



HAL
open science

Exposition du personnel des établissements de soin aux médicaments anticancéreux

Laura Desplat

► **To cite this version:**

Laura Desplat. Exposition du personnel des établissements de soin aux médicaments anticancéreux. Santé. 2016. dumas-01436406

HAL Id: dumas-01436406

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01436406>

Submitted on 27 Apr 2017

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.

MASTER PREVENTION DES RISQUES & NUISANCES TECHNOLOGIQUES

MEMOIRE DE MASTER PRNT

Alternance en entreprise - 2^{ème} année de Master PRNT

Année 2015/2016

EXPOSITION DU PERSONNEL DES ETABLISSEMENTS DE SOIN AUX MEDICAMENTS ANTICANCEREUX



Entreprise :

GIMS, service de santé au travail

11 rue de la République

13002 Marseille



Alternant : Laura DESPLAT

Tuteur Entreprise : Frédéric DENIZOT

Tuteur Universitaire : Thierry ATHUYT

		Nom :	Date :	Visa
Rédacteur :	Alternant	Laura DESPLAT	26/08/2016	
Approbateur :	Tuteur Entreprise	Frédéric DENIZOT	26/08/2016	

Table des matières :

I.	Introduction :	3
A.	L'entreprise :	3
B.	Missions au sein du Pôle Technique :	3
C.	Sujet d'étude :	3
II.	La problématique.....	5
A.	Fonctionnement des médicaments cytostatiques :	5
1.	Les classes pharmaco-thérapeutiques et les propriétés pharmaco-dynamiques des cytotoxiques :....	6
2.	La pharmacocinétique des anticancéreux :	7
B.	Toxicité des cytostatiques :	8
1.	Intoxications systémiques :	8
2.	Action irritative et sensibilisante :	8
3.	Effets Cancérogènes, Mutagènes et Reprotoxiques (CMR) :	9
4.	Cas des Anticorps monoclonaux (Acm) :	10
5.	Toxicité globale :	10
III.	Les obligations et responsabilités de l'employeur.....	11
A.	Les enjeux de la santé au travail :	11
B.	Les obligations générales de l'employeur en santé au travail :	12
C.	Les obligations concernant l'utilisation des cytostatiques selon le code du travail :	13
D.	Autorisation spécifique pour le traitement du cancer :	13
E.	Surveillance microbiologique de l'environnement :	14
F.	Obligations concernant la gestion des déchets hospitaliers :	14
G.	Démarche qualité de l'hôpital X :	15
IV.	Evaluation du risque d'exposition et identification des sources d'exposition	16
A.	Indice de contact cytostatique (ICC) : indicateur de fréquence et durée :	16
B.	Différents types de prélèvements :	16
1.	Métriologie d'ambiance :	17
2.	Biométriologie :	18
3.	Evaluation du risque génotoxique par la surveillance des effets précoces :	20
4.	Test de consommation des défenses radicalaires (KRL):	21
C.	Situation actuelle dans l'hôpital X :	22
D.	Les sources et tâches exposantes :	22
1.	Les flacons lors de la réception et du stockage :	22
2.	La reconstitution :	23
3.	L'acheminement et l'administration :	23
4.	Les tâches environnant le patient :	23
5.	La gestion des déchets :	23
V.	Maitrise du risque.....	24
A.	Réception, transport, déballage et entreposage des médicaments dangereux :	24
B.	Préparation des médicaments :	26
C.	Transport après la préparation :	29

D.	Administration des médicaments cytostatiques :	29
E.	Manipulation des excréta et autres liquides biologiques :	31
F.	Gestion des déchets des médicaments cytostatiques :	31
G.	Gestion de l'exposition accidentelle :	32
H.	Gestion d'un déversement accidentel :	32
I.	Bionettoyage :	33
J.	Sensibilisation du personnel :	33
VI.	Contrôle et surveillance	34
A.	Surveillance environnementale :	34
B.	Biométrie et autres tests :	34
C.	Surveillance médicale :	35
VII.	Perspectives de l'étude et conclusion	36
	Bibliographie :	38
	Liste des abréviations :	40

I. Introduction :

A. L'entreprise :

Le GIMS (Groupement Interprofessionnel Médico-Social) est un service interprofessionnel de santé au travail des Bouches du Rhône. C'est une structure privée à but non lucratif (association loi 1991) placée sous la tutelle du ministère du Travail, de l'emploi, de la formation professionnelle et du dialogue social. Il est composé d'un pôle administratif et d'un pôle pluridisciplinaire regroupant une soixantaine de MdT (Médecin du travail), les IPRP (Intervenant en Prévention des Risques Professionnels), les secrétaires médicaux, l'assistant de service social, les assistants et infirmiers en santé au travail ainsi qu'un service formation, dispersés sur 13 centres médicaux fixes sur le département. Ces équipes de santé au travail, animées par les MdT assurent le suivi de 144 600 salariés au sein de 16 100 entreprises adhérentes. Sa mission exclusive est d'éviter toute altération de la santé des salariés du fait de leur travail. A cette fin, le SST (Service de santé au Travail) conduit des actions de santé au travail, conseille les employeurs, les travailleurs et leurs représentants sur les dispositions et mesures nécessaires, assure la surveillance de l'état de santé des travailleurs en fonction des risques, participe et contribue à la traçabilité des expositions professionnelles et à la veille sanitaire.

B. Missions au sein du Pôle Technique :

J'exerce au sein du SST, en tant que Technicienne en hygiène et sécurité dans le pôle technique spécialisé en risques chimiques. Les missions des IPRP de ce pôle, répondent aux objectifs fixés par le MdT. Ils accompagnent le médecin et l'employeur dans les démarches de sécurité (Art R.4623-38 du code du travail), notamment à travers l'identification et l'analyse des dangers des produits chimiques utilisés par les salariés, en ce qui concerne les missions des techniciens. Celles menées par les Ingénieurs en prévention sont des études des conditions de travail pour en évaluer la maîtrise du risque et apporter des préconisations en matière de suppression des risques, de substitution des produits dangereux ainsi que sur le choix des mesures de prévention collectives, individuelles ou organisationnelles.

Durant cette année d'alternance, les fonctions de technicienne ont été remplies et du temps a été accordé pour mener cette étude, support de ce mémoire.

C. Sujet d'étude :

Durant l'année 2014, j'avais mené une étude d'identification des dangers sur le risque chimique sur l'ensemble des postes de travail de l'Hôpital X. En 2015, j'ai animé des séances de sensibilisation auprès du personnel concerné sur la même problématique.

Par la suite, le MdT chargé de la surveillance médicale de cet établissement qui a l'autorité pour réaliser le traitement du cancer par chimiothérapie, a demandé une intervention pour étudier l'exposition du personnel à l'utilisation des médicaments cytostatiques (anticancéreux), identifier et évaluer les moyens de prévention mis en place.

Il est important de souligner qu'en plus des interrogations du médecin sur l'évaluation du risque et également sur l'intérêt de la mise en place de métrologie pour suivre l'efficacité des mesures de prévention, certains salariés ont des craintes et sont également en demande d'information sur le sujet. En effet, la sensibilité des différents groupes est hétérogène sur la problématique du risque cytotoxique. Nos différents entretiens avec le personnel confirmeront cette tendance. Les préparatrices qui suivent une formation annuelle, nous ont paru confiantes. Les infirmières et les aides-soignantes sont plus interrogatives pour certaines ainsi que les coursiers. Les ASH, lors de réunion de sensibilisation sur le risque chimique que nous avons donné au printemps, nous ont rapporté être inquiètes.

