CLP)

Effets aiguës les + svt rapportés

- Céphalées
- Chute des cheveux
- Sensation d'irritation des yeux
- Eruption cutanées
- Sensation de bouche amère
- Vertiges, ...

- Etudes anciennes ou dans des pays en voie de développement
- Lors de la préparation des MAC
- Informations recueillies par questionnaire

Effets chroniques rapportés

Effets génotoxiques

- Nombreuses études publiées

- Aberrations chromosomiques →

- Test des comètes →

- Formation de micronoyaux →

- Test de mutagénicité des urines

- Echange de chromatides sœurs

- Nombreux facteurs de confusions (dont tabagisme)

Méta-analyses

- 1 regroupant 17 études (1984 - 2011)

(Roussel C et al., Mutation Research-Reviews in Mutation Research, 2017)

- 1 regroupant 14 études (1999 - 2013)

(Sakhvidi M et al., International Journal of Occupational and Environmental Health, 2016)

- 1 regroupant 27 études (1988 -2011)

(Villarini M et al., Mutation Research-Reviews in Mutation Research, 2016)

Effets chroniques rapportés

Effets cancérogènes : peu d'études en milieu de soins

Excès de risque significatif : 2 études

P Ratner et al, 2010	Cancer du sein (registre) Cancer du rectum	IDE	RR : 1,83 ; IC : 1,03 - 3,23 RR : 1,87 ; IC : 1,07 – 3,29
T Skov et al. 1992	Leucémie (registre)	IDE	RR : 10,65 ; IC : 1,29 - 38,5

Excès de risque non significatif : 2 études

T Skov et al. 1990	Leucémie (registre)	IDE	RR : 2,85 ; IC : 0,51 – 16,02
H Gunnarsdottir et al. 1997	Cancer du sein (registre)	IDE	OR : 1,65 ; IC : 0,53 – 5,17

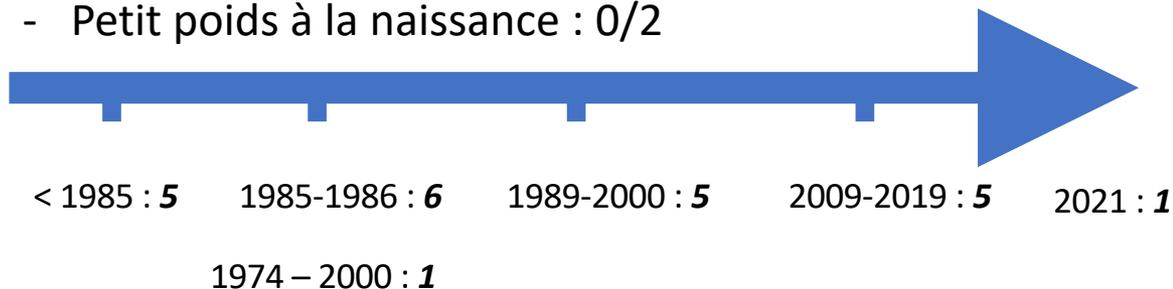
Effets chroniques rapportés chez les professionnels exposés

Effets reprotoxiques

- 23 études (dont 2 méta-analyses)
- Excès de risque :
 - Troubles de la fertilité : 3/4
 - L'étude négative date de 2019
 - Malformations : 5/7
 - Avortements : 8/16
 - GEU : 1/2
 - Troubles menstruels : 1/1
 - Petit poids à la naissance : 0/2

Pays : (hors méta-analyses)

- Etats unis : 9
- France : 4
- Canada : 2
- Pays-bas : 2
- Finlande : 1
- Danemark : 1
- Chine : 1
- Europe : 1



Les expositions professionnelles

Exposition professionnelle



Nombreux professionnels

91 900 Professionnels exposés dont

74 000 Infirmières (IDE) et aides-soignantes

(Enquête SUMER,
données 2017, France)

