

# Risque chimique lié à l'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux

**Dr Antoine Villa**

Consultation de pathologie  
professionnelle et de l'environnement

CHU Timone AP-HM, Marseille

**Dr Mireille Canal-Raffin**

Laboratoire de Pharmacologie et  
Toxicologie

CHU Bordeaux

*Journées de la SOMETRAV – Novembre 2019*

# Contexte (1)

---

- **Pourquoi s'intéresser aux médicaments anticancéreux (MAC)?**
  -  de l'incidence des cancers
  -  de la manipulation des MAC
  -  des expositions professionnelles
  - Plus de 100 molécules commercialisées
  - Différentes catégories

# Contexte (2)

---

- **La réglementation applicable en santé au travail / risque chimique**

**Le règlement CLP** concerne tous les produits chimiques sauf les substances et mélanges suivants, à l'état fini, destinés à l'utilisateur final :

- |                            |  |                              |
|----------------------------|--|------------------------------|
| - médicaments              |  | Pas de classification par UE |
| - médicaments vétérinaires |  | Pas de pictogramme           |
| - ...                      |  | Pas de mention de danger     |

**Mac sont à considérer comme des agents chimiques dangereux (Art. R4412-3 CT)**

- car **bien que ne satisfaisant pas aux critères de classement de l'UE**
- ils peuvent présenter un risque pour la santé et la sécurité des travailleurs en raison de ses propriétés **toxicologiques**

# Contexte (3)

---

- **La réglementation applicable en santé au travail / risque chimique**

- **L'employeur est responsable du risque chimique** au sein de son entreprise

- (Art. R4412-5. CT)

- **Le médecin du travail prescrit les examens** médicaux nécessaires à la surveillance biologique des expositions aux agents chimiques

- (Art. R4412-51. CT)

# Contexte (4)

---

- **Notion d'exposition et de contamination**

- **L'exposition d'un travailleur** à une substance se définit par

- la présence de cette substance dans son environnement de travail (air ambiant, surface).

- **La contamination interne** par une substance se définit par

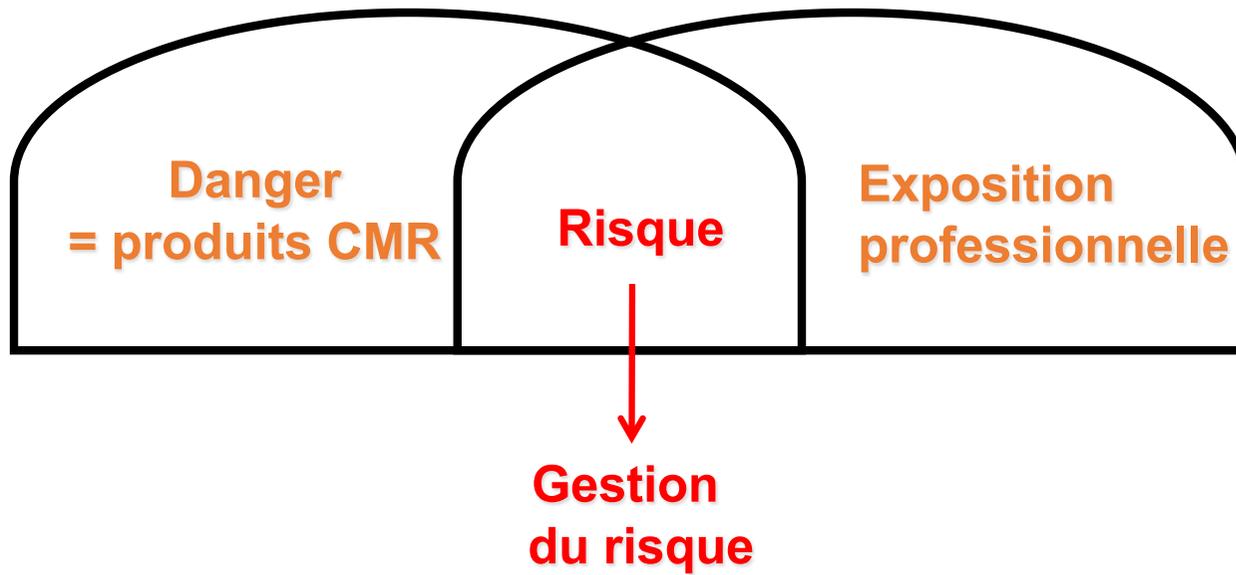
- la présence dans les liquides biologiques du travailleur d'une substance exogène et/ ou de son métabolite, jugée préoccupante par le médecin du travail

Nisse C, Barbeau D, Brunet D, El Yamani M, Fontaine B, Goujon Y, et al. **Recommandations de bonne pratique pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux agents chimiques (SBEP)**: recommandations de la Société française de médecine du travail, associée à la Société française de toxicologie analytique et à la Société de toxicologie clinique. ToxAc. 2017;29:351—376

# Contexte (5)

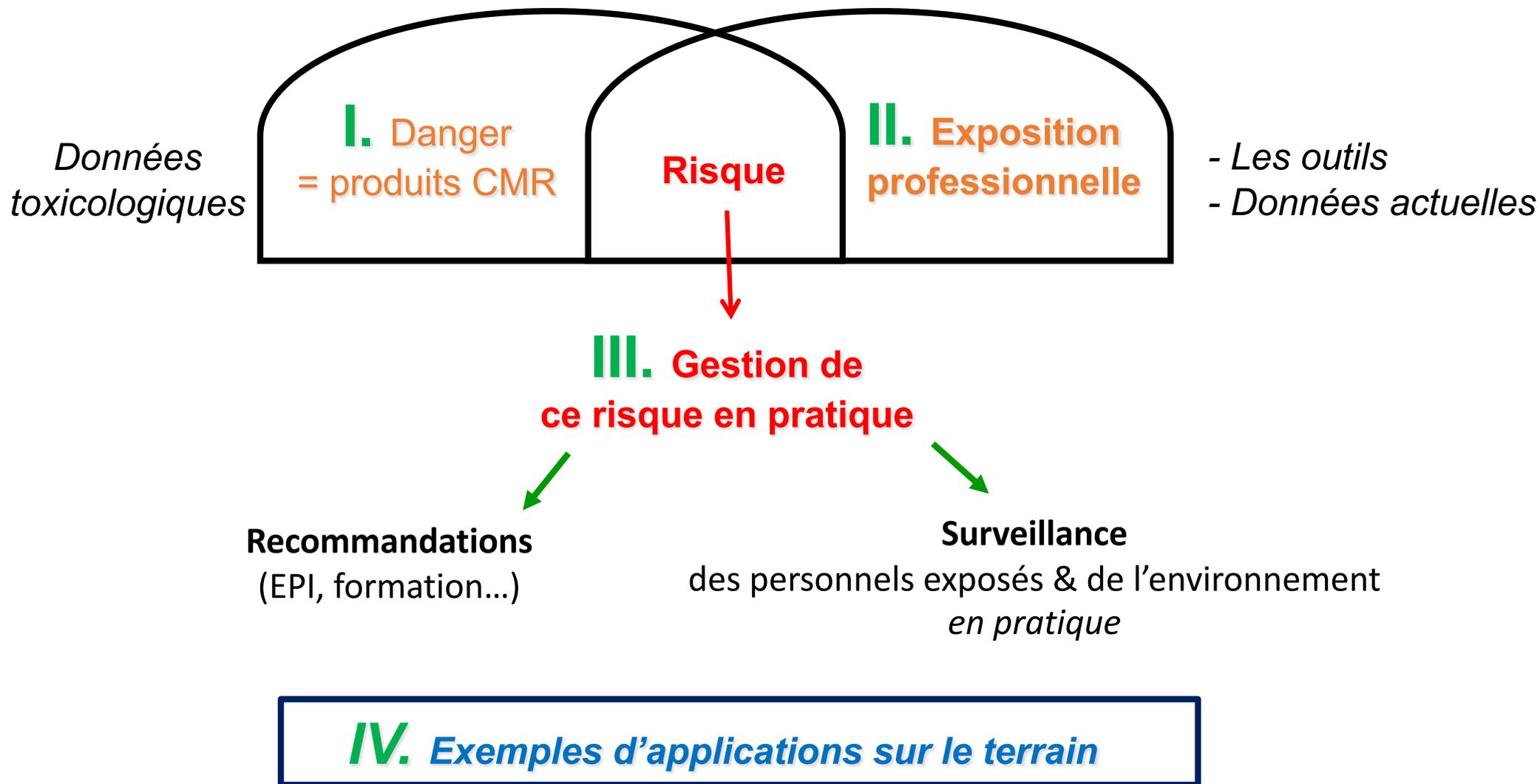
---

- Risque chimique



# Plan de la présentation

---



# I. Les dangers

---

*Données  
toxicologiques*



- 1.1. Mécanisme d'action des MAC
- 1.2. Effets rapportés chez les professionnels exposés
  - 1.2.1. Effets aigus
  - 1.2.2. Effets chroniques
    - génotoxiques
    - cancérogènes
    - reprotoxiques
- 1.3. Classification des MAC

# I. Les dangers

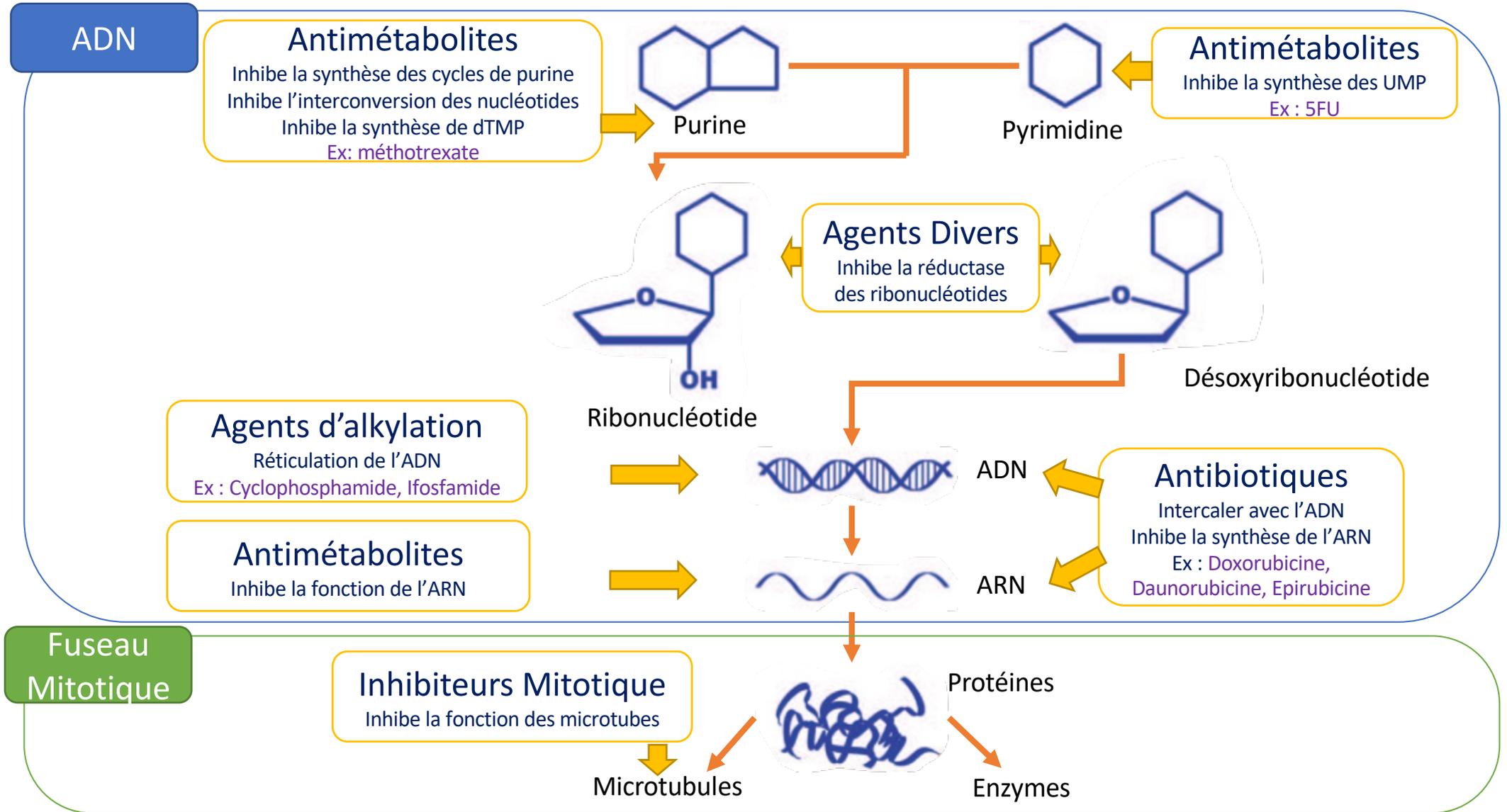
---

## 1.1 Les mécanismes d'action des MAC

- **Molécules Cytotoxiques**
- Molécules Cytostatiques (hormonothérapie)
- Thérapeutiques ciblées : plus spécifiques/cible
  - Inhibiteurs des Tyrosines Kinases
  - Anticorps Monoclonaux (ACM)

# I. Les dangers

## 1.1 Les mécanismes d'action des MAC



# I. Les dangers

---

## 1.2 Les effets rapportés chez les professionnels exposés

### 1.2.1 les effets aigus

- Effets les plus souvent rapportés dans les études

- 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

# I. Les dangers

---

## 1.2 Les effets rapportés chez les professionnels exposés

### 1.2.1 les effets chroniques

#### Effets génotoxiques

- nombreuses études publiées chez des professionnels exposés aux MAC
  - Aberrations chromosomiques
  - Test de mutagénicité des urines
  - Test des comètes
  - Echange de chromatides sœurs
  - Formation de micronoyaux
- nombreux facteurs de confusions, notamment le tabagisme