Il est à noter que le GIMS a l'agrément spécifique, donné par la DIRECCTE, sur les établissements de soins privés de son secteur. La commission « Soins Privés » du GIMS, qui réunit des MdT en charge de ces établissements est intéressée par cette demande afin de faire une synthèse des données en la matière et de proposer des outils utilisables par toutes les équipes pluridisciplinaires. Ainsi les MdT pourront être aider pour assurer leur suivi médical et pour délivrer des conseils auprès des employeurs en leur donnant les moyens nécessaires à l'évaluation du risque, les types d'équipement de protection et un soutien pour la formation / sensibilisation auprès de leurs salariés.

Le prochain Projet de Service Pluriannuel du GIMS élaboré au sein de la CMT (Commission MédicoTechnique) et approuvé par le conseil d'administration pourrait présenter comme projet d'action, une étude collective

auprès de l'ensemble des adhérents concernés. En effet, ces cytotoxiques ont un potentiel CMR (Cancérogène Mutagène Reprotoxique), le travail sur un tel sujet remplit donc les objectifs fixés par le Plan Santé Travail.

Cette étude permet à l'alternant de se positionner sur des missions d'ingénieur non seulement sur le fond mais également dans sa manière d'aborder le sujet, notamment en prenant de la hauteur pour organiser l'ensemble de la démarche et en coordonner les étapes :

- Recueillir et étudier la bibliographie sur le sujet.
- Identifier les acteurs de la prévention dans l'entreprise ainsi que leurs rôles respectifs afin de leur exposer la démarche dans un premier temps, d'avoir leur adhésion sur la marche à suivre, et enfin pour leur proposer des préconisations pertinentes, cohérentes et réalisables sur la dernière phase de l'étude, à savoir le MdT, la DRH, coordinateur Santé Sécurité, les membres du CHSCT, le service qualité et les différents responsables d'équipes.
- Identifier les sources d'exposition et le personnel exposé.
- Préparer une grille d'identification pour effectuer un diagnostic technique et opérationnel lors des visites de postes.
- Analyser les conditions d'expositions y compris en exploitant le retour d'expérience fait par les salariés concernés.
- Enoncer des préconisations pour l'amélioration des conditions de travail, basées sur les résultats de l'audit.
- Choisir le type d'approche le plus adapté pour proposer un plan d'action en phase avec les attentes des différents acteurs de la prévention mais également avec les moyens et la politique de prévention de l'entreprise.
- Restituer le travail auprès des acteurs en s'assurant de la compréhension de l'ensemble des données dans le but d'aider à la prise de décision consensuelle.
- Mettre en place des outils de travail pour exploitation de l'étude sur l'ensemble des établissements de soins adhérents délivrant des traitements contre le cancer.

II. La problématique

Depuis plusieurs décennies, les chimiothérapies anticancéreuses sont de plus en plus utilisées. Cette croissance est accompagnée d'une augmentation du nombre de molécules mises sur le marché. En France, le nombre de personnes ayant bénéficié d'une prise en charge pour chimiothérapie est de 268 713 en 2011 et a augmenté de 24% de 2005 à 2011 [59]. Ce qui signifie que le nombre de personnes travaillant dans le milieu de la santé et qui sont exposées aux médicaments anticancéreux lors de leur manipulation est également en augmentation. En 2011, près de **un tiers des séjours et séances** de chimiothérapie sont réalisés **dans les établissements de santé privés** [59].

D'après l'enquête SUMER 2003 menée auprès de plus de 1800 MdT, plus de 79 000 salariés en France seraient potentiellement exposés aux médicaments anticancéreux [60].

Les différentes parties de ce mémoire vont permettre de répondre aux questions suivantes :

- De quoi parle-t-on ?
 - Qu'est-ce que le cancer ?
 - Quels sont les médicaments cytostatiques avec leur fonctionnement et leur toxicité ?
- Quelles sont les obligations de l'employeur ?
 - Que dit le code du travail sur les cytostatiques ?
 - Qui délivre l'autorisation de réaliser des traitements et comment ?
 - Comment l'entreprise organise sa politique qualité autour de ce sujet ?
- Quelle est l'exposition pour les salariés ?
 - Comment la caractérise-t-on ?
 - Quelles sont les phases exposantes ?
- Comment protéger les salariés ?
 - Quels sont les moyens de protection collectifs et individuels ?
 - Quelle organisation doit être mise en place, avec quelles bonnes pratiques et comportements ?
- Comment suivre et contrôler l'exposition ?
 - Comment adapter la surveillance médicale et quelles informations doivent être apportées à l'employeur et aux salariés ?

Avant d'étudier les mécanismes des médicaments cytostatiques et d'identifier leur toxicité, il est important de faire un zoom sur ce dérèglement qu'est le cancer.

Le cancer est une maladie caractérisée par la prolifération incontrôlée de cellules, liés à un échappement aux mécanismes de régulation qui assure le développement harmonieux de notre organisme. L'*Annexe 1* de ce mémoire explique ce qu'est le cancer sur le plan de la biologie moléculaire.

Voyons, à présent, quels sont les mécanismes d'action de ces médicaments et leur toxicité.

A. Fonctionnement des médicaments cytostatiques :

Avec ce chapitre concernant le fonctionnement des médicaments cytostatiques, essayons de comprendre comment ces médicaments peuvent représenter un danger pour les personnes qui les manipulent.

La première difficulté de cette étude était de trouver les informations pertinentes sur le sujet, ne disposant pas de FDS (Fiche de Données de Sécurité), comme pour les produits chimiques, habituellement utilisées pour effectuer l'identification des dangers de ces produits. Il a donc fallu s'adapter à cette problématique.

Il était donc important tout d'abord de comprendre les propriétés pharmaceutiques des médicaments, afin d'avoir suffisamment d'informations de leurs effets sur les cellules cancéreuses et comment ils agissent positivement en les détruisant ; pour dégager des pistes de leurs effets sur des personnes saines.

Cette étude a été menée à partir de la liste des médicaments utilisés à l'hôpital X, en s'appuyant sur les commandes passées de l'année écoulée. La retranscription de toutes les informations recueillies est dans un tableau Excel pour plus de visibilité (*Annexe 2*). Toutefois il fut regrettable que l'Hôpital X n'ait pas transmis les protocoles précis de chimiothérapie.

Dans un premier temps, il a fallu étudier leurs propriétés pharmacodynamiques pour comprendre comment ils agissent dans le traitement des cancers. Le second point important est de savoir comment ces médicaments

sont éliminés par le corps, par quelle voie métabolique et sous quelle forme ils peuvent représenter un danger pour les personnes dans l'entourage du patient. Il a donc fallu répertorier les informations pharmacocinétiques de ces médicaments. Le choix a été fait de se renseigner sur les indications thérapeutiques, les classes pharmaco-thérapeutiques, les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques dans la *base de données publique des médicaments* du gouvernement français qui permet au grand public et aux professionnels de santé d'accéder à des données et documents de référence sur les médicaments commercialisés. Cette base de données administratives et scientifiques est mise en œuvre par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), en liaison avec la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Union Nationale des Caisses d'Assurances Maladies (UNCAM), sous l'égide du ministère des affaires sociales et de la santé.