Voies d'exposition

Voie cutanée	Contact direct ou indirect (Surfaces contaminées, excréta, linge souillé)
Voie digestive	Défaut d'hygiène, tabagisme, onychophagie
Voie respiratoire	Aérosol, molécule volatile

Tout au long du circuit du médicament

Fabrication ----> Préparation ----> Administration & soins aux patients

----> Gestion des déchets et excréta ----> Nettoyage des locaux, linges

Pharmacies UCPC, CP ou 5-FU (n=63) :

- Face externe des flacons
- Paillasse
- Paillasse de travail PSC - Isolateur
- Poignées de portes
- Claviers d'ordinateurs
- Combinés de téléphone
- Face externe des gants
- Face externe des préparations

Services d'oncologie, CP ou 5-FU (n=84) :

- Claviers d'ordinateurs
- Combinés de téléphone
- Face externe des gants
- Face externe des préparations
- Paillasse
- Poignées de portes

Zones de contamination cutanée des IDE

Limite de détection (LOD) du cyclophosphamide (CP) : 100 ng/L

- 1 – Manipulation des urines
- 2 – Toilette du patient
- 3 – Retrait des draps du lit

CP sur les mains :

- 1- 38% > LOD
- 2- 75% > LOD
- 3- 50% > LOD

Avant – bras :

- 1- 0% > LOD
- 2- 11 % > LOD
- 3- 4% > LOD

Bras : 0%

Cuisse : 0%

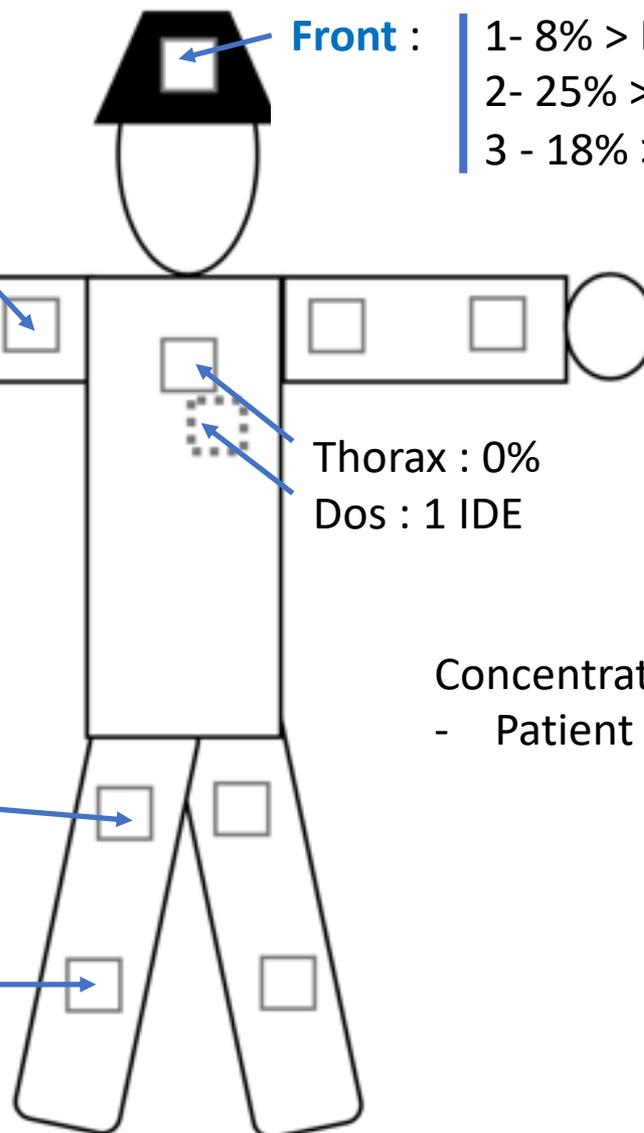
Jambe : 0 %

Front :