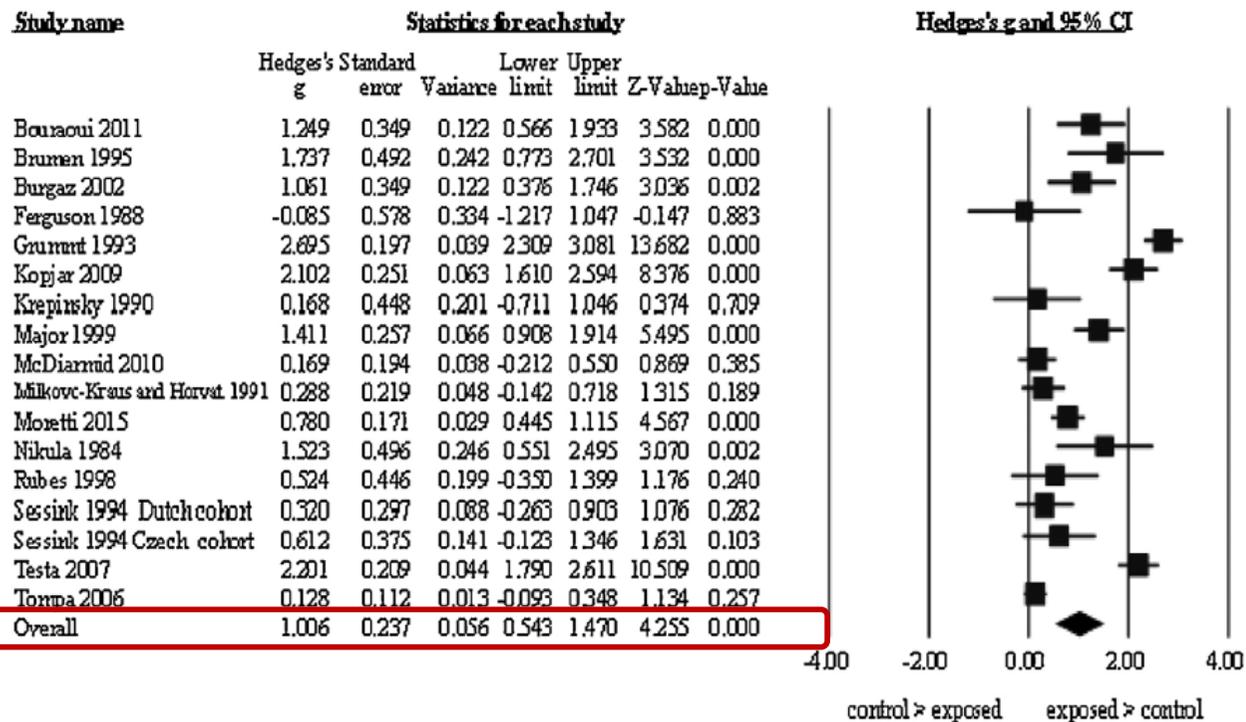
# I. Les dangers

## 1.2 Les effets rapportés chez les professionnels exposés

### 1.2.1 les effets chroniques

**Effets génotoxiques** : Aberrations chromosomiques (méta-analyse)

17 publications  
de 1984 à 2011



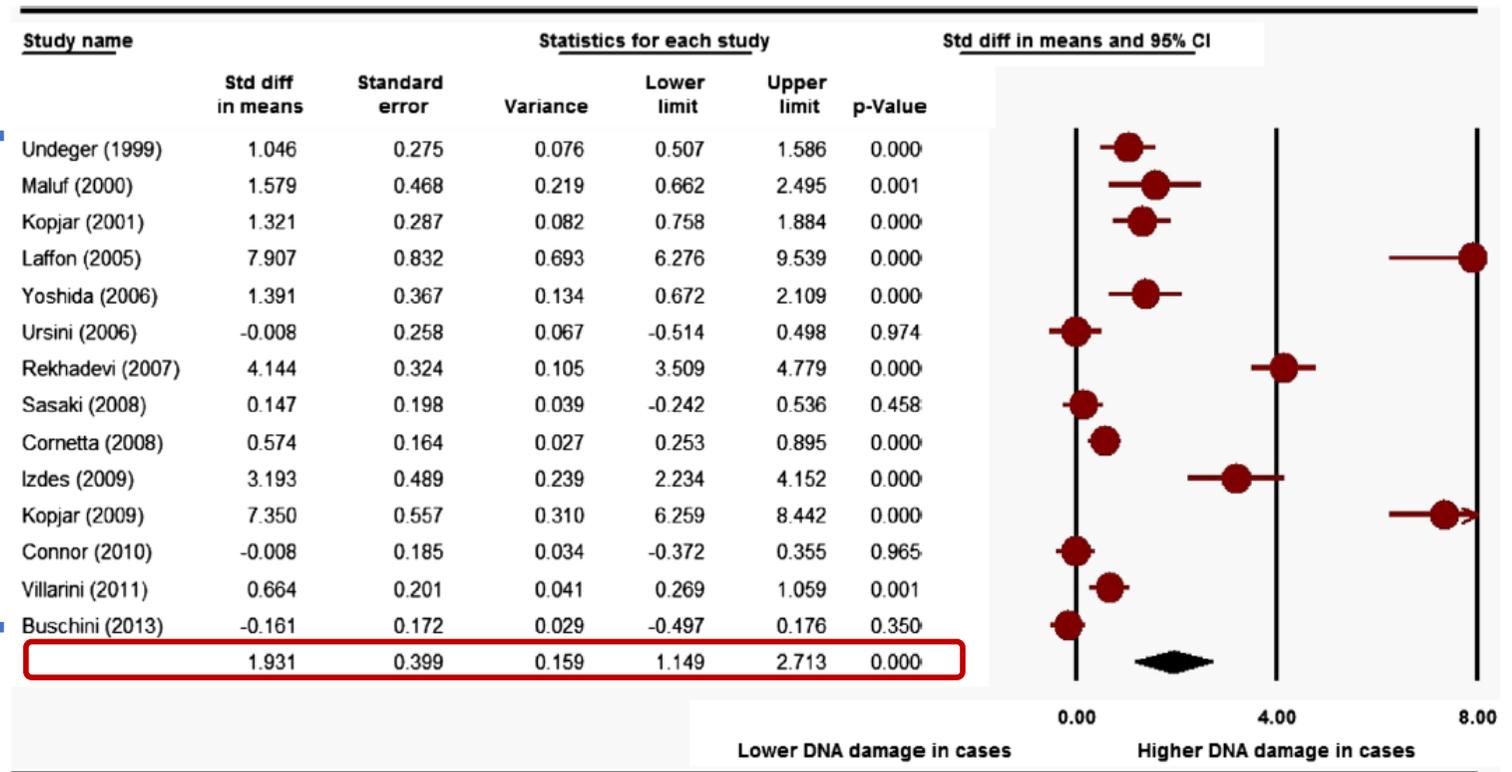
# I. Les dangers

## 1.2 Les effets rapportés chez les professionnels exposés

### 1.2.1 les effets chroniques

#### Effets génotoxiques : Test des comètes (méta-analyse)

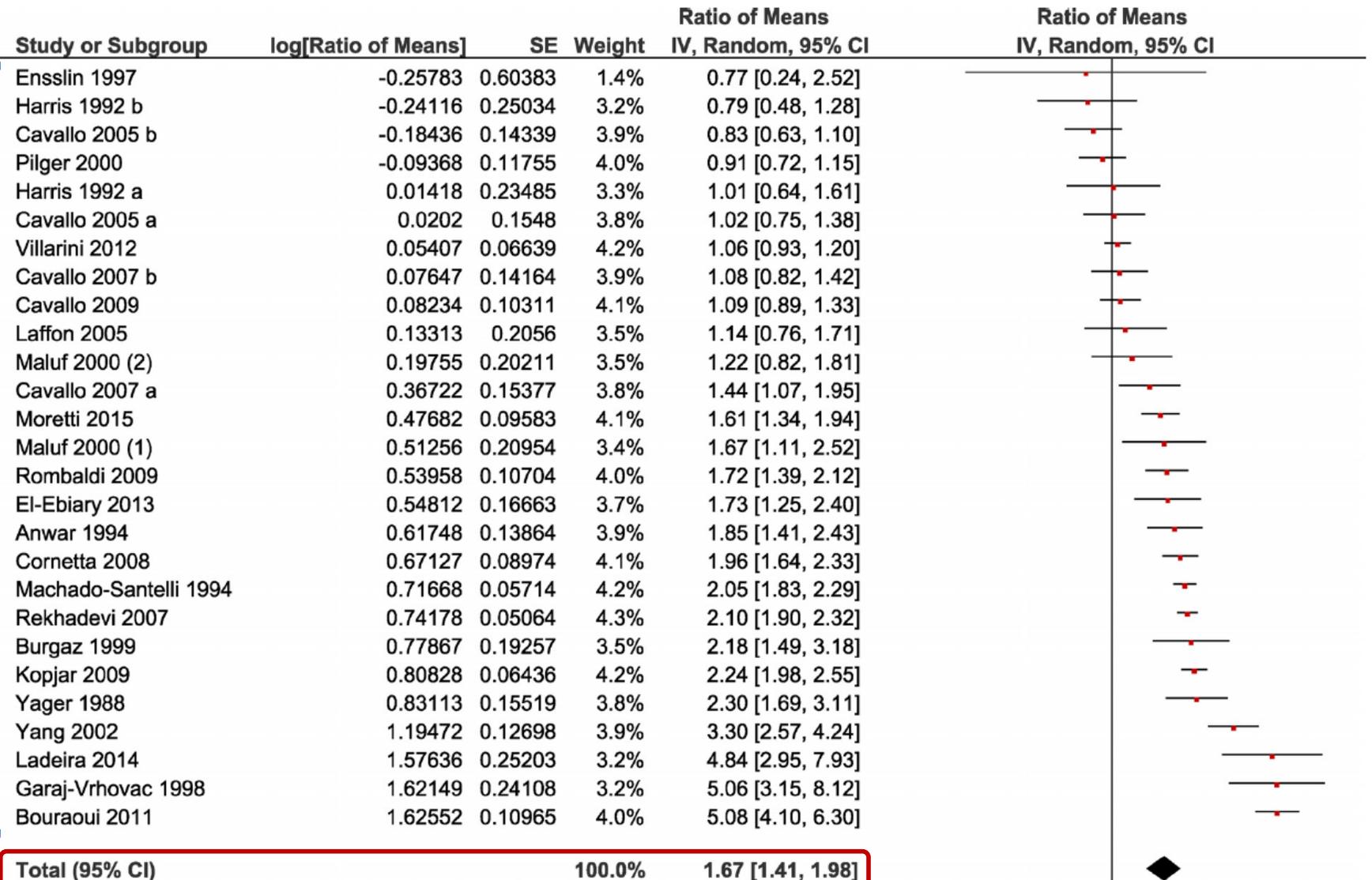
14 publications  
de 1999 à 2013



# I. Les dangers

## Effets génotoxiques : Test des micronoyaux (méta-analyse)

27 études  
de 1988 à  
2011



Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.17$ ;  $\text{Chi}^2 = 384.85$ ,  $\text{df} = 26$  ( $P < 0.00001$ );  $I^2 = 93\%$   
 Test for overall effect:  $Z = 5.96$  ( $P < 0.00001$ )

0.1 0.2 0.5 1 2 5 10  
 Control Exposed

# I. Les dangers

## 1.2 Les effets rapportés chez les professionnels exposés

### 1.2.1 les effets chroniques

**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	Infirmières	RR : 1,83 ; IC : 1,03 - 3,23 RR : 1,87 ; IC : 1,07 – 3,29
T Skov et al. 1992	Leucémie (registre)	Infirmières	RR : 10,65 ; IC : 1,29 - 38,5

Excès de risque non significatif : 2 études

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

# I. Les dangers

---

## 1.2 Les effets rapportés chez les professionnels exposés

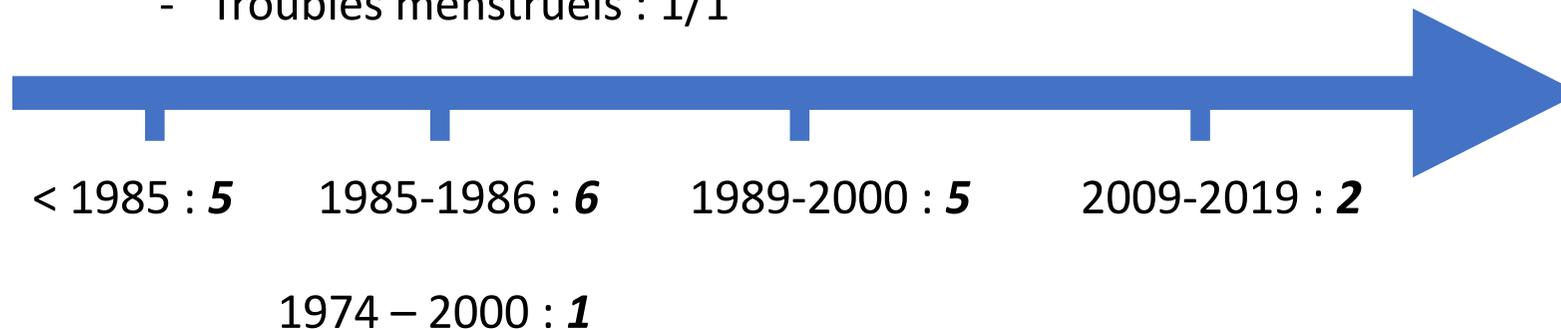
### 1.2.1 les effets chroniques

#### Effets reprotoxiques

- 19 études
- Excès de risque :
  - Troubles de la fertilité : 3/4
    - L'étude négative date de 2019
  - Malformations : 5/7
  - Avortements : 7/15
  - GEU : 1/2
  - Troubles menstruels : 1/1

Pays :

- Etats unis : 6
- Canada : 3
- France : 3
- Finlande : 2
- Pays-bas : 2
- Danemark : 1
- Chine : 1
- Europe : 1