Les informations concernant les conditionnements, les reconstitutions et les dilutions pourront être utiles plus tard pour évaluer l'exposition du personnel. A ce stade on note qu'en oncologie, la posologie des médicaments est calculée en fonction de la surface corporelle des patients, depuis les recommandations émises par Pinkel et al [1], et donc exprimée par mètre carré de surface corporelle.

L'étape suivante a été de s'attacher aux informations relatives à la grossesse, l'allaitement et la fertilité masculine et féminine qui sont utiles sur la compréhension des mesures d'éviction du personnel en cas de grossesse ou de désir de procréer. Ces informations sont évidemment issues d'études sur des personnes sous traitement, mais nous verrons, plus loin, comment, avec l'appui d'autres extraits de la bibliographie, dégager une idée des dangers et des mesures à prendre.

Pour finir nous avons consulté la classification de ces médicaments : sur le site de l'*ECHA* (European Chemicals Agency) pour savoir s'ils répondent à la classification et connaître leur étiquetage CLP ; et sur le site de l'*IARC* (International Agency for Research on Cancer) pour savoir s'ils sont enregistrés comme agents classés par les monographies du CIRC.

Ce chapitre est construit suivant les différentes étapes précédemment énoncées et a pour but d'expliquer et d'objectiver les informations recueillies dans un tableau que nous avons élaboré pour servir de synthèse à l'identification des dangers de chaque médicament, *Annexe 2*. Les deux derniers thèmes seront abordés dans un chapitre suivant.

1. [Les classes pharmaco-thérapeutiques et les propriétés pharmaco-dynamiques des cytotoxiques :](#)

Cette partie donne une information synthétique permettant de comprendre le vocabulaire utilisé en thérapie anti-cancéreuse, tandis que les mécanismes généraux d'action des médicaments cytostatiques sont développés dans l'*Annexe 1*.

Les agents antinéoplasiques sont destinés à bloquer la prolifération des cellules cancéreuses. Ils ne sont pas tous à effet spécifique sur les cellules néoplasiques (cancéreuses) étant donné qu'ils touchent également les cellules saines. Ils regroupent plusieurs dizaines de médicaments, dont les agents alkylants, les antimétabolites, les agents intercalants et les antimitotiques.

Les **agents intercalants** ont une action au moment de la réplication de l'ADN en inhibant l'action de la topoisomérase II.

Les **agents alkylants** forment des liaisons covalentes avec les nucléotides de la chaîne ADN et inhibe ainsi la réplication.

Les **agents antimétabolites** bloquent et détournent une ou plusieurs voies de synthèse de l'ADN.

Les **antimitotiques** perturbent la division cellulaire à l'étape de la mitose.

Les **anticorps monoclonaux** sont des molécules naturellement produites par le système immunitaire en vue de déclencher une attaque ciblée sur un danger déjà rencontré.

Les cytostatiques peuvent avoir également une action au niveau de la transcription d'ARN messager et produit donc un ralentissement de la synthèse des protéines.

Une autre voie thérapeutique est d'agir sur l'homéostasie à l'intérieur des cellules en perturbant la régulation du renouvellement des protéines spécifiques.

Maintenant que les mécanismes des médicaments cytostatiques sont globalement vus, notamment leur propriété de bloquer la synthèse, le fonctionnement ou la multiplication cellulaire, on comprend que **la majorité ne sont pas à effet spécifique sur les cellules néoplasiques**, si bien qu'ils touchent également les

cellules saines. En effet, ils ont une action sur d'autres cellules à division rapide, telles les cellules responsables de la pousse des cheveux ou de la régénération de l'épithélium intestinal, ou les cellules sanguines. Ceci explique les effets secondaires couramment rencontrés dans les traitements, comme la perte de cheveux, les infections (destruction des globules blancs), les anémies (destruction des globules rouges) et les hémorragies (destruction des plaquettes).

Nous verrons dans un chapitre ultérieur les effets sur le personnel encadrant et manipulant les médicaments cytostatiques. Pour le moment, il est important de comprendre comment ils sont éliminés dans le corps en étudiant leur pharmacocinétique.

2. La pharmacocinétique des anticancéreux :

La pharmacocinétique est très étudiée, car elle détermine la posologie. En effet l'efficacité (mais aussi la toxicité) des cytostatiques dépend du niveau de concentration dans les liquides biologiques (sang, plasma). En administration intraveineuse, ce niveau de concentration dépend de la dose administrée mais aussi de la CL (**clairance d'élimination**). On comprend donc que la dose doit être adaptée à la CL pour maîtriser le niveau d'exposition au médicament qui conditionnera l'effet cytotoxique.

En réalité la détermination de la posologie s'avère compliquée, entre son calcul selon la surface corporelle du patient, la voie d'élimination prioritaire du cytostatique et surtout la variabilité interindividuelle. Ne nous attardons pas plus longtemps sur ce domaine, puisque ce qui nous intéresse sur ce sujet, c'est quelle voie métabolique est impliquée dans l'élimination du médicament, quelle est sa CL et sous quelle forme, pour savoir si le personnel soignant peut-être exposé à un danger. Les informations pour chaque médicament sont indiquées dans le tableau en *Annexe2*.

Voyons tout d'abord le métabolisme et l'élimination des médicaments de l'organisme résultant de l'addition de plusieurs processus pour comprendre les données indiquées dans le tableau de l'*Annexe2*.

Le terme **métabolisme** fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique d'un médicament pouvant être réalisée dans plusieurs organes (peau, poumon, rein, intestin, ...). Néanmoins le principal site de **biotransformation** est situé au niveau hépatique, dans les enzymes des microsomes. Ceci s'explique par le flux sanguin très important du foie (il reçoit 1.5 litres de sang par minute). Les hépatocytes (cellules du foie) contiennent un grand nombre d'enzymes impliquées dans la transformation des médicaments, l'élément fondamental de ce système est le cytochrome P450.

Lorsqu'un médicament est métabolisé, il l'est rarement de façon unique et plusieurs voies métaboliques sont possibles. De plus il existe une certaine spécificité pour certains substrats. Il y a également un polymorphisme génétique qui modifie l'activité métabolique, avec des métaboliseurs lents, intermédiaires, rapides et même ultra-rapides. Ce facteur intervient dans la variabilité entre les individus de réponse à un médicament.

Il existe plusieurs **voies d'élimination** des médicaments. **L'élimination hépatique**, car outre ces capacités métaboliques, le foie participe à l'excrétion des médicaments hors de l'organisme par le biais du système biliaire. Après excrétion dans la bile, le médicament se retrouve dans la lumière intestinale ou il peut être réabsorbé : c'est le cycle entéro-hépatique.

L'élimination rénale est la voie prépondérante des molécules, soit sous forme inchangée, soit sous forme de produit de dégradation.

Les autres **voies salivaire, pulmonaire, ...**, sont usuellement négligeables par rapport aux voies rénale et hépatique. Néanmoins soulignons l'importance de la **voie lactée** pouvant donner des risques d'intoxications du nourrisson lors de l'allaitement.