- 1- 8% > LOD
- 2- 25% > LOD
- 3 - 18% > LOD

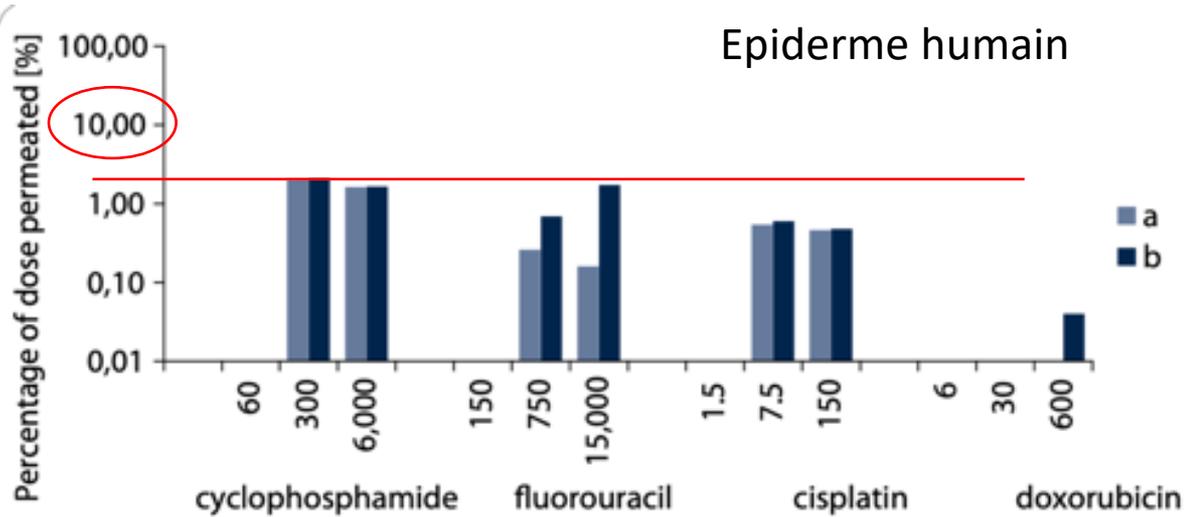
Thorax : 0%
Dos : 1 IDE

Concentration urinaire (CP)
- Patient : 16 675 000 ng/L

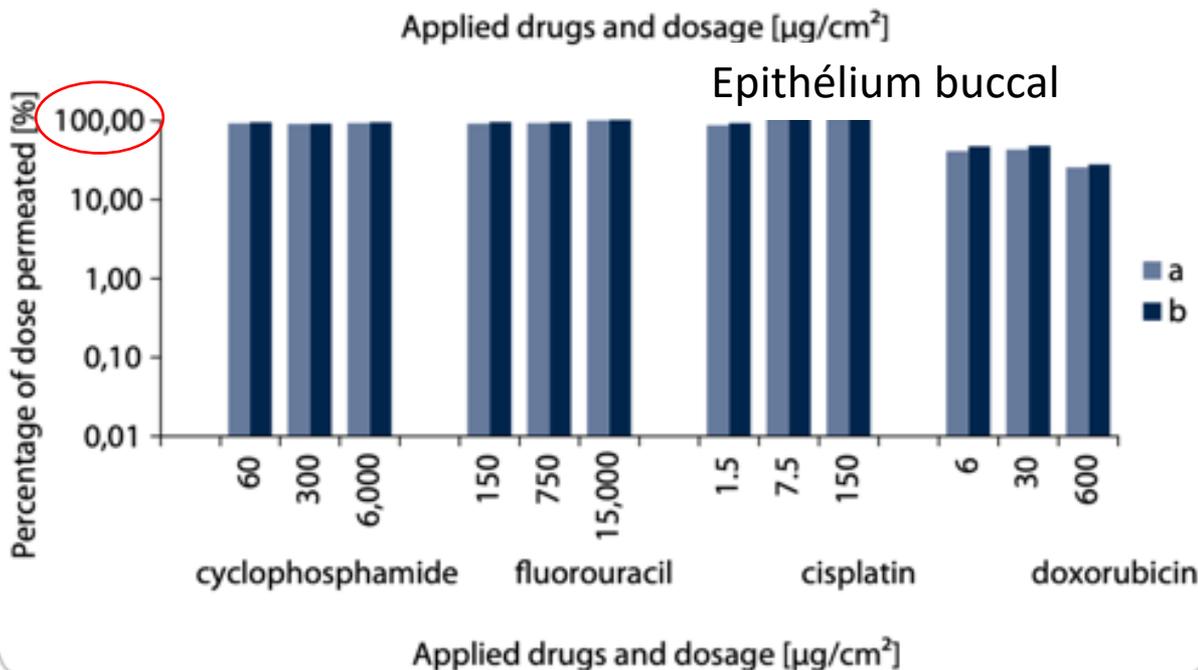


Données d'absorption *in vitro*

Odraska et al. Klin Onkol 2011

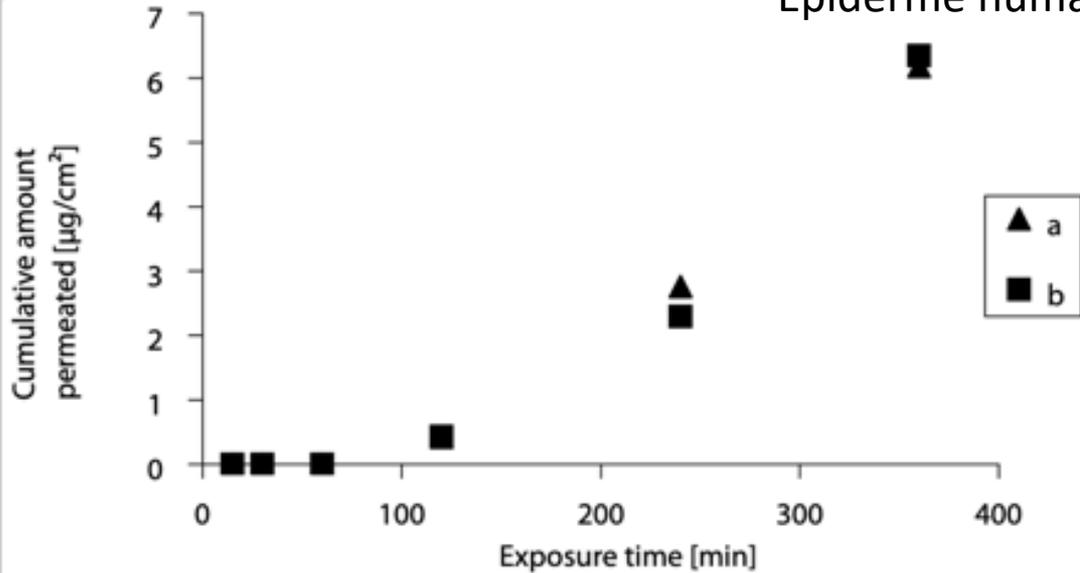


Pourcentage d'absorption des MAC après 6 heures d'application



Données d'absorption *in vitro*

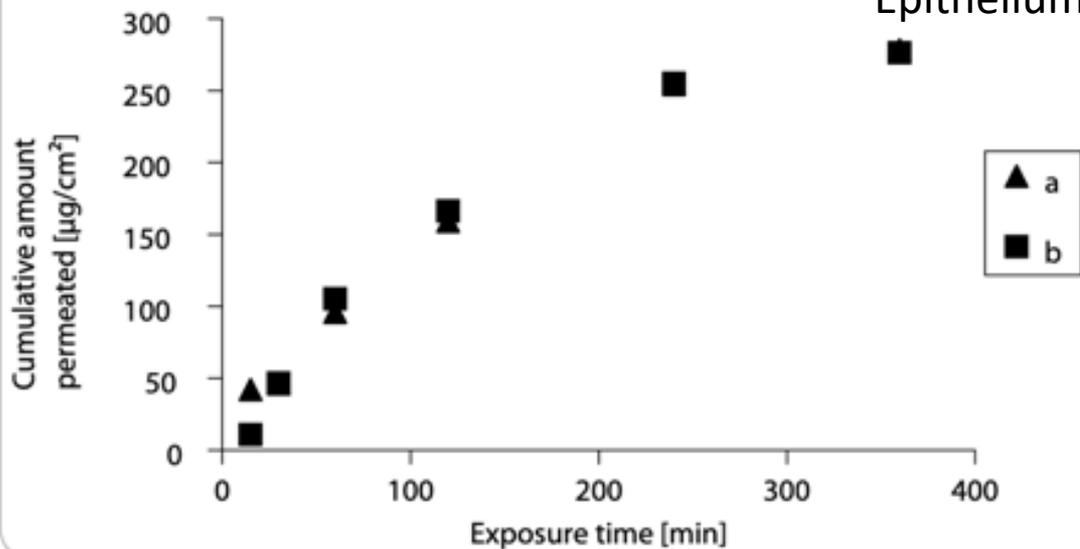