# I. Les dangers

## 1.2 Les effets rapportés chez les professionnels exposés

### 1.2.1 les effets chroniques

**Effets reprotoxiques :** Avortement (méta-analyse n°1)

5 études de 1992 à 1999

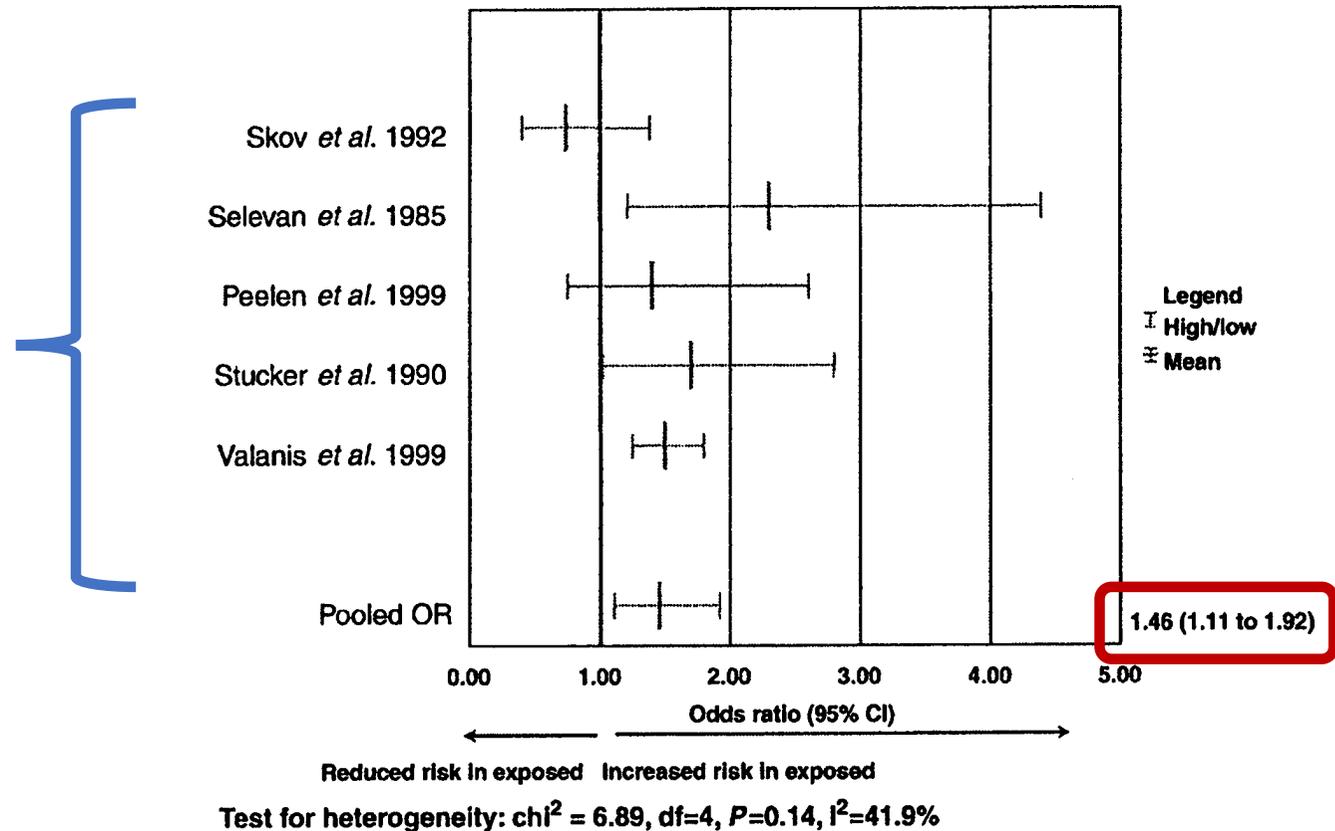


Figure 1. Forest plot for spontaneous abortions.

# I. Les dangers

## 1.2 Les effets rapportés chez les professionnels exposés

### 1.2.1 les effets chroniques

#### Effets reprotoxiques : Avortement (méta-analyse n°2)

5 études dont  
- 4 de 1985 – 1993  
- 1 de 2007

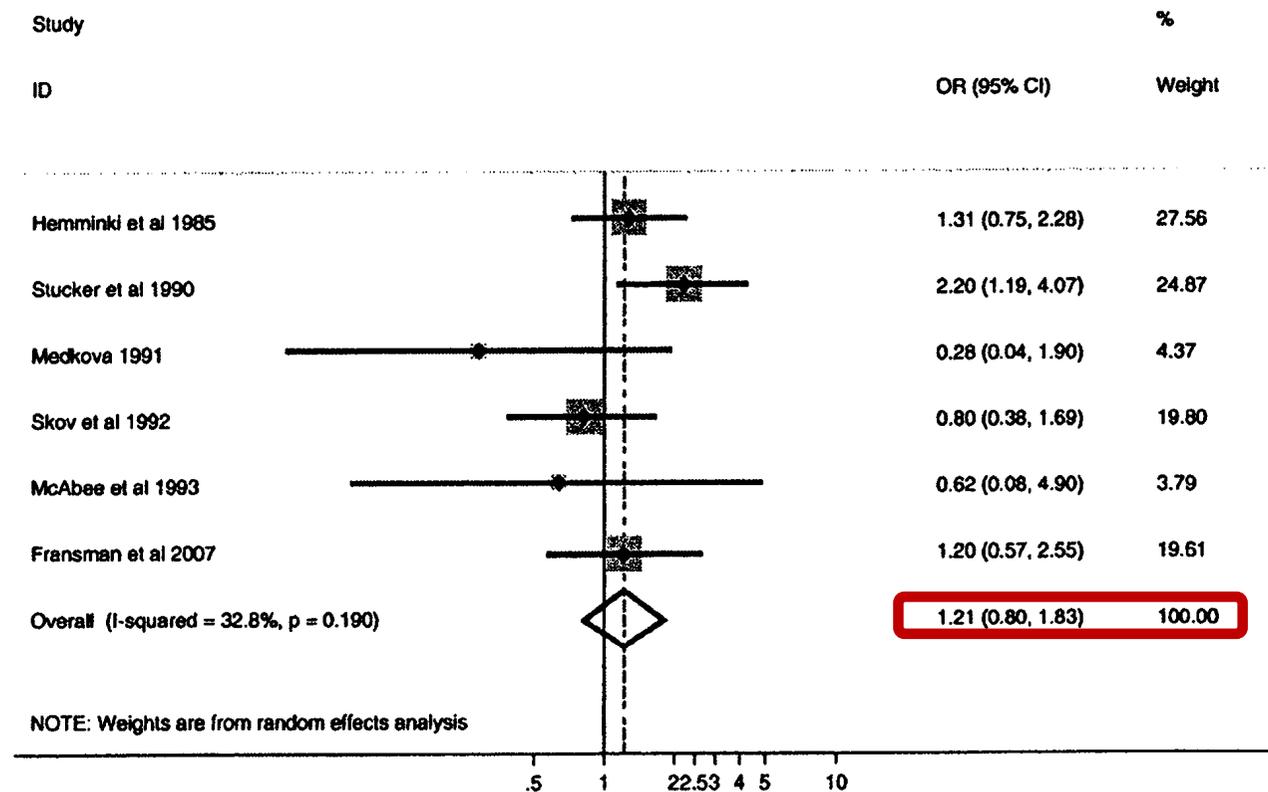


FIG. 4. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for the relation between chemotherapy agent and spontaneous abortion among nurses, shown chronologically. The summary odds ratio (diamond) was calculated from the random-effects model.

# I. Les dangers

## 1.2 Les effets rapportés chez les professionnels exposés

### 1.2.1 les effets chroniques

**Effets reprotoxiques :** Malformations (méta-analyse n°1)

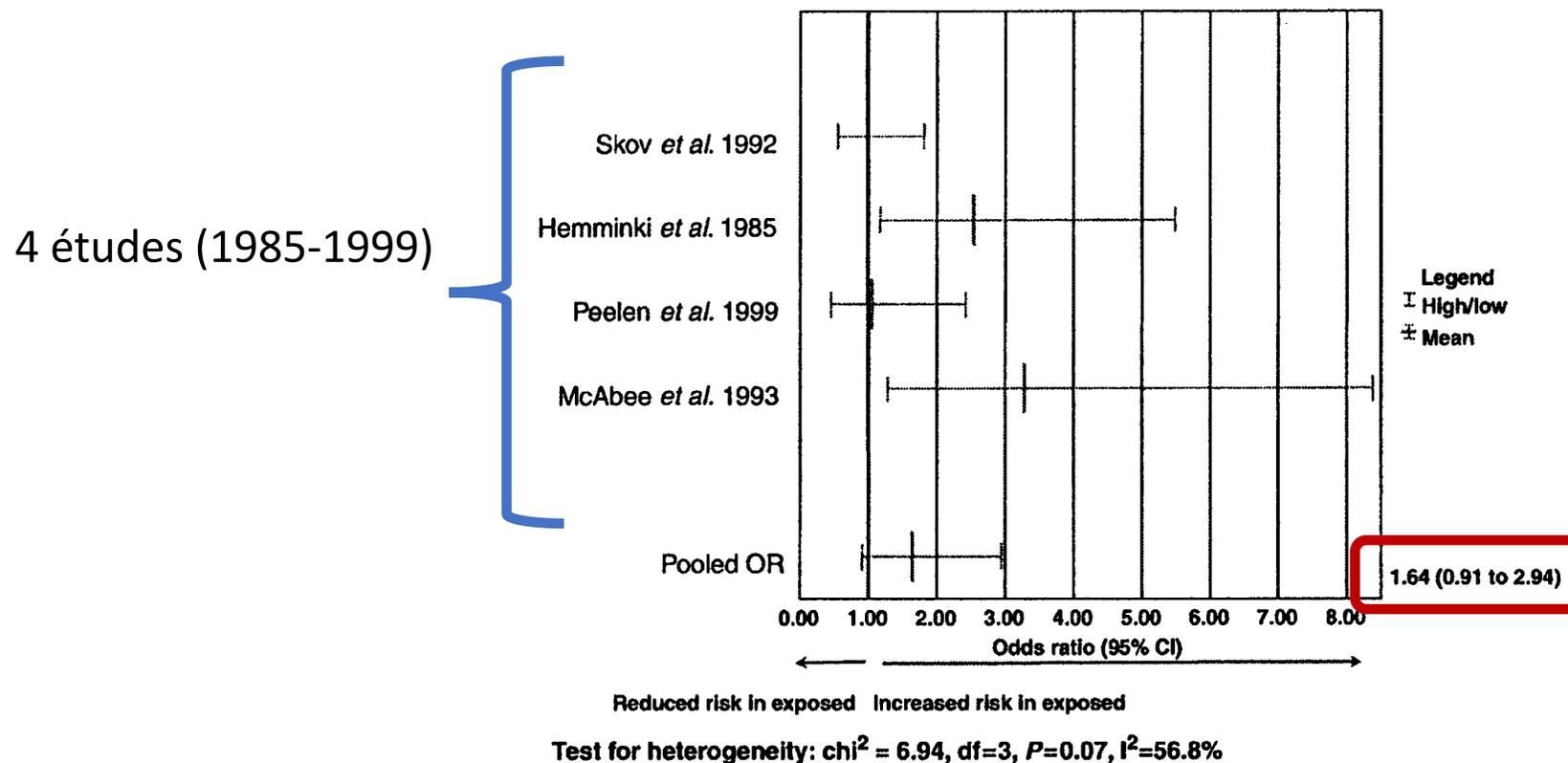


Figure 2. Forest plot for congenital malformations.

# I. Les dangers

## 1.2 Les effets rapportés chez les professionnels exposés

### 1.2.1 les effets chroniques

**Effets reprotoxiques :** Morti-natalité (méta-analyse n°1)

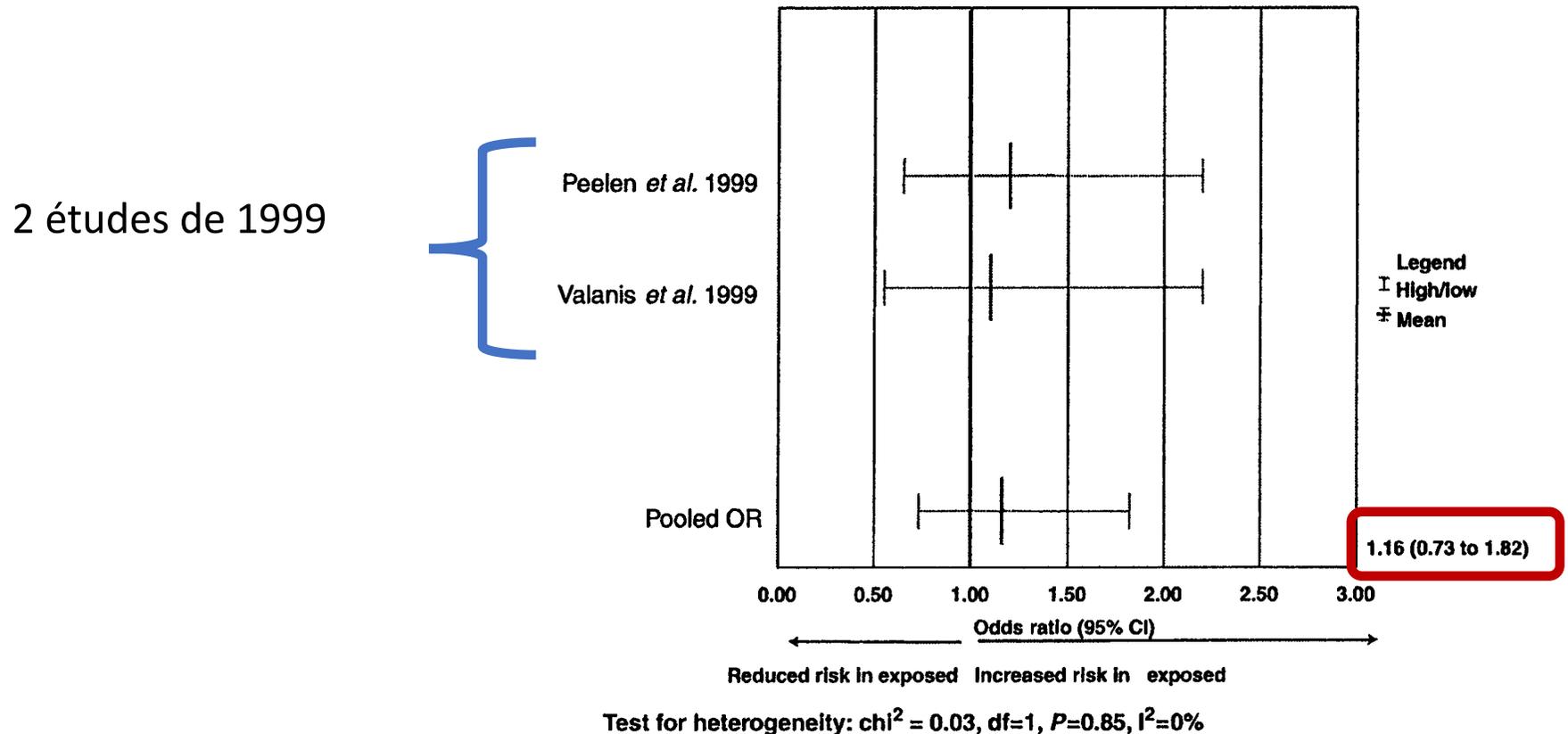


Figure 3. Forest plot for stillbirths.