Le *5-FU* (5-fluorouracile) est majoritairement éliminé par la voie respiratoire sous forme de CO₂, le *Topotecan* est excrété à 60% dans les urines sous une forme inchangée, la *Vinbistine* a une élimination essentiellement biliaire. La voie d'élimination varie selon les médicaments, cependant on constate une **majorité dans les urines**.

La **clairance** des médicaments est indiquée dans le tableau de l'*Annexe 2*, pour avoir une donnée pouvant être comparée et utilisée pour appréhender la problématique de l'exposition aux urines et excréta.

La CL, c'est donc la capacité globale de l'organisme à éliminer une molécule, définie comme le volume de plasma totalement épuré par unités de temps (exprimé comme un débit en ml/min). La **CL totale** est égale à la somme des CL de chacun des organes susceptibles d'intervenir dans l'élimination du médicament : CL rénale, hépatique, intestinale, pulmonaire, etc. La notion de CL recouvre les deux aspects complémentaires précédemment énoncés, la biotransformation et l'élimination.

Cependant, l'accès à ces données n'est pas toujours évident, un autre paramètre exploitable était donc nécessaire, la **demi-vie** ($t_{1/2}$) d'un médicament. La $t_{1/2}$ correspond au temps nécessaire pour passer d'une concentration plasmatique à sa moitié, quel que soit le niveau de concentration. Ou autrement dit, le temps mis pour diminuer de moitié la quantité totale de molécule contenue dans l'organisme. La $t_{1/2}$ est calculée à partir des concentrations plasmatiques mesurées durant la phase d'élimination.

Il existe une relation entre les deux, puisque l'élimination de la molécule inchangée ne se fait qu'à partir des organes d'élimination, en contact avec le sang ou le plasma et que par ailleurs la quantité du médicament dans le sang ou le plasma dépend du volume de distribution, alors la vitesse de distribution du médicament dépendra à la fois de la CL et du volume de distribution, d'où la formule :

$$(t_{1/2} 0.693 \times Vd) / Cl$$

Pour une CL élevée, les molécules à petit volume de distribution, donc à concentration plasmatique élevée, seront éliminées avec une $t_{1/2}$ courte et réciproquement. La demi-vie n'est donc pas le reflet unique de l'élimination du médicament mais un critère composite lié à sa distribution et à son élimination.

La CL et la $t_{1/2}$ sont utilisées en pratique sur la réflexion pour établir le rythme posologique.

D'après les données du tableau en *Annexe 2*, le $t_{1/2}$ varie selon le médicament, allant de 6 minutes pour le 5-FU à 40 heures avec une élimination très lente pour l'*Epirubicine*. De même, la CL peut être élevée, par exemple de 60 litres par heure pour le *Topotecan*, comme faible, de 2 litres par heure pour l'*Eribuline*. La plupart d'entre eux éliminent leurs résidus dans les 96 heures suivant le traitement.

Ce qui montrent que **les excréta et autres liquides biologiques** des patients (selles, urines, vomissures, sudation, ascite, liquide pleural) **contiennent des résidus de médicaments dans les minutes qui suivent le traitement jusqu'à plusieurs jours.**

Maintenant que nous avons vu les mécanismes du cancer, les moyens thérapeutiques pour le soigner et comment et par quelles voies sont éliminés les médicaments cytostatiques, voyons quelle peut être leur toxicité sur la population qui nous intéresse, à savoir les agents hospitaliers.

B. Toxicité des cytostatiques :

La manipulation de produits anticancéreux présente des risques d'autant plus préoccupants que les connaissances sont encore insuffisantes pour évaluer avec précision leur impact sur la santé du personnel hospitalier. Ce chapitre présente les effets toxiques qui ont pu être observés, d'après différentes études conduites sur le sujet. Ce recueil d'informations n'est pas exhaustif, mais permet d'identifier les effets connus à ce jour.

Le degré d'exposition et les effets biologiques que les anticancéreux peuvent engendrer chez les travailleurs varient selon le produit utilisé. Nous avons vu dans le chapitre précédent leur mode d'action. Les informations les plus probantes sur les possibles maladies qui peuvent affecter le personnel au contact de ces médicaments datent d'une période antérieure à l'introduction des mesures de précaution.

1. Intoxications systémiques :

Il n'existe que de très rares observations d'intoxications systémiques aiguës du personnel par les cytostatiques. La cause était due à une manipulation en absence de mesure de protection. Ont été décrits des céphalées, vertiges, nausées et irritations des muqueuses.

Lors d'une contamination de ses habits par la *Carmustine*, un travailleur a présenté des vomissements et des diarrhées, sans irritation cutanée locale. Un travailleur préparant de la *Vincristine* sous une hotte à flux laminaire d'air horizontal (plus autorisé aujourd'hui), a souffert d'œdème palpébral (face interne de la paupière), d'une dyspnée et d'une oppression thoracique [5]. Des études anciennes ont suspecté une atteinte hépatique consécutive à la manipulation prolongée de cytostatiques (cirrhose avec stéatose et atteinte portale), chez des infirmières travaillant sans protection. [6]

2. Action irritative et sensibilisante :

Des irritations plus ou moins graves de la peau et des muqueuses dues à des contacts directs ont été observés, ainsi que des nécroses après piqûre accidentelle. Des rashes cutanés au niveau des mains, des bras et du cou ont été décrits chez des aides-soignantes exposés aux urines des patients traités par *Vincristine* et *Doxorubicine*. [7]

Médicaments responsables de nécroses sévères	de	antracyclines, vinca-alcaloïdes, carboplatine, cisplatine, carmustine, chlorméthine, fotémustine, amsacrine, dacarbazine, streptozocine
--	----	---

Médicaments responsables d'irritation	cyclophosphamide, ifosfamide, dacarbazine, paclitaxel, etoposide, mitoxantrone
---------------------------------------	--

Tableau 2.1 : Classification des anticancéreux selon l'importance de leur action irritative (CNHIM) [8]

3. Effets Cancérogènes, Mutagènes et Reprotoxiques (CMR) :

Des expériences animales et in vitro ont abouti à la classification des cytostatiques en fonction de leur propriétés CMR. Cette classification établit par le CIRC a également pris en compte les observations sur des tumeurs secondaires apparues chez des patients ayant reçus des doses élevées et prolongées de cytostatiques, cf. tableau en *Annexe 2*.

Groupe 1	Evidence suffisante de cancérogénicité chez l'homme
Groupe 2A	Action cancérogène probable chez l'homme : indications limitées de cancérogénicité chez l'homme et suffisantes chez l'animal
Groupe 2B	Action cancérogène possible chez l'homme : indications limitées chez l'homme et insuffisantes / limitées chez l'animal ou indications insuffisantes chez l'homme et suffisantes chez l'animal
Groupe 3	Non classifiable concernant son action cancérogène chez l'homme : indications insuffisantes chez l'homme et insuffisantes ou limitées chez l'animal

Tableau 2.2 : Classification CIRC [9]

Dans le tableau de l'*Annexe 2*, l'étiquetage CLP des substances est indiqué. Ces données sont une base de travail pour identifier les dangers des produits chimiques étudiés dans les différentes entreprises où nous intervenons en tant qu'IPRP.