Epiderme humain



Odraska P et al. Klin Onkol 2011

Cinétique d'absorption du cyclophosphamide (15 min – 6 h) $300 \mu\text{g}/\text{cm}^2$:

Epithélium buccal



Contamination interne en milieu professionnel

Données littéraires / contamination interne IDE

- Décrite depuis les années 1980 notamment chez IDE
- Données récentes de contamination interne

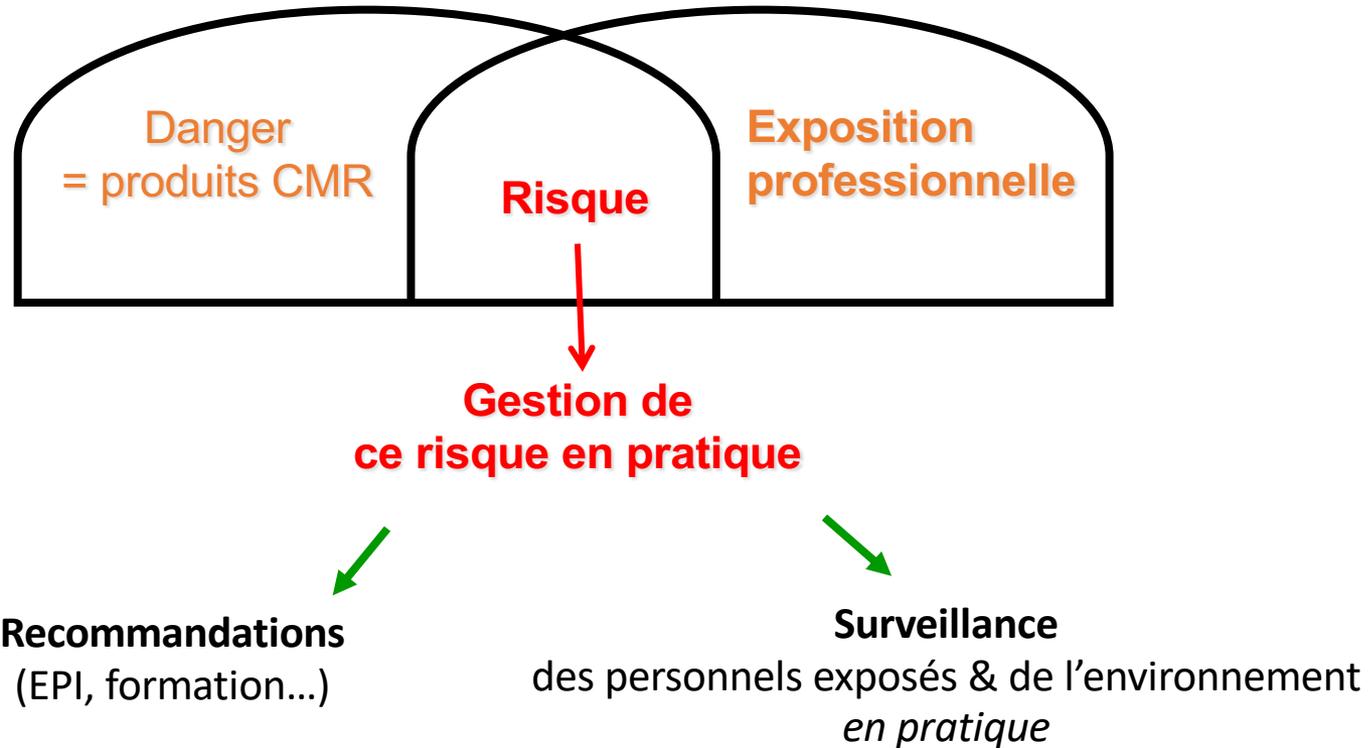
Etudes	Contamination interne (IDE)	Années
Internationales (n=24)		2010 - 2015
Poupeau et al. 2016 (Revue)	0 - 55,2 % (médiane 24,9 %)	
Sasaki et al. 2016	90 % (n=9/10)	
Françaises (n= 6)		
Ndaw et al. 2010	40 % (n=2/5)	2008 - 2010
Ndaw et al. 2018	55 % (n=57/104)	2008 - 2012
Canal Raffin et al. 2016	18,2 % (n=8/44)	2011 - 2015
Dhersin et al. 2018	10,4 % (n=5/48)	2015 - 2017
Villa et al. 2020	3,4 % (n= 1/29)	2015 – 2017
Villa et al. 2021	60,8 % (n= 45/74)	2018 – 2019