# I. Les dangers

## 1.3 les différentes classifications des MAC

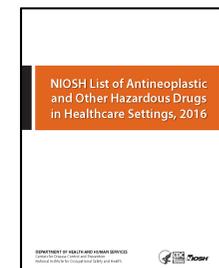
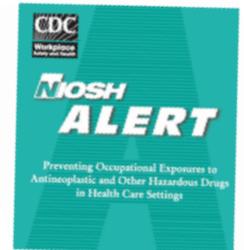
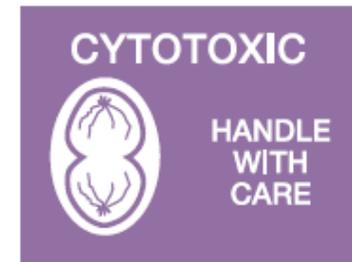
CIRC (n=38)

Groupe 1 (n=13)	Groupe 2A (n=11)	Groupe 2B (n=7)	Groupe 3 (n=7)
Busulfan	Azacitidine	Amsacrine	Actinomycine D
Chlornaphazine	BCNU (Bischlorethyl nitrourea) ou carmustine	Bléomycine	<b>5-Fluorouracile</b>
Chlorambucil	CCNU (1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea) ou lomustine	<b>Dacarbazine</b>	<b>Ifosfamide</b>
<b>Cyclophosphamide</b>	Chlorozotocine	<b>Daunorubicine</b>	6-Mercaptopurine
ECB (Etoposide -Cisplatine – Bleomycine)	Chorméthine ou Mechlorethamine	Mitomycine C	<b>Méthotrexate</b>
Etoposide	<b>Cisplatine</b>	Mitoxantrone	Vinblastine
Melphalan	<b>Doxorubicine</b>		
Methyl-CCNU (Semustine)	N-éthyl-N-nitrosouréa	Streptozocine	Vincristine
MOPP (Methylchlorethamine - oncovin - procarbazine prednisolone)	N-méthyl-N-nitrosouréa		
Tamoxifène	Procarbazine		
Thiotepa	Teniposide		
Threosulfan			
Trioxyde d'arsenic			

# I. Les dangers

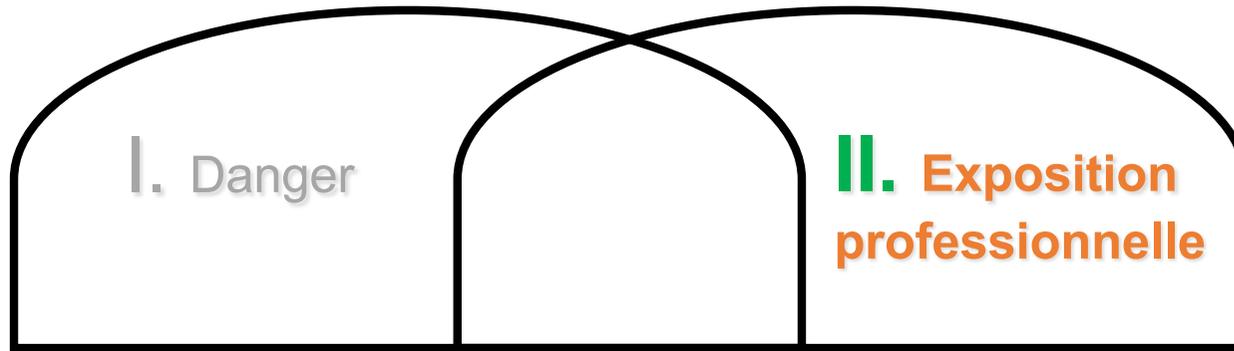
## 1.3 les différentes classifications des MAC

- Classés cancérogènes par le CIRC
  - Groupe 1 (n=13), 2A (n=11), 2B(n=7)
- Classés préoccupants pour la grossesse et la fertilité
  - Par la Food Drug Administration (FDA)
- Classés dangereux à la manipulation «Hazardous drugs in health care settings»
  - Liste du NIOSH (alerte en 2004, révision 2014 et 2016)
- Pas classés par l'UE :
  - Les médicaments n'entrent pas dans le champs du règlement CLP



## II. Les expositions professionnelles

---



2.1. les professions exposées

2.2. les voies d'exposition et types d'exposition

2.3. les sources d'exposition et tâches exposantes

2.4. les outils pour évaluer les niveaux de contamination

2.5. les données rapportées dans la littérature

# II. Les expositions professionnelles

## 2.1 Les professions exposées

- 2,4% des salariés exposés en France (enquête SUMER, 2010)

≈ 36 600 personnes *probablement sous estimé*

- 27 800 infirmières ou sages femmes (76%)
- 4 500 aides soignants (12%)
- 4300 autres (12%) dont pharmaciens, préparateurs en pharmacie, ASH



**Tout professionnel intervenant autour du médicament, autour de patients traités et de son environnement ou d'animaux traités**

*Coursiers, personnel des blanchisseries, de l'industrie pharmaceutique, vétérinaires...*

*Travailler dans un service où sont*  
*- manipulés et/ou administrés des MAC*  
*- pris en charge des patients traités par MAC*

*Expose aux MAC mais*  
*une contamination n'est pas systématique*

# II. Les expositions professionnelles

## 2.1 Les professions exposées

### Cas des situations extra-professionnelles

Traitement par MAC

- du travailleur lui-même
- de son entourage
- d'un animal de compagnie

Ex : cinétique d'élimination urinaire

– patient traité : 700mg  
cyclophosphamide

Conjoint

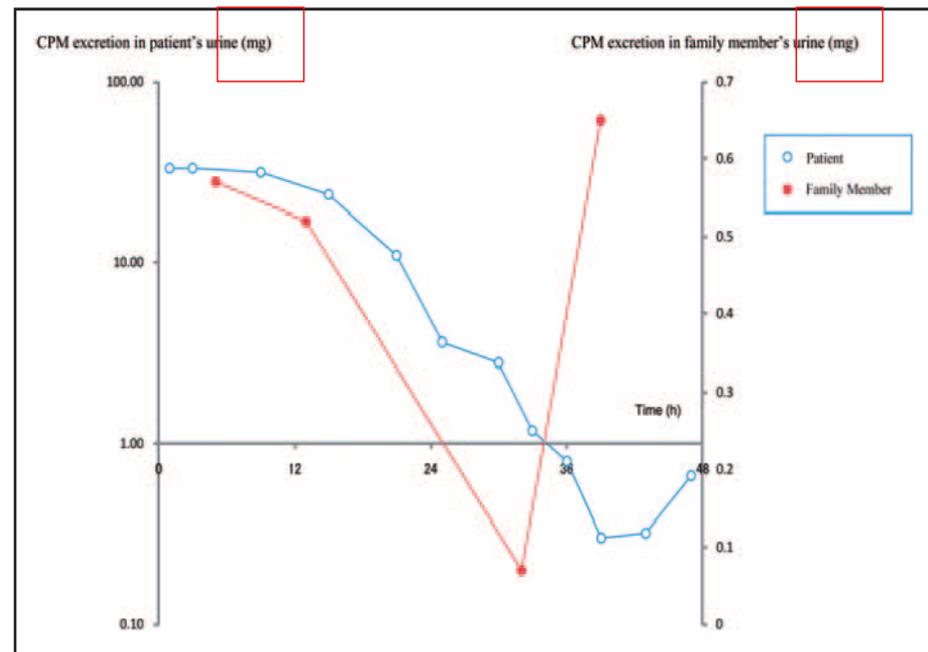


Figure 2. Time-course profiles of CPM excretion in urine samples of Patient 2 and Family Member 2. CPM: cyclophosphamide.

# II. Les expositions professionnelles

---

## 2.2 Les voies d'exposition & types d'exposition

### - Les voies d'exposition

- **cutanéomuqueuse** (*zones découvertes : mains, avant/bras, front*)
- **orale** (*manque d'hygiène, activité main-bouche : tabagisme, onychophagie, portage d'objet à la bouche...*)
- **respiratoire** (*aérosol, MAC volatile*)
- **oculaire** (*accident exposant, de type projections*)

# II. Les expositions professionnelles

---

## 2.2 Les voies d'exposition & types d'exposition

- **Les types d'exposition**
  - par **contact direct** avec le MAC
  - par **contact indirect** via
    - le patient traité lui-même
    - un liquide biologique ou excréta de patient traité
    - des surfaces contaminées

# II. Les expositions professionnelles

---

## 2.2 Les voies d'exposition & types d'exposition

### - Les types d' exposition

#### - Exposition chronique

- généralement discontinue dans la plupart des métiers (hors URCC)
- répétée dans le temps, tout au long de la carrière
- à de multiples molécules CMR

#### - Exposition accidentelle

= évènement aigu survenant lors de la manipulation d'un MAC ou patient traité sans port d'EPI.

Exemples :

- *piqûre d'aiguille, coupure,*
- *déversement de poche, bris de flacon,*
- *projection ou contact direct avec des excréta de patients traités*
- *projection de médicament anticancéreux*
- *inhalation d'aérosol liquide ou poudre*

# II. Les expositions professionnelles

## 2.3 Les sources d'exposition et tâches exposantes

### - Sources d'exposition

Tout au long du circuit du MAC mais pas uniquement ...  
!!! excréta de patients traités

#### \* le médicament lui-même



- cartonnages et flacons issus de l'industrie, poches de chimiothérapie
- déchets d'administration

#### \* le patient traité et ses excréta

- urines
  - selles
  - Vomissures
  - ...
- } contaminant plusieurs jours après le traitement

#### \* l'environnement de travail

##### Surfaces contaminées

- URCC, salles de soins, salles de bains/WC des patients, draps, dévidoirs, poignées de porte, claviers d'ordinateur, téléphones...

### Tâches exposantes ...exemples

- réception, préparation des MAC
- transport des MAC
- administration des MAC, élimination des déchets
- manipulation des excréta
- toilette des patients, soins apportés
  
- manipulation des draps
- nettoyage des sanitaires

# II. Les expositions professionnelles

## 2.4 Les outils pour évaluer les niveaux de contamination



### Outils complémentaires

Surveillance biologique de l'exposition  
SBEP ou biométrie

Surveillance de l'environnement de  
travail

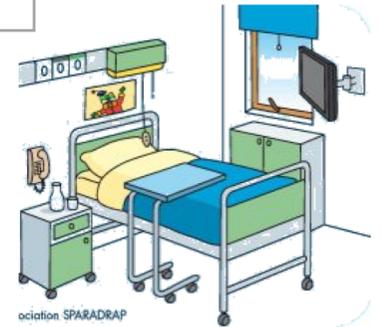
Contamination interne

Contamination externe

urines

surfaces

Air ambiant



# II. Les expositions professionnelles

## 2.4 Les outils pour évaluer les niveaux de contamination

### avantages – intérêts des outils

*Rendre visible  
l'invisible  
pour mieux sensibiliser*

SBEP

outil de choix

Surveillance de l'environnement de travail

Surface

air ambiant

prise en compte de

- toutes les voies d'exposition
- des facteurs de variabilité individuelle
- du port et efficacité des EPI
- de l'hygiène, activité main-bouche...

- Identifier les sources de contamination
- Assurer une traçabilité des surfaces
- Vérifier l'efficacité des procédures de décontamination des surfaces
- Sensibiliser et former le personnel
- Comprendre comment les professionnels se contaminent

- absence de protocole de prélèvements garantissant une fiabilité des résultats
- non réalisé en routine

# II. Les expositions professionnelles

## 2.5 Les données récentes dans la littérature

### Taux de contamination interne

#### - Internationales (revue de *Poupeau et al, CJHP, 2016*)

- 24 études internationales (2010-2015)
- 52 établissements (Amérique du Nord, Europe)
- 809 travailleurs dont 301 Infirmières (IDE) →

Taux de contamination globale aux MAC

- 21% (173/809) tout métier confondu
- 10 études avec 0% et 4 avec 100%
- **25 %** chez les IDE

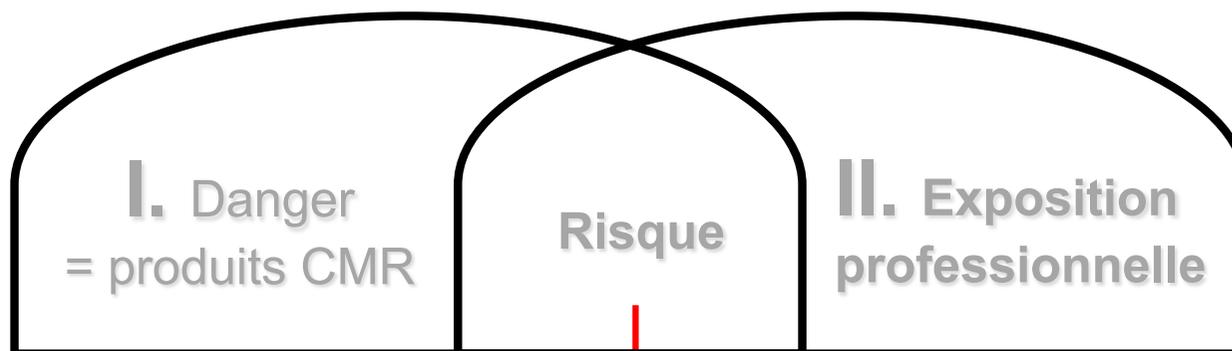
#### - Françaises

- **Étude de l'INRS** (*Ndaw et al, RST, 2018*) (2008-2012)
  - 12 établissements (2008-2012)
  - 250 travailleurs, 104 IDE
- **Données en Aquitaine** (*Canal Raffin et al, J Chrom B, 2016*)
  - 7 établissements (2011-2015)
  - 116 travailleurs, 44 IDE

% agents contaminés	Total	Préparateurs	Pharmaciens	Infirmiers	Aide-soignants	ASH	Médecins	Autres
<b>Etude INRS</b>	<b>52,4%</b> (132/250)	<b>45%</b> (25/56)	<b>44%</b> (7/16)	<b>55%</b> (57/104)	<b>58%</b> (28/48)	<b>50%</b> (7/14)	- (0/4)	<b>100%</b> (8/8)
<b>Données en Aquitaine</b>	<b>9,5 %</b> (11/116)	<b>4,2</b> (2/48)	0 (0/6)	<b>18,2</b> (8/44)	0 (0/7)	<b>14,3</b> (1/7)	0 (0/4)	0 (0/4)

# Plan de la présentation

---



III. Gestion de ce risque en pratique

3.1. les recommandations

3.2. les EPI

3.3. l'évaluation de la connaissance des personnels

3.4. la surveillance des personnels exposés en pratique

3.5. la surveillance de l'environnement de travail en pratique

# III. Gestion de ce risque en pratique

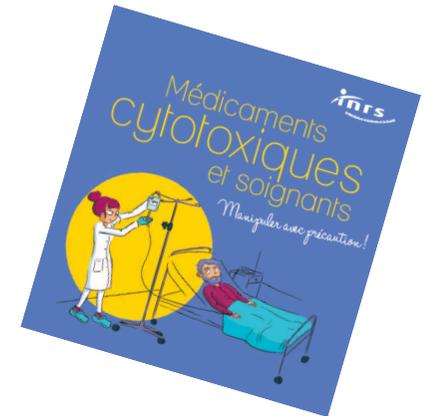
## 3.1 Les recommandations

### - 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*



## Efficacité des recommandations ? (étude avant/après)

- Prise de conscience de la dangerosité des MAC par les agents
- Mise en place de formations et d'informations
- Evaluer l'**adhérence** aux recommandations

# III. Gestion de ce risque en pratique

---

## 3.1 Les recommandations

### INRS (plaquettes d'informations)

- Réduire et maîtriser la contamination des sols et des surfaces
- **Port des gants**
  - Maximum 30 minutes
  - Types : (non poudrés)
  - Nitrile, néoprène ou latex à manchette longue recouvrant la surblouse
  - Les retirer sans se contaminer les mains
  - Hygiène des mains après le retrait des gants (eau/savon)
- **Surblouse anti-projection à manches longues et serrées** lors
  - Administration des MAC
  - Manipulation des excréta
  - Manipulation d'objets souillés par excréta des patients (draps, vêtements, ...)
  - En cas de risque d'éclaboussure
  - Porter un tablier imperméable sur la surblouse
- **Masque anti-projection et lunettes de protections**
  - En cas de risque d'éclaboussure
- **Chaussures lavables antidérapantes**

# III. Gestion de ce risque en pratique

---

## 3.1 Les recommandations

### En pratique

#### Constituer un groupe de travail multidisciplinaire au sein de l'institution

comprenant du personnel du

- Service de santé au travail,
- Services d'oncologie (adultes, pédiatriques),
- Pharmacie,
- Hygiène Hospitalière,
- Service hygiène des locaux, ...