Le règlement **REACH n'est pas applicable** aux médicaments à usage humain relevant du champ d'application du règlement (CE) n°726/2004, de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [article 2 paragraphe 5 de REACH] [10]. Ces substances peuvent être exemptées de certaines dispositions du règlement si leur usage est déjà couvert par une autre réglementation spécifique. Toutefois, lors de recherches sur le site de l'ECHA, on peut voir que bon nombre des cytostatiques sont répertoriés et ont des notifications d'étiquetage sur le principe de l'**auto-classification**.

Retenons que la plupart sont auto-classées CMR. Dans le tableau de l'*Annexe 2*, les classifications à titre indicatif en fonction de la gravité des mentions H (Hazard) sont retranscrites.

Les études épidémiologiques visant à mettre en évidence un lien entre exposition professionnelle aux anticancéreux et le développement de tumeurs malignes sont peu nombreuses. Il n'en reste pas moins que ces agents demeurent suspect et que le risque cancérigène à long terme ne peut être écarté en l'état actuel de nos connaissances.

Skov a publié en 1990 une étude sur l'incidence du cancer chez les médecins exposés aux cytostatiques. Aucune association significative entre l'exposition à ces substances et les leucémies, les lymphomes non hodgkiniens, ne ressort de cette étude. [11].

Une autre publication de Skov, en 1992, étudie le risque de leucémie chez les infirmières danoises manipulant les cytostatiques, et montre un risque relatif significativement augmenté par rapport au groupe témoin, avec 2 leucémies recensées, mais des résultats peu significatifs dans l'ensemble. [12].

Hansen et Olsen ont examiné la morbidité cancéreuse d'aides en pharmacie danoises qui avaient fabriqué et administré des médicaments, entre autres des cytostatiques. La morbidité cancéreuse ne s'est pas révélée plus élevée qu'attendue. Un risque accru a été observé pour les tumeurs cutanées, mélanomes exceptés. [13].

Une estimation du risque additionnel de développer un cancer suite à la manipulation de cytostatiques a été effectuée sur la base de la relation dose-effet en postulant sur une relation linéaire également dans le domaine des faibles doses par les Instituts Allemands BIA et BGW. Le risque additionnel de tumeur se situe entre 2.10^{-5} et 7.10^{-4} pour des travailleurs exposés quotidiennement au *cyclophosphamide* durant 35 ans, en tenant compte de la concentration urinaire de ce médicament (biométrie). A titre de comparaison, le risque néoplasique attribué en Allemagne aux facteurs environnementaux est estimé à 2.10^{-4} en milieu rural et 10^{-3} dans les agglomérations [61]. Une autre étude a donné des chiffres équivalents de risque additionnel lors de la fabrication ou de la reconstitution des cytostatiques. [14].

La conclusion de ces études est que le risque additionnel théorique encouru lors de la manipulation quotidienne de cytostatiques durant toute la vie professionnelle se situe nettement en dessous de celui qui peut être attribué à l'environnement général. Cependant il faut prendre en compte, que la fiabilité des

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

Le risque encouru en cas de grossesse par les femmes manipulant des anticancéreux a également fait l'objet de plusieurs études épidémiologiques [15,16,17,18]. Certaines rapportent une augmentation du nombre de malformations fœtales, d'avortements spontanés, surtout durant le premier trimestre de la grossesse et de grossesses extra-utérines. Il faut prendre en compte que soit les niveaux des mesures de protection appliquées lors de ces études ne sont pas clairs, soit les mesures sont inexistantes ou partielles. Lorsque les mesures de protection (généralement appliquées de nos jours dans les hôpitaux) sont appliquées, les études ne montrent pas d'influence défavorable sur le déroulement des grossesses des femmes exposées aux anticancéreux. Le principe de précaution doit cependant être appliqué.

Les effets sur la spermatogénèse n'ont pas fait l'objet d'étude particulière et ne peuvent toutefois être écartés. En effet tout comme les effets des cytostatiques sur la grossesse et l'allaitement, ceux sur la fertilité ont été étudiés sur des patients sous traitement ou chez l'animal (tableau *Annexe 2*) et montrent des problèmes d'hypospermatogénèse, azoospermie et autres altérations de la fertilité.

4. Cas des Anticorps monoclonaux (Acm) :

Les effets toxiques peuvent être liés à la cible des Acm. Il peut s'agir de l'exagération des effets pharmacologiques, de l'altération d'une fonction physiologique liée à l'expression de l'antigène (Ag) cible d'un tissu sain, ou à l'activation de cellules ou médiateurs de l'inflammation suite à la fixation de l'Acm sur l'Ag.

Les effets peuvent être non liés à la cible de l'Acm et résultant de leur structure. Tous les Acm présenteraient un potentiel sensibilisant, dû à leur structure (partie non humaine) ou à leur nature protéique.

Peu de données existent sur une potentielle génotoxicité ou cancérogénicité, car l'évaluation n'est pas exigée pour les médicaments issus des biotechnologies. Cependant il est possible que les biomédicaments puissent augmenter l'incidence de cancers existants via des mécanismes en lien avec leurs effets pharmacologiques : en favorisant la croissance, la différenciation, la prolifération cellulaire, en modulant l'immunité, en induisant une immunosuppression susceptible d'activer des virus oncogènes, en supprimant une action anti-tumorale.

Certains Acm ont fait la preuve de propriétés embryotoxiques, foetotoxiques voire reprotoxiques chez l'animal ou chez l'Homme lorsqu'ils sont utilisés comme médicaments. Un transport actif des Acm à travers le placenta semble possible via le récepteur néonatal de la portion Fc des Immunoglobulines de type G (IgG). De plus, les IgG maternelles peuvent être excrétées dans le lait maternel, ce qui laisse penser que le passage dans le lait maternel des Acm est possible.

Il n'existe pas de donnée sur les possibles effets cancérogènes des Acm, ni sur leurs effets possibles d'une exposition pour les manipulatrices enceintes ou allaitantes, ni sur leurs effets sur la fertilité des sujets exposées professionnellement. [19]

5. Toxicité globale :

Les maladies professionnelles causées par la manipulation de cytostatiques n'ont été que rarement rapportées et une grande partie des connaissances sur les effets indésirables des cytostatiques est issu du suivi médical des patients traités à l'aide de ces molécules. Pour le personnel hospitalier, en raison des faibles doses d'exposition mais de façon répétée sur de longues périodes, l'expression des symptômes est différente de celle décrite par les patients. On en retient :

- Les irritations concernant les voies respiratoires, les yeux (conjonctivite) ou la peau (dermite).
- Les allergies pulmonaires et cutanées.
- Les effets toxiques, tels que le gout métallique, la sensation de main glacée, la sensation de brûlure cutanée ou de la langue, des signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, épigastralgie), la cytolyse hépatique, des signes neurologiques (vertiges, céphalées), chute de cheveux.
- Les effets mutagènes sont avérés en raison des effets pharmacologiques.
- Les effets cancérogènes sont avérés juste expérimentalement (la plupart des cytostatiques sont classés par le CIRC).
- En pratique, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence un risque accru de développer un cancer si les travailleurs utilisent les mesures de protection recommandées.
- Les effets toxiques pour la reproduction (avortements spontanés surtout pendant les premiers mois de la grossesse, infertilité, malformations congénitales, un plus petit poids de naissance).