=>

Résultats très variables

Fonction de la sensibilité des techniques analytiques
 du moment de recueil des prélèvements urinaires
 du nombre de biomarqueurs d'exposition recherchés...

Evaluation du risque chimique aux MAC

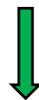


Contamination interne possible

Voie cutanée

Voie digestive

Voie respiratoire



Biométrie ou Surveillance Biologique
de l'exposition professionnelle aux agents chimiques
(SBEP)

Outil de choix

= détection, quantification de biomarqueurs spécifiques de l'exposition aux substances chimiques dans les urines des professionnels exposés



 Pas de Valeur Toxicologique de Référence mais effets CMR, sans seuil
· principe ALARA s'applique i.e. ↓ niveaux [C] aussi bas que possible

Nécessité de méthodes analytiques adaptées, de haute sensibilité

- Recommandations SBEP (Nisse et al., ToxAc, 2017)
- Propositions pour la mise en œuvre d'une surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux (Lepage et al., ToxAc, 2018)
- ANSES recommande (Travaux exposant aux cytostatiques, Avis de l'Anses Rapport d'expertise collective, mars 2021) :
 - Suivi des expositions des professionnels notamment par la réalisation
 - D'une surveillance biologique des expositions et de développer les outils associés;
 - D'une surveillance environnementale de l'exposition via des mesures de contamination surfacique et/ou via des mesures atmosphériques
 - Quand la surveillance biologique des expositions n'est pas possible

Elaboration d'un plan de prélèvements

Choix des indicateurs biologiques de l'exposition (IBE)

Cyclophosphamide

Dacarbazine

Daunorubicine

Doxorubicine

Epirubicine

Métabolite du 5-fluorouracile (FBAL)

Gemcitabine

Ifosfamide

Irinotecan

Méthotrexate

Sels de platine (carboplatine, cisplatine, oxaliplatine)