#### Objectifs de ce groupe

- Émettre des recommandations pour la protection du personnel
  - Rédaction de procédures pour les différentes phases de contact direct/indirect avec les MAC*
- Rédaction de procédures en cas d'exposition accidentelle
- Proposition d'un programme de formation
- Inciter au signalement des événements indésirables et des cas d'exposition accidentelle
- Réflexion sur la protection des femmes enceintes

# III. Gestion de ce risque en pratique

## 3.1 Les recommandations

- **Constitution de kits d'urgence en cas de déversement accidentel et accident exposant aux MAC**
  - kits, instruction et plaquette (Plaquette INRS A820)
  - possibilité de réaliser des **prélèvements urinaires** pour documenter une éventuelle contamination interne (= passage dans l'organisme du MAC)

**Décontamination**  
en cas de déversement accidentel  
Travailler en sécurité avec les médicaments cytotoxiques

**Le kit doit être à proximité immédiate lors des soins et remplacé après usage.**

**Contenu du kit de décontamination**

- Rubrique antiprospection à usage unique.
- Manchons longs, remontrés aux poignets, à porter sur les vêtements de travail.
- Tablier imperméable à usage unique.
- Masque antiprospection à usage unique - avec valves intégrées, - ou avec lunettes de protection.
- Charlottes.
- Deux paires de gants de protection antiprospection.
- Deux paires de gants épais à manches longues en nitrile, nœuds ou latex.
- Panneau de signalisation.
- Housses plastiques.
- Canevas d'essorage.
- Chaises absorbantes.
- Trousse à usage unique pour nettoyage de débris.
- Sac DAORI.
- Seringues à usage unique.
- Détergent pour surfaces.

**Procédure de décontamination**

- Faire suiter toute zone non concernée.
- Invalider l'accès (panneau de signalisation).
- Fermer les fenêtres.
- Retirer les équipements souillés et enfiler le tenue de protection du lit.
- Déposer le produit gelifiant ou utiliser les cannes d'essorage pour un petit déversement.
- Ramasser le mélange gelifié avec les champs absorbants, les fiches brosses, de traitement vers l'intérieur de la zone.
- Enlever les déchets au fur et à mesure dans le sac DAORI.
- Laver à l'eau de javal la zone souillée après le détergent de javal et vers l'extérieur.
- Rapprocher trois fois le lavage.
- Retirer et jeter l'équipement de protection individuelle dans le sac DAORI et le fermer.
- Se laver les mains à l'eau et au savon.



**EN CAS DE PROJECTION OU DE CONTACT**

**Yeux**

- Rincer immédiatement les vêtements souillés et les gants.
- Rincer les yeux exposés à grande eau pendant au moins 15 minutes puis frotter à l'eau et au savon.

**Nose**

- Rincer immédiatement et abondamment les yeux à l'eau courante pendant au moins 15 minutes, paupières bien écartées.

**En cas de port de lunettes ou contact, les rincer si possible avant à grand jet d'eau pendant le lavage.**

**Après tout contact, consulter un avis médical, déclarer l'accident du travail et le signaler au médecin du travail.**

**Pour toute question, et en cas de grossesse ou projet de grossesse, contacter le service de santé au travail.**

**INRS** Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles  
11 rue de Valenciennes 92561 Neuilly-sur-Seine Cedex - Tél. 01 47 34 20 20 - Courriel : [contact@inrs.fr](mailto:contact@inrs.fr) - [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr)

# III. Gestion de ce risque en pratique

## 3.2 Les EPI

### 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 ? (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 index 2
	(P) Péroxyde hydrogene 30%	>30 min index 2
	(O) Ammoniaque 25%	>30 min index 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
<b>Alimentarité</b>		
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

# III. Gestion de ce risque en pratique

---

## 3.3 Evaluation de la connaissance des personnels

Les IDE ne mesurent pas les risques liés à l'exposition aux MAC par manque de connaissances sur

- la dangerosité des MAC,
- les sources d'exposition,
- les voies de contamination

- **une formation est nécessaire**

# III. Gestion de ce risque en pratique

## 3.4 Surveillance des personnels exposés

*Comment faire en pratique pour le médecin du travail ?*

**La SBEP : outil de choix**

**« Recommandations françaises de bonne pratique pour la SBEP »**

*(SFMT, STC, SFTA, 2016)*

**Adaptées pour le cas des expositions professionnelles aux MAC**

*(Lepage et al, ToxAC, 2017)*



Promoteur : SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MÉDECINE DU TRAVAIL

Partenaires : SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE TOXICOLOGIE ANALYTIQUE  
SOCIÉTÉ DE TOXICOLOGIE CLINIQUE

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE  
SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DES EXPOSITIONS  
PROFESSIONNELLES AUX AGENTS CHIMIQUES

ARGUMENTAIRE  
Mai 2016



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



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<sup>a,b</sup>, Mireille Canal-Raffin<sup>c,d</sup>,  
Antoine Villa<sup>e,\*</sup>

# III. Gestion de ce risque en pratique

---

## 3.4 Surveillance des personnels exposés

*L'intervention de SBEP comprend 5 étapes*

1. Etape préparatoire avant intervention
2. Elaboration d'un plan de prélèvements
3. Documents obligatoires accompagnant les prélèvements
4. Interprétation des résultats
5. Rendu des résultats

# III. Gestion de ce risque en pratique

---

## 3.4 Surveillance des personnels exposés

### - Etape n°1 : étape préparatoire

La contamination des professionnels aux MAC  
=  **sujet sensible**

L'intervention nécessite *au sein de l'institution*

- **la constitution d'un groupe de travail** multidisciplinaire animé / médecin du travail
- **des réunions d'information**
  - Directeurs, CHSCT, cadres de santé, chefs de service, services de soins

- **une étude de la consommation** des MAC  
(nature, fréquence)

**Choix des IBE** représentatif de l'activité  
(Indicateur Biologique de l'Exposition)

- **une étude complète du circuit des MAC et excréta**

**Identification des services** et des  
**professionnels** à évaluer en priorité

L'intervention nécessite *au sein de chaque service à évaluer*

- la constitution de **groupes d'exposition homogène** (GEH), n=6 au minimum

# III. Gestion de ce risque en pratique

---

## 3.4 Surveillance des personnels exposés

### - Etape n°2 : Elaboration d'un plan de prélèvements

2.1. Matrice biologique de choix : les urines

2.2. Choix des IBE spécifiques de l'exposition aux MAC

2.3. Choix du laboratoire

2.4. Moment(s) de prélèvement

2.5. Modalités de recueil des échantillons et de transport

# III. Gestion de ce risque en pratique

---

## 3.4 Surveillance des personnels exposés

### - Etape n°2 : 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**

# III. Gestion de ce risque en pratique

## 3.4 Surveillance des personnels exposés

### - Etape n°2 : Elaboration d'un plan de prélèvements

#### 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
<b>CHU de Bordeaux</b> 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
<b>CH Lariboisière</b> Laboratoire de Toxicologie Biologique	Dr J Poupon joel.poupon@lrb.aphp.fr Tél : 01 49 95 66 00
<b>CHRU de Lille</b> Unité Fonctionnelle de Toxicologie – Centre de Biologie Pathologie	Pr D Allorge delphine.allorge@chru-lille.fr Tél : 03 20 44 49 60
<b>CHU de Limoges</b> 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
<b>CH Lyon Sud</b> Laboratoire de Pharmaco-Toxicologie	Pr J Guitton jerome.guitton@chu-lyon.fr Tél : 04 78 86 16 01
<b>Institut de Cancérologie de l'Ouest</b> Département de Biopathologie	Dr C Bobin-Dubigeon christine.bobin-dubigeon@univ-nantes.fr Tél : 02 40 67 99 60
<b>ToxiLabo</b>	A Seche / J Rousseau Direction@toxilabo.fr Tél : 02 51 77 70 82
<b>CHU de Liège</b> 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
<b>Cliniques Universitaires St Luc</b> Unité de Toxicologie Industrielle et Environnementale	Pr V Haufroid vincent.haufroid@uclouvain.be Tél : 00 32 2 764 67 28 ou 67 25

# III. Gestion de ce risque en pratique

---

## 3.4 Surveillance des personnels exposés

### - Etape n°2 : Elaboration d'un plan de prélèvements

#### 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, épirubicine, doxorubicine, métabolite du 5-FU

- (2<sup>ème</sup> **prélèvement urinaire** : en début de poste - début de cycle)

# III. Gestion de ce risque en pratique

---

## 3.4 Surveillance des personnels exposés

- **Etape n°3 : documents accompagnant les prélèvements**
- **une prescription médicale obligatoire**
- **et la Fiche de Renseignements Médico-Professionnels (FRMP)**
- **indispensables** pour l'interprétation des résultats de la SBEP
  - car permet de recueillir
    - Dates et heures de prélèvements
    - Date et heure d'exposition
    - MAC manipulés (nature, quantité)
    - Tâches effectuées (préparation, administration, soins à un patient traité...)
    - Conditions d'exposition dont
      - Les équipements de protection collective
      - Le port des équipements de protection individuelle

# III. Gestion de ce risque en pratique

## 3.4 Surveillance des personnels exposés

### Modèle de Fiche de Renseignements Médico-Professionnels (FRMP) adaptée/ MAC (Lepage et al, ToxAC, 2017)

VOLET A REMPLIR PAR LE MEDECIN OU L'INFIRMIER(RE) DE SANTE AU TRAVAIL	
<b>Type d'analyse à effectuer</b>	
IBE(s) à analyser : _____	
Milieu biologique collecté : _____	
MAC* concerné(s) : _____	
<b>Entreprise du lieu d'exposition</b>	
Nom de l'entreprise : _____	
Nom du responsable : _____	
Adresse : _____	
Secteur d'activité : _____	
Code NAF : _____	
<b>Prescripteur de la surveillance biologique</b>	
Nom du Médecin du Travail (ou numéro d'identifiant unique) : _____	
Nom du Service de Santé au Travail : _____	
Adresse : _____	
Téléphone : _____	
e-mail : _____	
<b>Identification du Préleveur de l'échantillon</b>	
Nom du préleveur : _____	
Qualité du préleveur : _____	
Téléphone : _____	
e-mail : _____	
<b>Recueil et transport de l'échantillon</b>	
Date du prélèvement : ____/____/____ Heure du prélèvement : ____H	
Date d'envoi au laboratoire : ____/____/____	
Moment de prélèvement dans la journée : <input type="checkbox"/> Début <input type="checkbox"/> Fin de poste + 6 à 10 H	
Moment de prélèvement dans la semaine **: <input type="checkbox"/> J1 <input type="checkbox"/> J2 <input type="checkbox"/> J3 <input type="checkbox"/> J4 <input type="checkbox"/> J5	
Nature du prélèvement (matrice biologique et matériels utilisés) : _____	
Température de stockage : <input type="checkbox"/> ambiante <input type="checkbox"/> 4°C <input type="checkbox"/> -18°C <input type="checkbox"/> Température de _____	
<b>Renseignements individuels</b>	
Nom : _____	
Prénom : _____	
Sexe : <input type="checkbox"/> Féminin <input type="checkbox"/> Masculin	
Date de naissance : ____/____/____	
Nom et adresse de l'employeur actuel : _____	
Tabagisme : <input type="checkbox"/> Fumeur <input type="checkbox"/> Non-Fumeur <input type="checkbox"/> Ex-Fumeur	
Nombre de cigarettes fumées dans les 24 heures avant le prélèvement : _____	
Alimentation au poste de travail : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Onychophagie : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
<b>Exposition extra-professionnelle :</b>	
<input type="checkbox"/> Traitement personnel par MAC au cours des 6 derniers mois <input type="checkbox"/> Traitement par MAC d'un proche au domicile au cours des 6 derniers mois <input type="checkbox"/> Traitement d'un animal de compagnie par MAC au cours des 6 derniers mois	
si dosage du platine urinaire : <input type="checkbox"/> port d'une prothèse dentaire <input type="checkbox"/> port d'une prothèse mammaire	
<b>Nature du poste de travail :</b>	