III. Les obligations et responsabilités de l'employeur

Ce chapitre est consacré aux enjeux en santé et sécurité au travail, aux responsabilités générales de l'employeur, ainsi que celles spécifiques à notre problématique. Un point sur le positionnement de l'établissement X sera apporté à chaque thème pour expliquer sa situation.

A. Les enjeux de la santé au travail :

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) définit depuis 1946 la santé comme « un état de complet bien-être physique, mental et social, [qui] ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ».

A ce titre, **la santé au travail concerne tous les salariés**, qu'ils soient victimes ou non d'accidents du travail ou de maladies professionnelles.

L'atteinte à la santé au travail peut avoir des conséquences physiques, psychiques mais également sociales. Des conséquences sur la vie au travail, mais également en dehors et qui peut avoir un impact fort sur la vie sociale, les loisirs ou la famille des personnes concernés, avec des traumatismes, un préjudice moral. Les accidents de travail peuvent également avoir un impact psychologique fort sur les collègues, le collectif de travail, l'employeur, avec de la culpabilité.

Les enjeux humains sont évidemment la santé des travailleurs préservée, mais aussi le travail plus intéressant avec plus de confort et moins de pénibilité. Des informations sur les risques professionnels incomplètes ou parfois erronées peuvent être source de stress.

Les enjeux économiques ont des conséquences sur tous les acteurs. Pour les salariés, il s'agit d'une baisse éventuelle de salaire en cas d'arrêt de travail, des frais non indemnisés s'il y a une réparation partielle et le temps consacré aux procédures si la réparation est totale. Mais ça peut être une sous-évaluation du pourcentage de son IPP (Incapacité Permanente Partielle).

Pour l'employeur, il s'agit bien évidemment du **coût direct** de la réparation du préjudice humain, avec le paiement des cotisations sociales versées au titre des AT et des MP auprès de la CARSAT, mais surtout sur les **coûts indirects**, qui ont des incidences sur les entreprises. En effet, ces coûts représentent pour l'entreprise « les dépenses ou manques à gagner incombant à celle-ci du fait de la survenue d'accidents et non indemnisés par l'assurance » (J. Charbonnier 1980). Ce sont les coûts cachés : les salaires correspondants au temps perdu par les autres salariés dont l'activité a été perturbée ou pour secourir à la victime, les coûts liés à la perte de production, les coûts matériels avec la réparation du poste de travail ou le remplacement de la machine ou outils, les coûts administratifs avec les frais d'enquête, d'embauche et formation des remplaçants, de réorganisation de la production, les coûts comptables des assurances ou d'experts, les coûts commerciaux avec les pénalités de retard, de perte de clients potentielles, les coûts répressifs des sanctions pénales, les réparations complémentaires en cas de faute inexcusable de l'employeur.

En dehors du cadre des AT, un tableau de santé dégradée en entreprise peut également avoir des coûts sociaux avec altération du climat social dans l'entreprise, des coûts sur l'absentéisme, le turn-over, la baisse de productivité, de la qualité. Les coûts indirects sont difficilement mesurables et leur évaluation est arbitraire, tant dans les postes retenus que dans leur chiffrage ; néanmoins, **l'INRS les estime à trois fois le montant des coûts directs**.

Les enjeux juridiques et réglementaires sont empreints par les obligations/interdictions de l'employeur en matière de santé et sécurité au travail inscrits dans le code du travail et le code pénal et peuvent engager la responsabilité pénale.

Le code du travail fournit les prescriptions en matière d'hygiène, de sécurité et de prévention.

La responsabilité engagée de toutes les personnes (physiques ou morales) qui ont joué un rôle, par leurs actions ou leurs absences d'action, dans la survenue d'un accident sera recherchée sur la base du code pénal.

De plus, il existe d'autres exigences en santé et sécurité au travail :

- Pour l'employeur : **passage du principe d'obligation de mise en œuvre de moyens de protection à l'obligation de résultats en termes de santé et de sécurité des salariés**, depuis 2002. La cour de cassation a réaffirmé fin 2013 que l'obligation qui pèse sur l'employeur en matière de prévention des risques professionnels est une **obligation de résultat** (Cass. Soc. 18 décembre 2013 n° 12-15454), « **l'employeur tenu d'une obligation de sécurité de résultat, doit en assurer l'effectivité** ».

- **La faute inexcusable** qui n'est pas définie par la loi mais par la jurisprudence, permet d'ouvrir des droits supplémentaires aux victimes sur la responsabilité civile. La première définition en 1941, redéfinie depuis 2002 lors d'une série d'arrêts concernant des maladies professionnelles liées à l'amiante. C'est le manquement à l'obligation de sécurité de résultat qui caractérise la faute inexcusable, au sens de l'article L452-1 du code de la sécurité sociale, lorsque l'employeur **avait ou aurait dû avoir conscience du danger** auquel était exposé le salarié, et qu'il **n'a pas pris les mesures nécessaires** pour l'en préserver.

- Pour le salarié : « il incombe à chaque travailleur de prendre soin en fonction de sa formation et selon ses possibilités, de sa santé et de sa sécurité ainsi que celles des autres personnes concernées par ses actes ou omissions au travail » (L.4122-1 Code du travail).

Les enjeux sociaux sont liés à la santé et la sécurité au travail en constituant un **espace privilégié de dialogue social**. La mise en place d'une politique de maîtrise des risques professionnels est l'occasion de renforcer ou de renouveler le dialogue avec les salariés et les IRP :

- Fédérer les salariés autour d'un projet commun, dont ils sont acteurs et bénéficiaires.
- Reconnaître le rôle et l'apport de chacun dans ce projet.
- Améliorer les conditions et la qualité de vie au travail des salariés.

A l'inverse, les conditions de travail dégradées et une politique de prévention inexistante ou insuffisante peuvent conduire à une dégradation du climat social avec : une perte de confiance envers l'employeur, une mauvaise ambiance de travail, des tensions et des conflits pouvant conduire à un risque de grève.

Les enjeux en termes d'image est un des enjeux de la santé au travail, notamment lors de cas d'accidents particulièrement graves et médiatisés (explosions, suicides, harcèlement etc.) concerne l'image de l'entreprise ou de la marque. Cette atteinte à l'image peut altérer, voire rompre dans certains cas, la relation de l'entreprise et :

- De ses salariés (turn-over, implication, motivation) ;
- De futurs salariés, entraînant des difficultés de recrutement ;
- De ses clients ;
- Des instances de santé au travail (IT, préventeur CARSAT).

B. Les obligations générales de l'employeur en santé au travail :

Selon l'article L4121-1 du code du travail, l'employeur est légalement responsable de la santé et la sécurité des salariés dans son entreprise. « L'employeur prend les mesures nécessaires pour assurer la sécurité et protéger la santé physique et mentale des travailleurs.