11 IBE urinaires spécifiques
dont les méthodes de dosages sont disponibles en France

Choix des laboratoires

9 laboratoires disponibles

Critères de choix

- Sensibilité

Limite de quantification
les plus basses possibles

- Spécificité

LC-MS/MS

- Accréditation

*(pas contrôle qualité
externe actuellement)*

- Coût

Nom de la structure et du laboratoire	Contacts
CHU de Bordeaux Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie	Dr M Canal-Raffin mireille.canal-raffin@u-bordeaux.fr Tél : 05 56 79 59 91 ou 05 57 57 15 60
CH Lariboisière Laboratoire de Toxicologie Biologique	Dr J Poupon joel.poupon@lrp.aphp.fr Tél : 01 49 95 66 00
CHRU de Lille Unité Fonctionnelle de Toxicologie – Centre de Biologie Pathologie	Pr D Allorge delphine.allorge@chru-lille.fr Tél : 03 20 44 49 60
CHU de Limoges Service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance	Dr S El Balkhi / Pr F Saint-Marcoux Souleiman.ElBalkhi@chu-limoges.fr Tél : 05 55 05 61 40
CH Lyon Sud Laboratoire de Pharmaco-Toxicologie	Pr J Guitton jerome.guitton@chu-lyon.fr Tél : 04 78 86 16 01
Institut de Cancérologie de l'Ouest Département de Biopathologie	Dr C Bobin-Dubigeon christine.bobin-dubigeon@univ-nantes.fr Tél : 02 40 67 99 60
ToxiLabo	A Seche / J Rousseau Direction@toxilabo.fr Tél : 02 51 77 70 82
CHU de Liège Service de Toxicologie Clinique, Médicolégale, de l'Environnement et en Entreprise	N Dubois c.charlier@chu.ulg.ac.be Tél : 00 32 43 66 76 83
Cliniques Universitaires St Luc Unité de Toxicologie Industrielle et Environnementale	Pr V Haufroid vincent.haufroid@uclouvain.be Tél : 00 32 2 764 67 28 ou 67 25

Choix du moment des prélèvements

- **Caractère discontinue des expositions** (début, milieu et / ou fin de poste ?)
- Voie d'exposition principale : cutanée ---> pic d'absorption retardé

--> **élimination urinaire à distance / fin de poste**

Proposition

- **prélèvement urinaire : 6 à 10h après la fin de poste (ou au réveil)**

recueil du prélèvement **après plusieurs jours d'exposition**

pour les molécules à demi-vie comprise entre 20-50h

ex : cyclophosphamide, épiburicine, doxorubicine, métabolite du 5-FU

- Recommandations internationales

- Nombreux référentiels au niveau international
 - dont recommandations canadiennes : ASSTSAS
 - NIOSH,
 - ...



- Recommandations françaises

- Brochures INRS : ED6138, A818, A819, A820
- Recommandations ANSM : Bonnes Pratiques de Préparation AFSSAPS JO du 21/11/2007
- *Recommandations ANSES : Travaux exposant aux cytostatiques, Avis de l'Anses Rapport d'expertise collective, mars 2021*



Les équipements de protection individuelle

Efficacité des EPI

Exemple des gants nitriles :

- attention au niveau de protection, demandez les fiches techniques aux fabricants

Critères de choix :

- Tests sur MAC réalisé oui/non ? (Norme : American Society for Testing and Materials (ASTM))
- ASTM F739 et ASTM D6978-05

(données disponibles), demandez la fiche technique

- Indice de performance à la perméation

DISPOSITIF MEDICAL

Caractéristiques de la référence :