VOLET A REMPLIR PAR L'EQUIPE PLURIDISCIPLINAIRE	
<b>Activité professionnelle le jour du prélèvement</b>	
Description des principales tâches exposantes aux MAC ou lors de la prise en charge de patients traités par des MAC	
<input type="checkbox"/> Reconstitution (durée/jour) : ____ H ____ min	<input type="checkbox"/> Réception/manipulation de poches de MAC : ____ fois/jour
<input type="checkbox"/> Administration : ____ fois/jour	<input type="checkbox"/> Débranchement : ____ fois/jour
<input type="checkbox"/> Toilette des patients : ____ fois/jour	<input type="checkbox"/> Sondage urinaire : ____ fois/jour
<input type="checkbox"/> Gestion des déchets de MAC : ____ fois/jour	<input type="checkbox"/> Gestion des excréta : ____ fois/jour
<input type="checkbox"/> Entretien des chambres : ____ chambres/jour	<input type="checkbox"/> Entretien des toilettes/salles de bain : ____ fois/jour
<input type="checkbox"/> Autre : _____	
Accident d'exposition* <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
Nombre de patients pris en charge, traités par MAC : _____	
MAC (s) utilisé(s) (nom de la molécule ou à défaut nom commercial précis, quantité totale manipulée, nombre de manipulation par molécule) : _____	
Horaire de travail : Début de poste : ____ H ____ Fin de poste : ____ H ____	
Horaire de la (des) tâches exposantes aux MAC : Début de tache : ____ H ____ Fin de tache : ____ H ____	
<b>Moyens de protection collective utilisés le jour du prélèvement</b>	
Protection collective : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
Type de protection : <input type="checkbox"/> Hotte à flux laminaire horizontal <input type="checkbox"/> Hotte à flux laminaire vertical : PSM de type <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> Isolateur	
Vérification récente (< 1 an) de son efficacité : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> Ne sais pas	
<b>Moyens de protection individuelle utilisés le jour du prélèvement</b>	
<b>Masque respiratoire :</b> <input type="checkbox"/> OUI, systématiquement <input type="checkbox"/> Parfois <input type="checkbox"/> NON	
Etat : <input type="checkbox"/> Neuf <input type="checkbox"/> Usagé	
Type de masque : <input type="checkbox"/> Chirurgical <input type="checkbox"/> P1 ou FFP1 <input type="checkbox"/> P2 ou FFP2 <input type="checkbox"/> P3 ou FFP3 <input type="checkbox"/> Autre	
<b>Gants :</b> <input type="checkbox"/> OUI, systématiquement <input type="checkbox"/> Parfois <input type="checkbox"/> NON	
Type de gants : <input type="checkbox"/> Latex <input type="checkbox"/> Nitrile <input type="checkbox"/> Néoprène <input type="checkbox"/> Vinyle <input type="checkbox"/> PVC	
Nombre de paire de gants : <input type="checkbox"/> 1 paire <input type="checkbox"/> 2 paires	
Manches : <input type="checkbox"/> courtes <input type="checkbox"/> longues	
<b>Vêtements de travail :</b> <input type="checkbox"/> blouse <input type="checkbox"/> sur-blouse <input type="checkbox"/> tablier PVC <input type="checkbox"/> charlotte	
Changé ce jour (blouse) : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
<b>Lunettes (si risque de projection) :</b> <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> Parfois <input type="checkbox"/> NON	
<b>Activité professionnelle antérieure au jour de prélèvement</b>	
Exposition aux MAC dans les 7 jours avant le prélèvement : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
Type d'exposition : <input type="checkbox"/> Habituelle <input type="checkbox"/> Non habituelle <input type="checkbox"/> Accidentelle*	
➤ Contact avec des excréta de patients traités avec port EPI <input type="checkbox"/> Contact avec du linge souillé	
Descriptifs des tâches exposantes : _____	
MAC (s) utilisé(s) (nom de la molécule ou à défaut nom commercial précis) : _____	
Nombre de patients pris en charge, traités par MAC : _____ par jour ou _____ par semaine	
Moyens de protection (si différents du jour de prélèvement) : _____	

# III. Gestion de ce risque en pratique

---

## 3.4 Surveillance des personnels exposés

### - Etape n° 4 : Interprétation des résultats

#### - un sujet est considéré comme contaminé

- si l'IBE au MAC ciblé **est présent** dans un de ses prélèvements urinaires à une **concentration  $\geq$  Limite de quantification** de la méthode analytique ou à l'état de traces.
- **!! importance** de choisir des méthodes analytiques (LQ les plus basses possibles)

**!!!! Risque de faux négatifs si la valeur de la LQ est élevée, inadaptée pour une SBEP**

#### - pas de valeur biologique d'interprétation (VBI)

→ pas d'interprétation possible vis-à-vis d'un éventuel risque pour la santé des personnels contaminés mais ceux sont des molécules CMR donc le principe ALARA s'applique

**Objectifs de prévention, sensibilisation et de limiter les exposition à un niveau le plus bas possible**

# III. Gestion de ce risque en pratique

---

## 3.4 Surveillance des personnels exposés

### - Etape n° 4 : Interprétation des résultats

- Un cas de contamination doit constituer un signal d'alerte
  - Soit **défaillance des équipements de protection collective et/ou individuelle**
    - importance des données recueillies dans la FRMP
  - Soit **un environnement du travail contaminé** (surfaces ++++)
    - réaliser des prélèvements surfaciques pour étudier les zones contaminées
    - et/ou évaluer l'efficacité des décontaminations des surfaces

# III. Gestion de ce risque en pratique

---

## 3.4 Surveillance des personnels exposés

### - Etape n° 5 - rendu des résultats par le médecin du travail

#### 1. restitution individuelle

- en **face à face** lors d'une consultation médicale pour les cas contaminés
- sensibilisation au risque, rappel des recommandations
- archivage des résultats individuels dans le dossier médical du salariés au sein du Service de Santé au travail

« Traçabilité de l'exposition » : Code du Travail article L4624-2

#### 2. restitution collective

- résultats anonymes
- résultats globaux au sein du GEH
- rendu aux services étudiés, CHSCT, direction

# III. Gestion de ce risque en pratique

---

## 3.4 Surveillance des personnels exposés

### *SBEP aux MAC vous permettra*

- Traçabilité individuelle (archivé dans le dossier médical)
- Interprétation collective (GEH)
- Évaluation de l'efficacité des mesures de protection collective et individuelle
- Identification des postes à risques
- Documenter les cas d'accidents exposant aux MAC

# III. Gestion de ce risque en pratique

## 3.5 Surveillance de l'environnement de travail

### **Quand et comment réaliser les prélèvements de surface (frottis) ?** (RST n°151, 2017)

#### - Etape n° 1 : choix des zones à prélever

- réaliser à l'échelle du service une **étude du circuit du MAC**, des déchets biologiques, du linge sale....
- repérer sur un **plan de masse** du service les zones à prélever

**Ex :** plan de travail, zone de contact avec les mains

(interrupteur, poignée de porte, poignée de réfrigérateur, téléphone, souris, clavier d'ordinateur, barre de lit.....)

QR 122

### Vos questions/nos réponses

#### Contamination par les médicaments anticancéreux Quand et comment réaliser des frottis de surface ?

**La réponse des Drs Jean Passeron, département Etudes et assistance médicale au TRS, et Mireille Canal-Ruffin, laborateur de pharmacologie et de toxicologie du CHU de Bordeaux.**

Cette Q&R remplace la Q&R 8 : « Réaliser des frottis de surface dans des locaux de préparation et d'administration de chimiothérapies ».

**Afin d'évaluer une éventuelle contamination de l'environnement de travail des professionnels de santé, quels médicaments anticancéreux peuvent être recherchés sur des frottis de surface ? À qui peut-on s'adresser pour les réaliser et les analyser ?**

Les professionnels de santé manipulant des médicaments anticancéreux (ou cytotoxiques) sont exposés tant par voie respiratoire que cutanée, voire digestive. Dans le cadre de l'évaluation des expositions professionnelles et afin de sensibiliser les salariés potentiellement exposés, plusieurs outils sont disponibles. Alors que la métrologie d'atmosphère est assez peu utilisée dans ce contexte, il peut être pertinent de réaliser une surveillance biologique de l'exposition professionnelle (SEP) quand elle est disponible ainsi que des frottis de surfaces (ou prélèvements surfaciques).

En effet, une contamination de l'environnement du poste de travail (plans de travail, sols, poignées de porte, téléphones...) ainsi que du salarié (avant-bras, visage, gants...) a été fréquemment retrouvée, même lorsque des mesures de prévention adaptées sont appliquées [1]. Les frottis de surface permettent de détecter les éventuelles sources de contamination et d'orienter les mesures de prévention à mettre en œuvre. Ils peuvent par la même occasion remplir un objectif de sensibilisation et de formation du personnel. Bien qu'il n'existe pas de valeur de référence pour caractériser la contamination des surfaces, il est important de vérifier l'absence de médicaments anticancéreux sur celles-ci grâce aux prélèvements surfaciques, d'autant qu'il s'agit d'une

technique relativement simple dans sa mise en œuvre. En fonction des molécules manipulées dans chaque service, il conviendra de choisir le traceur d'exposition le plus pertinent. En pratique, le choix se portera vers le médicament anticancéreux le plus utilisé en termes de fréquence et de quantité.

La stratégie d'échantillonnage, qui concerne entre autres les surfaces à prélever et les moments de prélèvement, devra prendre en compte différents facteurs qui peuvent influencer les risques de contamination, notamment la volatilité du produit, l'écrasement de comprimés, la qualité et la résistance de la surface, la nature des manipulations requises et du contenant final pour l'administration. L'INRS réalise actuellement une étude méthodologique, toutes substances confondues, sur la façon de faire des prélèvements de surfaces pour cela des entreprises ou postes de travail généraux l'émission d'agents chimiques susceptibles de se déposer sur les surfaces environnantes sont recherchés [2]. L'objectif de cette étude est de proposer des guides méthodologiques et d'harmoniser les pratiques de terrain [3].

A ce jour, plusieurs laboratoires analysent ces frottis de surface en routine en France et dans les pays frontaliers. Certains laboratoires ont bien voulu transmettre à l'INRS les dosages qu'ils effectuent (tableau 1 page suivante). Au total, plus de 35 médicaments anticancéreux peuvent être recherchés dans les frottis surfaciques.

Des kits de prélèvement peuvent être envoyés directement par le laboratoire réalisant les analyses.

# III. Gestion de ce risque en pratique

## 3.5 Surveillance de l'environnement de travail

*Quand et comment réaliser les prélèvements de surface ?*

- Etape n° 2 : choix des molécules (> 22 molécules)

7 laboratoires disponibles

dont 2 Belges

*Kits de prélèvements  
délivrés par le laboratoire  
dans la plupart des cas*

	Nantes	Bordeaux	Nantes	Lille	Louvain	Liège	Lyon
	Toxilabo	CHU Pellegrin	Centre René Gauducheau	CHRU de Lille	UCL		CHU Lyon
5-FU	X	X	X	X	X	X	X
Cyclophosphamide		X	X	X	X	X	X
Cytarabine		X		X	X		X
Dacarbazine		X		X			X
Daunorubicine		X					
Docetaxel					X		X
Doxorubicine		X	X	X	X		X
Epirubicine		X	X				X
Etoposide		X					X
Gemcitabine		X	X	X			X
Ifosfamide		X	X	X	X		X
Irinotecan				X	X		X
Melphalan							X
Methotrexate		X		X	X		X
Mitomycine		X					
Paclitaxel		X					X
Permetrexed		X					X
Thiotépa					X		
Topotécan							X
Sels de Platine (Carboplatine, Cisplatine, Oxaliplatine)	X					X	X
Vinblastine							X
Vincristine		X					

# III. Gestion de ce risque en pratique

---

## 3.5 Surveillance de l'environnement de travail

*Quand et comment réaliser les prélèvements de surface ?*

### - Etape n° 3 : Moments des prélèvements

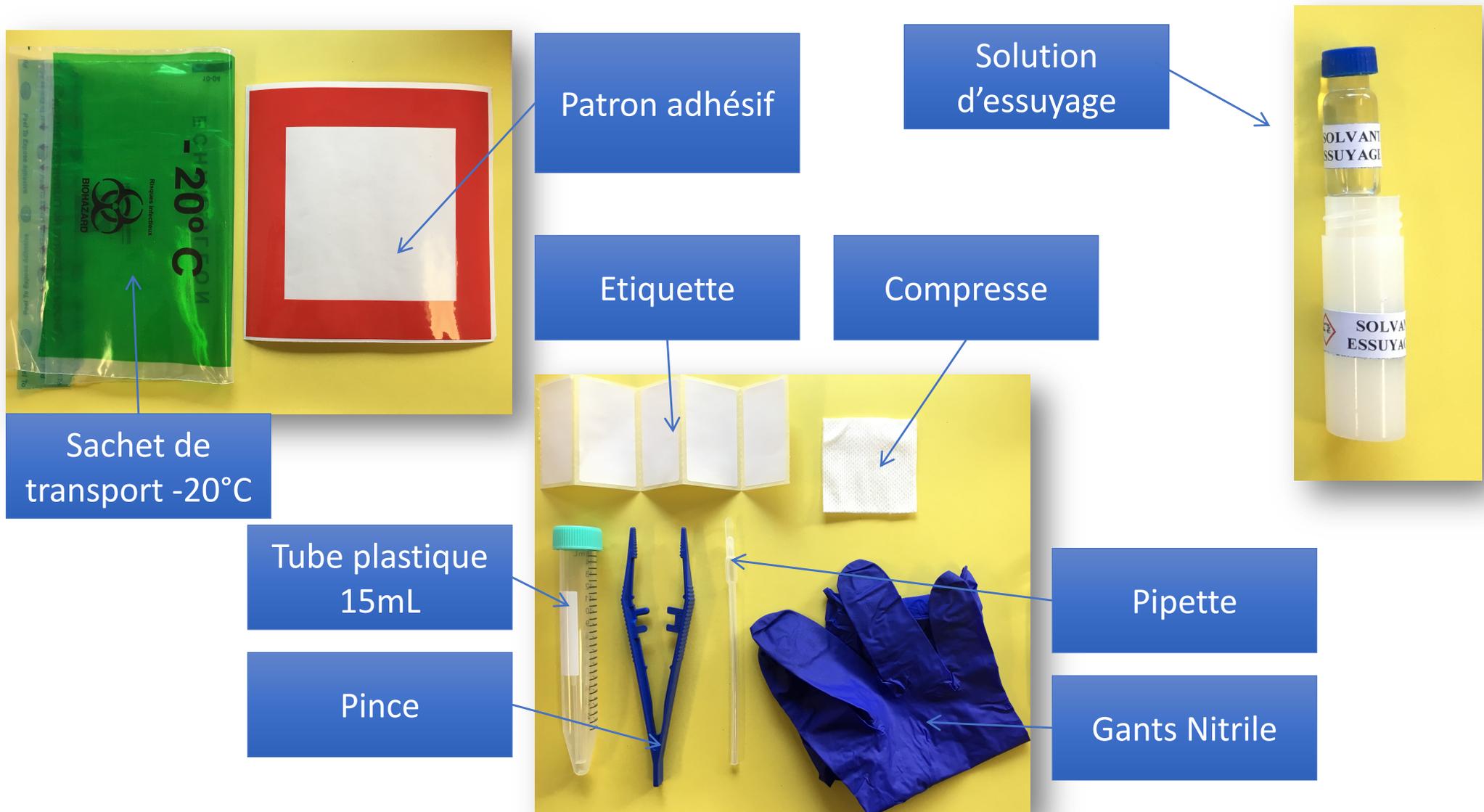
**Selon les objectifs fixés de cette intervention**