Ces mesures comprennent les actions de prévention des risques professionnels, les actions d'information et de formation et la mise en place d'une organisation et des moyens adaptés. L'employeur veille à l'adaptation de ces mesures pour tenir compte du changement des circonstances et tendre à l'amélioration des situations existantes. ». Il est garant de la politique de prévention des risques professionnels et de sa mise en œuvre effective (obligation de résultat). Pour cela, il se base sur **les 9 principes généraux de prévention** (L4121-2) :

- 1° Eviter les risques.
- 2° Evaluer les risques qui ne peuvent pas être évités.
- 3° Combattre les risques à la source.
- 4° Adapter le travail à l'homme, en particulier en ce qui concerne la conception des postes de travail ainsi que le choix des équipements de travail et des méthodes de travail et production, en vue notamment de limiter le travail monotone et le travail cadencé et de réduire les effets de ceux-ci sur la santé.
- 5° Tenir compte de l'état d'évolution de la technique.
- 6° Remplacer ce qui est dangereux par ce qui n'est pas dangereux ou par ce qui est moins dangereux.
- 7° Planifier la prévention en y intégrant, dans un ensemble cohérent, la technique, l'organisation du travail, les conditions de travail, les relations sociales et l'influence des facteurs ambiants, notamment les risques liés au harcèlement moral, tel qu'il est défini à l'article L1152-1.
- 8° Prendre les mesures de protection collectives en leur donnant la priorité sur les mesures de protection individuelles.
- 9° Donner les instructions appropriées aux salariés.

L'employeur doit notamment :

- Evaluer les risques auxquels les salariés sont exposés (**DUER** – décret 2001).
- Elaborer et mettre en œuvre un **Programme Annuel de Prévention** (PAP – Art. L4612-16 du code du travail modifié par la loi 2009 526 du 12 mai 2009).

L'employeur peut déléguer certaines de ces responsabilités, c'est-à-dire transférer sa responsabilité pénale, à conditions de fournir au délégataire l'autorité, les compétences et les moyens nécessaires à l'accomplissement de ses missions.

Il incombe à l'employeur (ou à son délégataire) de **faire collaborer efficacement les différents acteurs de la santé au travail**, soit en interne, soit en faisant appel à des acteurs extérieurs à l'entreprise.

L'organisation de la gestion des risques au sein de l'hôpital X, consiste à impulser une politique et une culture de la sécurité, définir des responsabilités afin d'avoir un impact sur les pratiques et au plan technique d'identifier les risques, les analyser, puis les réduire par la mise en œuvre de plan d'action faisant intervenir des mécanismes de prévention et de protection. Cette politique est coordonnée au sein du groupe et les plans d'actions rédigés précisent les actions communes et spécifiques à chaque établissement du groupe, car chacun possède ses spécificités. De plus, ils ne sont pas figés dans le temps au vu du système de santé qui évolue en permanence.

C. Les obligations concernant l'utilisation des cytostatiques selon le code du travail :

Les cytostatiques sont des **agents chimiques dangereux**.

Un agent chimique est tout élément ou composé chimique, soit en l'état, soit au sein d'une préparation, tel qu'il se présente à l'état naturel ou tel qu'il s'est produit, utilisé ou libéré, notamment sous forme de déchet, du fait d'une activité professionnelle, qu'il soit ou non produit intentionnellement et qu'il soit ou non mis sur le marché (Art. 4412-2 du code du travail).

Un agent chimique dangereux est tout agent chimique qui, bien que ne satisfaisant pas aux critères de classement, en l'état ou au sein d'une préparation, 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 (Art. 4412-3 du code du travail).

Le danger est la propriété intrinsèque d'un agent chimique d'avoir un effet nuisible (Art. 4412-3 du code du travail).

Les articles R4412-1 à R4412-58 du code du travail, relatifs à la prévention du risque chimique, s'appliquent donc aux personnels du secteur hospitalier.

De plus, les cytostatiques n'étant pas classés CMR selon le CLP, le **décret n°2001-97 du 1^{er} février 2001** (Art. R4412-59 à R4412-93 du code du travail) établissant les règles particulières de prévention des risques CMR, **ne s'applique pas**. Néanmoins **la démarche de prévention s'appuie dessus**.

L'évaluation du risque d'exposition aux médicaments cytostatiques, au sein de l'hôpital X a été mise en place lors de l'établissement de la certification. Celle-ci est régulièrement mise à jour et alimentée lors de modification de procédure, de nouveau protocole, ou suite à la détection d'incident. Elle est annexée au DUER. Cependant elle ne nous a pas été remise. L'hôpital a fait appel à nos services l'année dernière pour initier l'évaluation du risque chimique sur tous les postes ainsi que dans d'autres établissements du groupe et l'étude présente fera l'objet d'une réévaluation sur le service d'oncologie.

D. Autorisation spécifique pour le traitement du cancer :

Pour prendre en charge les personnes atteintes de cancer, les établissements de santé doivent disposer, depuis 2009, d'une **autorisation délivrée par leur Agence Régionale de Santé (ARS)**. Tous les établissements de santé souhaitant pratiquer des activités de traitement du cancer sont concernés par les obligations réglementaires qui caractérisent ce dispositif. L'objectif est de garantir la qualité et la sécurité des prises en charge, sur l'ensemble du territoire.

Le dispositif d'autorisation, issu d'un travail commun du Ministère de la santé, de l'INCa, des fédérations hospitalières, des professionnels de la santé et de la Ligue contre le cancer repose sur un cadre juridique spécifique, défini en 2007, et qui repose sur trois piliers :

- Des conditions transversales de qualité fondées sur l'objectif d'une prise en charge globale de la personne malade (décret n°2007-388 du 21 mars 2007, décret n°2007-389 du 21 mars 2007, du code de la santé publique) ;
- Des critères d'agrément définis par l'INCa pour les principales thérapeutiques du cancer (pour la pratique de la chimiothérapie sont prévus à l'article R.6123-87 du code de la santé publique) ;
- Des seuils d'activité minimale à atteindre pour certains traitements et types de cancer (arrêté du 29 mars 2007 et circulaire DHOS/INCA du 26 mars 2008).

Une **Evaluation des Pratiques Professionnelles (EPP)** s'inscrit dans une démarche d'amélioration de la qualité des soins et est rendue obligatoire par la politique d'amélioration continue de la qualité des soins et de la gestion des risques du manuel d'accréditation des établissements de santé [20]. Les EPP sont généralement conduites sur une année et en amont des renouvellements des accréditations qui peuvent se faire tous les 4 ans par un audit externe de l'HAS.

L'Hôpital X a effectué son EPP lors de son accréditation, en 2009, sous la responsabilité d'un médecin. Elle n'a pas été renouvelée depuis.

E. Surveillance microbiologique de l'environnement :

La surveillance microbiologique de l'environnement dans les établissements de santé a pour but d'impulser, de coordonner la gestion du risque infectieux nosocomial et de la contrôler. Elle est encadrée par des textes depuis 2001, jusqu'à la circulaire de novembre 2011, relative à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins en établissement de santé (décret n°2010-1408 du 12 novembre). Ce sont les équipes d'hygiénistes qui sont responsables de la mise en place des mesures de prévention, de l'évaluation des pratiques professionnelles, de la surveillance des infections nosocomiales, de la surveillance microbiologique de l'environnement hospitalier, de la nosocomiovigilance et de la formation du personnel, relatif à cette problématique dans les hôpitaux.