Norme	Essai	Résultats
93/42/CE		
EN 455-1	Etanchéité	Niveau inspection 1 : AQL=1.5
EN 455-2	Force minimale à la rupture	
	- Avant vieillissement accéléré	≥ 6.2 N
	- Après vieillissement accéléré:	≥ 6.1 N
EN 455-3	Taux de poudre résiduel	<2 mg/gant
EN 455-4	Détermination de la durée de conservation	5 ans
ISO 10993-1	Cytotoxicité	Conforme
	Sensibilisation	Conforme
	Irritation	Conforme
89/686/CE		
EN 374-1	Terminologie	Conforme
EN 374-2	Essai de fuite à l'eau	Conforme
EN 374-2	Essai de fuite à l'air	Conforme
EN 374-3	(L) Acide sulfurique 96%	>30 min indice 2
	(K) Hydroxyde de sodium 40%:	>30 min indice 2
	(G) Diéthylamine	>30 min indice 2
	(J) N-Heptane	>30 min indice 2
	(P) Peroxyde hydrogène 30%	>30 min indice 2
	(O) Ammoniaque 25%	>30 min indice 2
EN 420	Taille et dimension	OK
EN 388	Résistance à l'abrasion	Niveau de performance = 0
	Résistance à la coupure	Niveau de performance = 0
	Résistance au déchirement	Niveau de performance = 0
	Résistance à la perforation	Niveau de performance = 0
ASTM D 6978-05	Perméation aux drogues de chimiothérapie	Testé voir résultat ci-dessous
ASTM F 1671-07	Penetration viral et bactériologique	Testé voir résultat en pièce jointe
Alimentarité		
Directive 2002/72/CE du 6/08/2002	-Essai de migration globale	Conformité à la réglementation relative aux matériaux des matériels et équipements au contact des denrées alimentaires

Résultats du rapport PN94809A du test de perméation suivant l'ASTM D 6978 (EN 374-3)

CYTOTOXIQUE	Indice de performance à la perméation
Carmustine (BCNU), 3.3 mg/ml (3,300 ppm)	0
Cisplatine, 1.0 mg/ml (1,000 ppm)	5
Cyclophosphamide (Cytosan), 20.0 mg/ml (20,000ppm)	5
Dacarbazine (DTIC), 10.0 mg/ml (10,000 ppm)	5
Doxorubicin Hydrochloride, 2.0 mg/ml (2,000 ppm)	5
Etoposide (Toposar), 20.0 mg/ml (20,000 ppm)	5
Fluorouracil, 50.0 mg/ml (50,000 ppm)	5
Paclitaxel (Taxol), 6.0 mg/ml (6,000 ppm)	5
Thiotepa, 10.0 mg/ml (10,000 ppm)	0
Methotrexate, 25 mg/ml, (25,000 ppm)	5
Mitomycin C, 0.5 mg/ml (500 ppm)	5
Vincristine Sulfate, 1.0 mg/ml (1,000 ppm)	5
Ifosfamide 50,0 mg/ml (50,000 ppm)	5
Mitoxantrone 2 mg/ml (2,000 ppm)	5

Tableau 1 – Indices de performance à la perméation

Temps de passage mesuré (min)	Indice de performance à la perméation
> 10	1
> 30	2
> 60	3
> 120	4
> 240	5
> 480	6

Conclusions

Intervention de Santé au Travail



1. Surveillance biologique de l'exposition professionnelle
CP, IF, MTX, Doxo, Dauno, Epi, Pl, ...



Contamination interne



Urines



Outils complémentaires

Surveillance de l'environnement de travail



Contamination externe



Surface de travail



Air ambiant

2. Métrologie de surface



Conclusions

- Pas de Valeurs Toxicologiques de Référence disponibles pour évaluer ce risque

- Les MAC sont des CMR  appliquer le principe ALARA :

réduire ces expositions et contaminations aussi bas que possible

- d'où l'importance de

- la prise de conscience des professionnels quant



à la dangerosité des MAC
aux tâches exposantes
aux voies d'exposition

- mettre en place des formations et informations

- d'assurer une traçabilité des expositions au long cours
(SBEP +/- métrologie de surface)



La SBEP aux MAC devrait se développer en France

D'autant qu'il y a des recommandations et peu de données Françaises récentes publiées sur les niveaux de contamination

Et pour en savoir plus...

Toxicologie Analytique & Clinique (2018) 29, 387–417



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Propositions pour la mise en œuvre d'une surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux



Occupational exposure to antineoplastic drugs: Informations for biological monitoring

Nadège Lepage^{a,b}, Mireille Canal-Raffin^{c,d},
Antoine Villa^{e,*}

Merci de votre attention !