- **avant nettoyage des surfaces** pour évaluer l'état de contamination
  - en fin de journée,
  - en fin de journée, fin de semaine
- **après nettoyage des surfaces** pour évaluer l'efficacité des procédures de décontamination

# III. Gestion de ce risque en pratique

## 3.5 Surveillance de l'environnement de travail

*Kit et Procédé d'essuyage développé au CHU de Bordeaux*



# III. Gestion de ce risque en pratique

## 3.5 Surveillance de l'environnement de travail

*Méthode de dosage développée au CHU de Bordeaux*

Médicaments anticancéreux	LQ (pg/compresse)	LQ (ng/L)	LQ publiées (ng/L)
Daunorubicine	10	100	5000
Methotrexate	2.5	25	60
Doxorubicine	5	50	500
Epirubicine	10	100	180
Etoposide	10	100	370
Cyclophosphamide	5	50	70
Ifosfamide	5	50	70
Gemcitabine	5	50	100
Pemetrexed	500	5000	1000
Paclitaxel	50	500	30
Cytarabine	100	1000	250
Dacarbazine	500	5 000	1000
5FU	100	1 000	170
Vincristine	50	500	170
Mitomycine C	100	1000	710

**15 molécules  
recherchées simultanément  
Par LC-MS/MS**

**Limite de  
quantification plus  
basse / littérature  
pour 8 MAC**

***pas de valeur limite  
réglementaire***

***L'objectif à atteindre descendre à  
des niveaux les plus faibles  
possibles***

# III. Gestion de ce risque en pratique

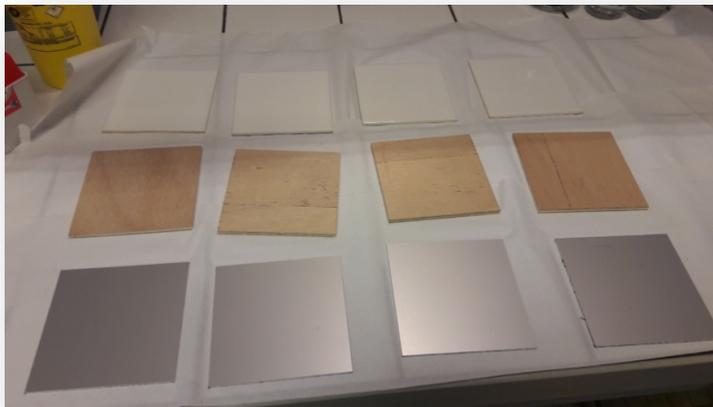
## 3.5 Surveillance de l'environnement de travail

Kit développé au CHU de Bordeaux

Aucune variabilité au regard

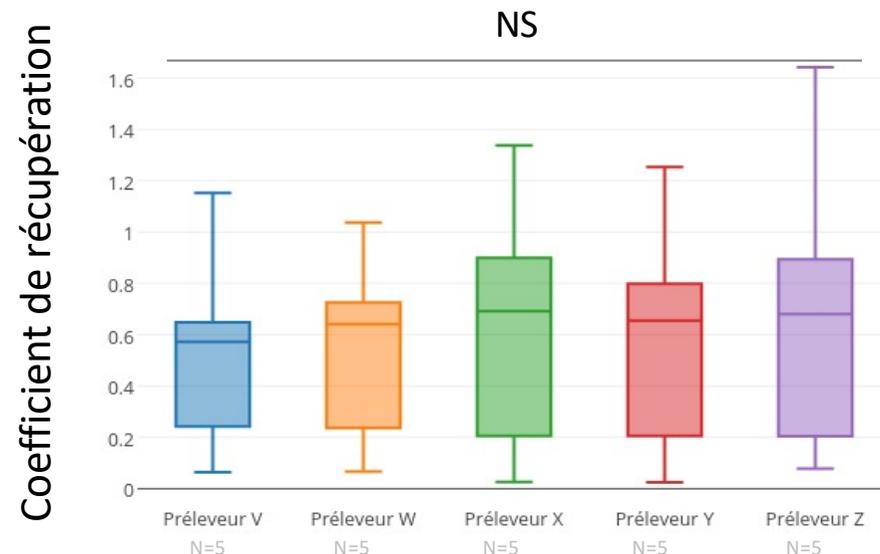
du type de surface essuyée

(verre, formica, mélaminé, inox, aluminium, linoléum, faïence)



Pas de différence significative entre surfaces planes non absorbantes

de l'opérateur en charge du prélèvement



Distribution des coefficients moyens de récupération des MAC en fonction du préleveur

(n= 5/personne; n= 5 personnes ; ns, non significatif p = 0,85 ; ANOVA)

# III. Gestion de ce risque en pratique

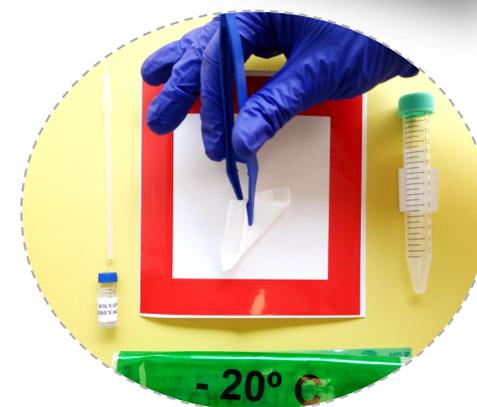
## 3.5 Surveillance de l'environnement de travail

**Outil complet** (kit de prélèvement + méthode de dosage du CHU de Bordeaux)

- ✓ Est spécifique et de haute sensibilité
- ✓ 15 MAC identifiés et quantifiés simultanément
- ✓ *Utilisable quelque soit l'environnement de travail à étudier*  
unité de pharmacotechnie, service de soins, clinique vétérinaire, soins à domicile, industrie pharmaceutique, blanchisserie
- ✓ Pas variation dans le procédé d'essuyage (surface, opérateur)
- ✓ Kit simple d'utilisation et prêt à l'emploi

**... vous permet**

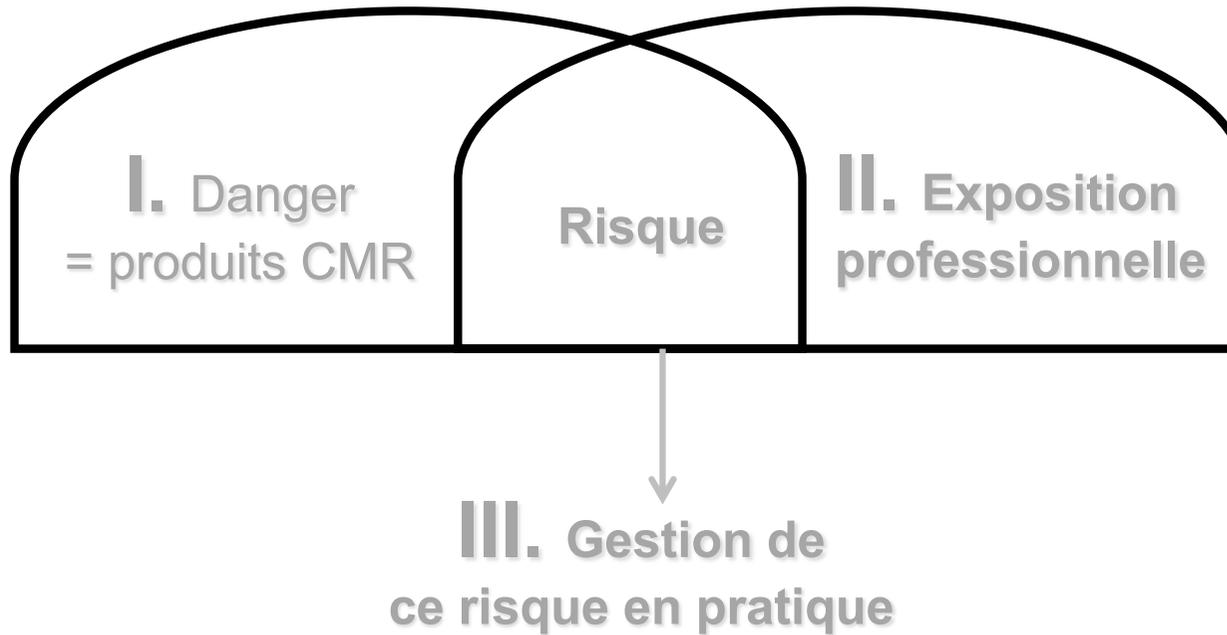
1. Identifier les sources de contamination
2. Sensibiliser et former le personnel
3. Vérifier l'efficacité des moyens de décontamination des surfaces
4. Comprendre comment les professionnels se contaminent
5. Assurer une traçabilité des surfaces



**Kit disponible en routine**  
pour toute intervention de santé  
au travail

# IV. Exemples

---



## **IV.** *Exemple d'applications sur le terrain*

4.1. SBEP

4.2. Métrologie de surface

# IV. Exemples

## 4.1 SBEP au CHU de Bordeaux

Démarrage en 2012 au sein des URCC

- Préparateurs en pharmacie

Etude en cours (PHRC-I)

- Infirmières

### Objectifs :

- évaluer la contamination interne des IDE au CHU de Bordeaux et IUCT-Oncopôle de Toulouse
- étudier les déterminants de cette contamination

### Méthode : (BMJ Open, 2019)

- 5 IBE urinaires aux MAC
- Auto-questionnaire

Open access Protocol

### BMJ Open Study protocol for the assessment of nurses internal contamination by antineoplastic drugs in hospital centres: a cross-sectional multicentre descriptive study

Antoine Villa,<sup>1,2,3</sup> Mathieu Molimard,<sup>1,3,4</sup> Emmanuelle Bignon,<sup>5</sup> Béatrice Martinez,<sup>1,3</sup> Magali Rouyer,<sup>5</sup> Simone Mathoulin-Pelissier,<sup>1,3</sup> Isabelle Baldi,<sup>1,3,6</sup> Catherine Verdun-Esquer,<sup>5</sup> Mireille Canal-Raffin <sup>1,3,4</sup>

To cite: Villa A, Molimard M, Bignon E, et al. Study protocol for the assessment of nurses internal contamination by antineoplastic drugs in hospital centres: a cross-sectional multicentre descriptive study. *BMJ Open* 2019;9:e033040. doi:10.1136/bmjopen-2019-033040

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033040>).

Received 17 July 2019  
Revised 18 September 2019  
Accepted 07 October 2019

 Check for updates

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to Dr Mireille Canal-Raffin; mireille.canal-raffin@u-bordeaux.fr

**ABSTRACT**  
**Introduction** Antineoplastic drugs (AD) are potentially carcinogenic and/or reprotoxic molecules. Healthcare professionals are increasingly exposed to these drugs and can be potentially contaminated by them. Internal contamination of professionals is a key concern for occupational physicians in the assessment and management of occupational risks in healthcare settings. Objectives of this study are to report AD internal contamination rate in nursing staff and to identify factors associated with internal contamination.

**Methods and analysis** This trial will be conducted in two French hospital centres: University Hospital of Bordeaux and IUCT-Oncopôle de Toulouse. The target population is nurses practicing in one of the fifteen selected care departments where at least one of the five studied AD is handled (5-fluorouracil, cyclophosphamide, doxorubicin, ifosfamide, methotrexate). The trial will be conducted with the following steps: (1) development of analytical methods to quantify AD urine biomarkers, (2) study of the workplace and organization around AD in each care department (transport and handling, professional practices, personal and collective protection equipments available) (3) development of a self-questionnaire detailing professional activities during the day of inclusion, (4) nurses inclusion (urine samples and self-questionnaire collection), (5) urine assays, (6) data analysis.

**Ethics and dissemination** The study protocol has been approved by the French Advisory Committee on the Treatment of Information in Health Research (CCTIRS) and by the French Data Protection Authority (CNIL). Following the opinion of the Regional Committee for the Protection of Persons, this study is outside the scope of the provisions governing biomedical research and routine care (n°2014/87). The results will be submitted to peer-reviewed journals and reported at suitable national and international meetings.

**Trial registration number** NCT03137641.

### INTRODUCTION

The number of cancer cases is constantly increasing worldwide and consequently, the

### Strengths and limitations of this study

- For reliable detection and to reduce the number of misclassifications as uncontaminated, the analytical methods used will be specific, highly sensitive, will use isotopic internal standard to normalise urine matrix effect and the antineoplastic drugs (AD) urine stability during storage will be studied.
- Exposure biomarkers of five ADs will be analysed in each urine sample and AD concentration will be expressed in ng/L and in ng/g of urinary creatinine to account for urine dilution.
- The care departments of the study are selected among different medical specialties.
- The data from the self-questionnaires coupled with the results of the urine assays will serve to identify factors associated with internal contamination.
- This study will only assess the internal contamination of nurses and the environmental contamination of working surface will be performed separately in another study.

administration of antineoplastic drugs (ADs) is more and more widespread. In France, more than 320 000 people were treated with AD in 2015.<sup>1</sup> This leads to an increase in the use of these products by health professionals in terms of frequency and quantities handled and therefore to an increase in occupational exposure to these substances. According to the Sumer survey conducted with occupational physicians in 2010, more than 49 400 employees were potentially exposed to these drugs in France<sup>2</sup> and more than 5.5 million employees in the USA in 2003.<sup>3</sup> Several professions are concerned by this exposure, including pharmacist technicians, pharmacists, couriers, nurses, assistant nurses, hospital agents and doctors.

BMJ

Villa A, et al. *BMJ Open* 2019;9:e033040. doi:10.1136/bmjopen-2019-033040

## Déploiement SBEP en routine, 2019, au CHU

- traçabilité des expositions et archivage des données dans le dossier médical
- pour le suivi des agents exposés à ces CMR et lors d'accidents exposants

# IV. Exemples

---

## 4.1 SBEP au CHU de Bordeaux

**Etude en cours (PHRC-I) : 1<sup>er</sup> résultats présentés en CHSCT**

Taux de contamination interne: **59,6 %** (31/52 IDE)

70,9 % contaminées à 1 molécule

22,6 % à 2 molécules

6,4 % à 3 molécules

Niveaux de concentrations faibles

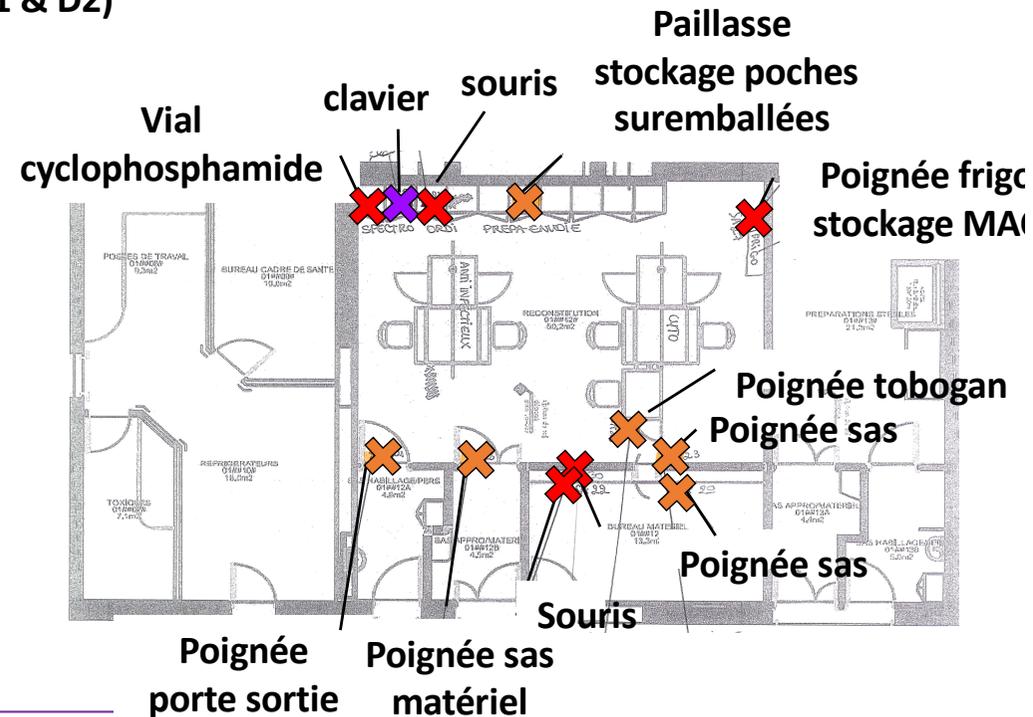
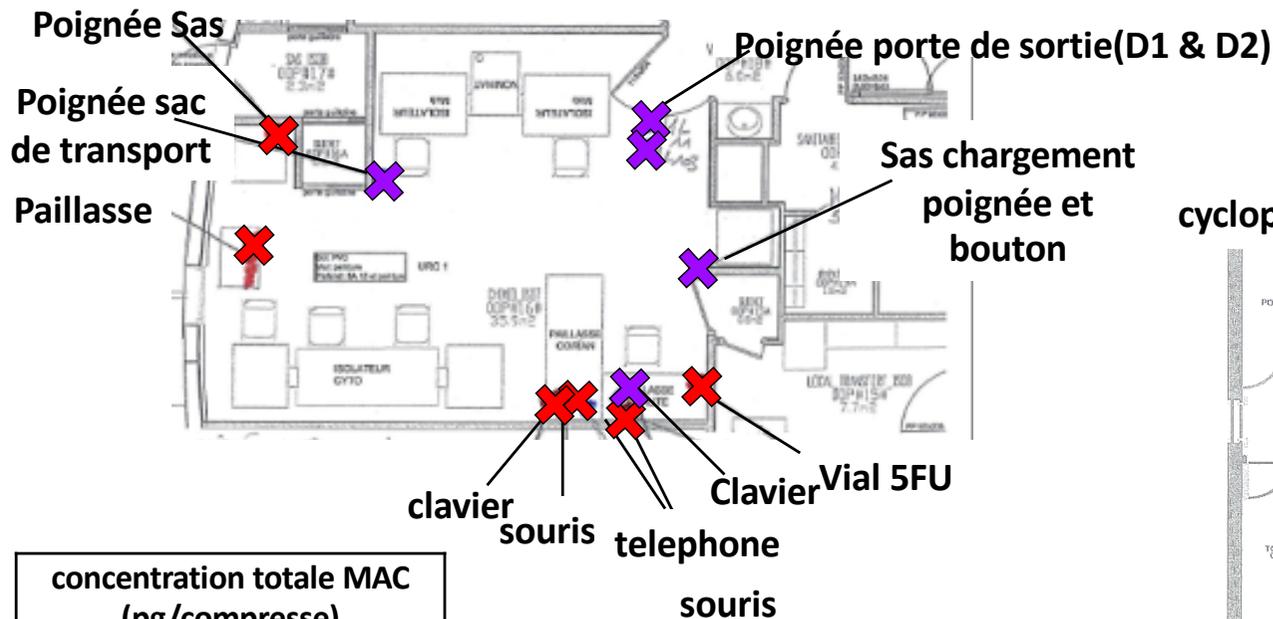
- **médianes proches des limites de quantification des méthodes**  
= de l'ordre du ng/L (2,5 à 20 ng/L selon les molécules)  
= un million de fois plus faible / celles retrouvées dans les urines des patients traités
- **32 % des IDE contaminées (n=10/31) sont à l'état de traces**

# IV. Exemples

## 4.2 Métrologie de surface

**Ex : 2 unités de reconstitutions centralisées des chimiothérapies, URCC 2018**

**100 % (n=24/24) des prélèvements contaminés**



concentration totale MAC (pg/compresse)
<LQ
Traces
2,5-10
10-100
100-1 000
1 000-10 000 : 1 – 10ng
10 000-100 000 : 10-100ng
100 000-1 000 000 : 0,1-1µg
>1 000 000

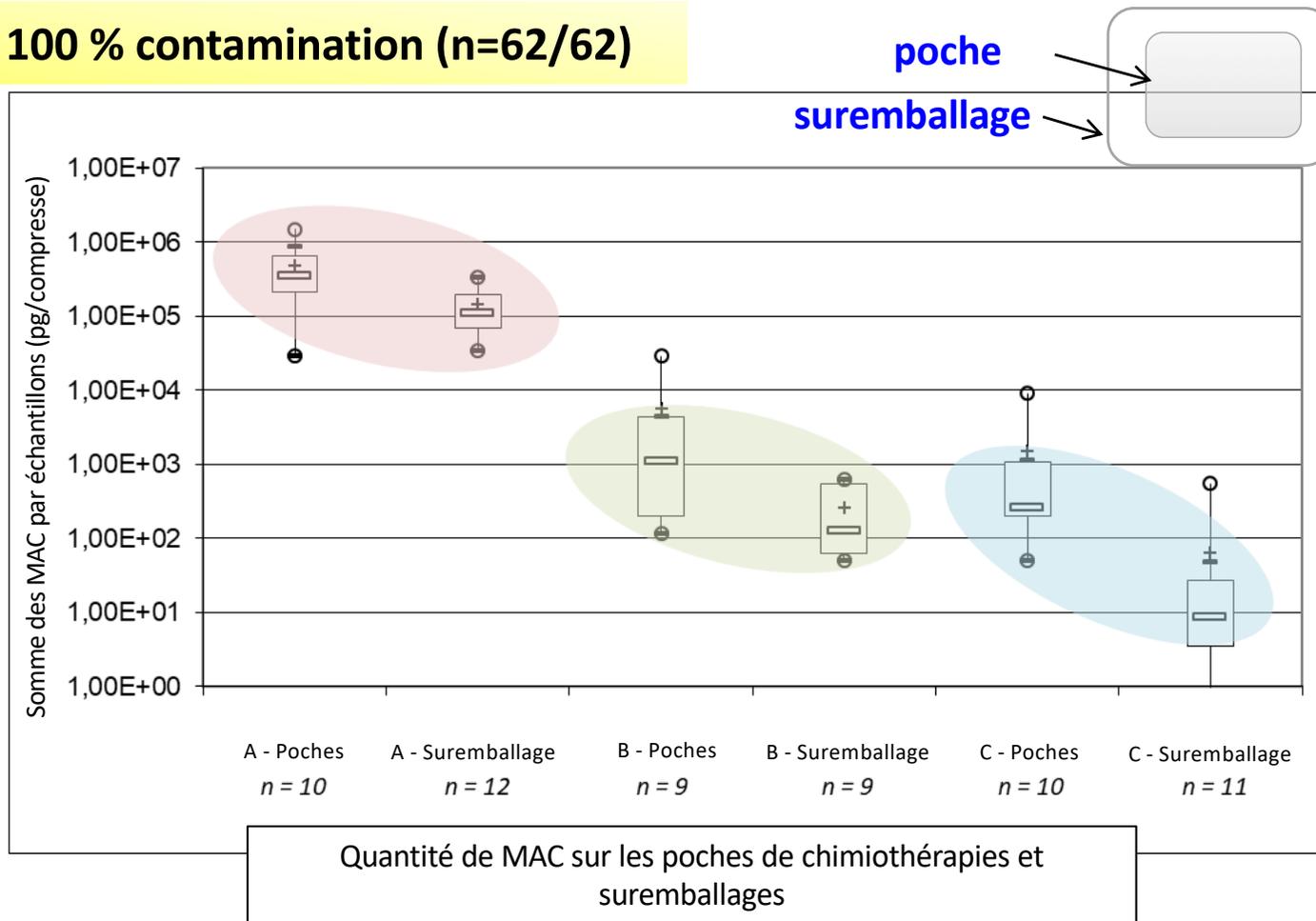
- nombreuses questions soulevées ....
- prises de conscience
- travail en cours sur les pratiques professionnelles
- perspective de recontrôle

# IV. Exemples

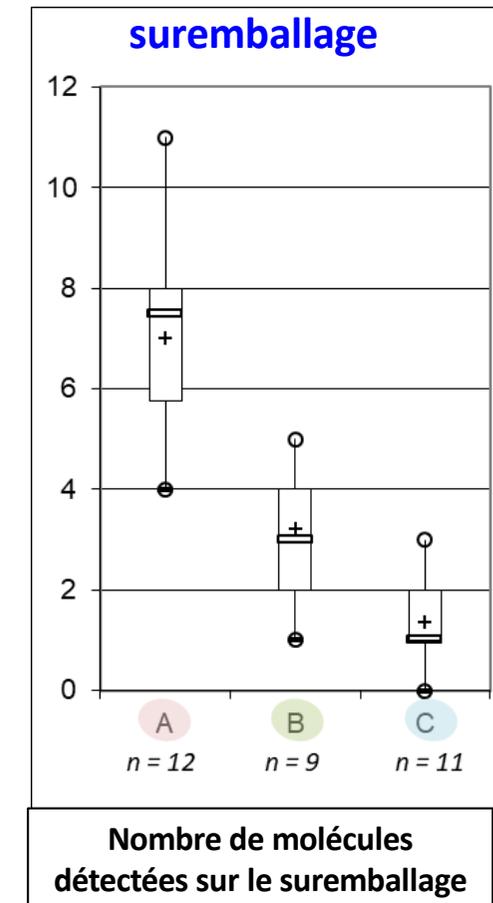
## 4.2 Métrologie de surface

*Ex : sur les poches de chimiothérapie et suremballage issus de 3 URCC, 2018*

100 % contamination (n=62/62)



Contamination croisée



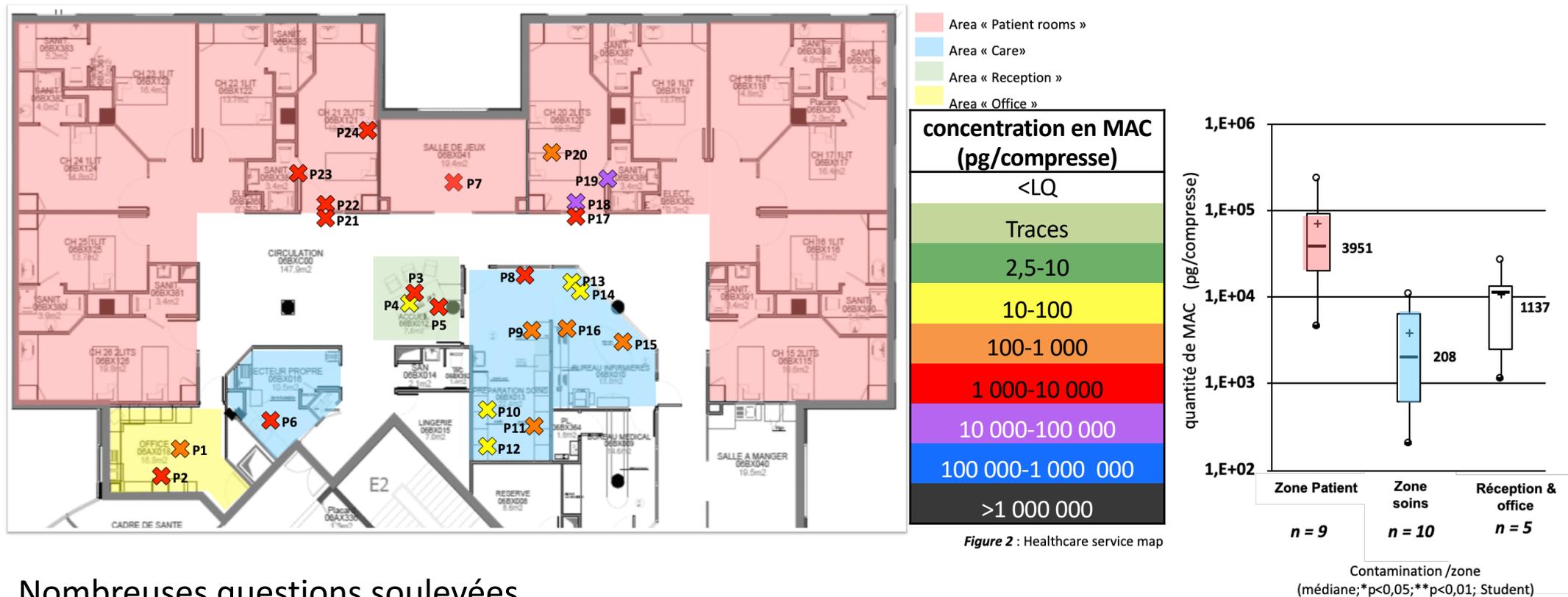
**Problématique : dissémination de la contamination hors des URCC (transport, réception...)**

# IV. Exemples

## 4.2 métrologie de surface

**Ex : service de soins, taux de contamination interne des IDE 81,8% (n=18/22), 2018**

**100 % (n=24/24) des prélèvements contaminés**



Nombreuses questions soulevées ...

- efficacité de la décontamination des surfaces notamment chambre des patients

# 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 taches exposantes  
aux voies d'expositions
  - mettre en place des formations et informations
  - d'assurer une traçabilité des expositions au long cours  
(SBEP +/- métrologie de surface)

 ***La SBEP aux MAC doit pouvoir se développer en France***

*D'autant qu'il y a 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](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France

**EM|consulte**

[www.em-consulte.com](http://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<sup>a,b</sup>, Mireille Canal-Raffin<sup>c,d</sup>,  
Antoine Villa<sup>e,\*</sup>

*Merci pour votre attention !*