Le terme d'environnement hospitalier regroupe habituellement l'air, l'eau, les surfaces, le linge, les aliments, les dispositifs médicaux et les déchets. Les recommandations données par le CTIN (Comité Technique des Infections Nosocomiales) et les guides de recommandations des différents CCLIN (Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales) se limitent à l'air, à l'eau et aux surfaces. Il existe des réglementations spécifiques concernant les dispositifs médicaux, les aliments et les déchets à risques infectieux, ainsi que les déchets de médicaments anticancéreux, comme vu dans les précédents chapitres. [21]

Au sein de l'hôpital X, la surveillance microbiologique de l'environnement est maîtrisée à tous les niveaux. Que ce soit dans l'unité de reconstitution, dans la zone d'administration ou sur le cheminement des déchets, les contrôles visuels y sont quotidiens par les responsables d'unité. Des audits auprès du personnel pour détecter des dysfonctionnements de pratique se font tous les trois mois. Et enfin des contrôles métrologiques sont effectués tous les six mois à l'aide de frottis surfacique à visée microbiologique dans l'unité de reconstitution et de contrôles sanitaires. Ces derniers sont en deçà des normes en vigueur dans les eaux usées et les déchets. La fréquence de réalisation des audits peut être augmentée, si nécessaire, en cas de résultat non conforme lors d'un audit précédent.

F. Obligations concernant la gestion des déchets hospitaliers :

L'élimination des déchets générés par les traitements anticancéreux est réglementée par la circulaire de la Direction Générale de la santé n°2006-58 du 13 février 2006. Ces médicaments, ainsi que leurs déchets souillés sont sources de contamination et doivent faire l'objet d'une vigilance constante. L'OMS et les études menées en 2004 par l'ADEME ont données lieu aux recommandations de la circulaire. Ils doivent être conditionnés et collectés de la façon suivante :

- Les médicaments concentrés : avant préparation, restes, périmés, filtres de système de ventilation des hottes et isolateurs, etc. Ils sont éliminés suivant **la filière incinération des déchets dangereux garantissant une incinération à température entre 1000°C et 1200°C.**
- Les déchets souillés de médicaments : dispositifs médicaux et matériels utilisés pour l'administration, poches, tubulures, compresses, gants, etc. Ces déchets sont éliminés suivant **une filière DASRI « incinération »**. Ils ne peuvent en aucun cas être dirigés vers une filière DASRI par « prétraitement » par des appareils de désinfection.

- Les déchets assimilés aux déchets ménagers : emballages non souillés, instruments non souillés et équipement individuels de protection tels que les charlottes, sur-chaussures, masques, etc. Ils sont éliminés en tant que **déchets ménagers et assimilés**.

Au sein de l'hôpital X, la gestion des déchets est gérée selon la circulaire. Elle est contrôlée par des contrôles visuels quotidiens et des audits du personnel sous le même format que ceux pour la surveillance microbiologique de l'environnement.

G. Démarche qualité de l'hôpital X :

L'établissement X s'est engagé en 2009, dans la procédure d'évaluation externe de **certification HAS** (certification V2010 en avril 2011), avec la mise en place d'une politique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins dispensés qui place les patients au centre du système de soins mais qui est également l'occasion de sécuriser les équipes soignantes et paramédicales vis-à-vis du risque de contamination cytotoxique. Cette démarche a renforcé au sein de l'établissement l'exhaustivité du système documentaire, la traçabilité des procédures et a favorisé l'implication des personnels face à la prévention des risques, le respect des bonnes pratiques, l'EPP et l'évolution des réglementations.

La démarche qualité a été enrichie lors du rachat de l'hôpital, il y a 2 ans par un groupe constitué de plusieurs établissements dont 2 avaient mis en place en 1998 la certification **AFAQ ISO 9001** sur des activités à risques. Les méthodes et outils qualité issus de la norme ISO sont maintenant appliqués à l'ensemble des secteurs d'activité de l'établissement, dont le service oncologie.

L'hôpital a donc convergé les démarches de certification (HAS et ISO 9001) afin d'intégrer les deux référentiels dans un **système global de management de la qualité**.

La Politique d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins 2015-2020, ainsi que la Politique de Gestion des risques associés aux soins 2015-2020 témoignent de l'engagement de l'établissement avec la définition des responsabilités, du programme qualité et des plans d'actions de ces politiques, ainsi que le projet d'établissement dans le cadre des orientations stratégiques, des Contrats Pluriannuels d'Objectifs et de Moyens (CPOM) et certification HAS.

La mesure de la satisfaction des patients s'inscrit dans une démarche continue d'évaluation de la qualité des services offerts, elle permet de mettre en œuvre des actions d'amélioration. L'hôpital dispose d'outils : le questionnaire de satisfaction remis à tous les patients, les évaluations « patients-traceurs » et analyse des plaintes et réclamations. Les résultats de ces analyses sont présentés en Revue de Direction tous les 4 mois.

Un dispositif d'audits de pratique est en place au sein de l'établissement. Les grilles d'audits sont en lien avec les procédures, les instructions de travail et les protocoles de soins du système qualité. Le thème, la fréquence, les seuils d'acceptabilité sont définis par secteur. Les résultats sont restitués lors de chaque Revue de Direction.

IV. Evaluation du risque d'exposition et identification des sources d'exposition

Le risque d'exposition dépend de la toxicité propre du produit mais également de l'importance du contact avec celui-ci. Dans ce chapitre, c'est la méthode de mise en évidence d'une exposition potentielle qui va être abordée. En effet, le fait d'apprécier l'importance du contact avec les médicaments anticancéreux à travers le recueil d'indicateurs est une démarche essentielle pour caractériser l'exposition et nous permettra d'introduire les sources d'exposition et *in fine* la définition des mesures de précautions à respecter pour le personnel soignant et l'environnement dans le chapitre suivant.

A. Indice de contact cytostatique (ICC) : indicateur de fréquence et durée :

L'importance du contact peut être quantifiée par l'ICC. Cet indice évalue la fréquence de contact mais ne tient pas compte de la toxicité des produits utilisés, ni de la toxicité cumulative. Il ne prend pas en compte non plus le niveau d'exposition (erreurs de manipulation, contaminations accidentelles), ni les mesures de protection mises en place. Cette valeur est simplement indicative pour recenser les personnes les plus exposées.

$$ICC = (nR+nA) / nH$$

nR : nombre 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

Niveaux	ICC	Manipulation	Exposition
1	<1	Occasionnelle	Occasionnelle
2	1-3	Régulière	Modérée
3	>3	Intensive et routinière	Importante

Tableau 4.1 : corrélation entre le niveau d'exposition aux anticancéreux et l'ICC

Le calcul de l'ICC dans l'hôpital X a été fait lors de la demande d'accréditation en 2009. Il ne nous a pas été communiqué.

B. Différents types de prélèvements :

Les prélèvements atmosphériques et surfaciques permettent d'estimer le niveau d'exposition des salariés à des substances toxiques et dans notre cas des cytotoxiques. Il s'agit alors de mesures de doses externes. Tandis que les biomarqueurs sont utilisés comme indicateurs d'évènements biologiques révélant la dose interne reçue par un sujet exposé et permettent donc la surveillance de l'état de santé du salarié par le MdT. Ils doivent être placés sous la responsabilité du SST et plus particulièrement du MdT, comme le montre la *figure 4.1*.

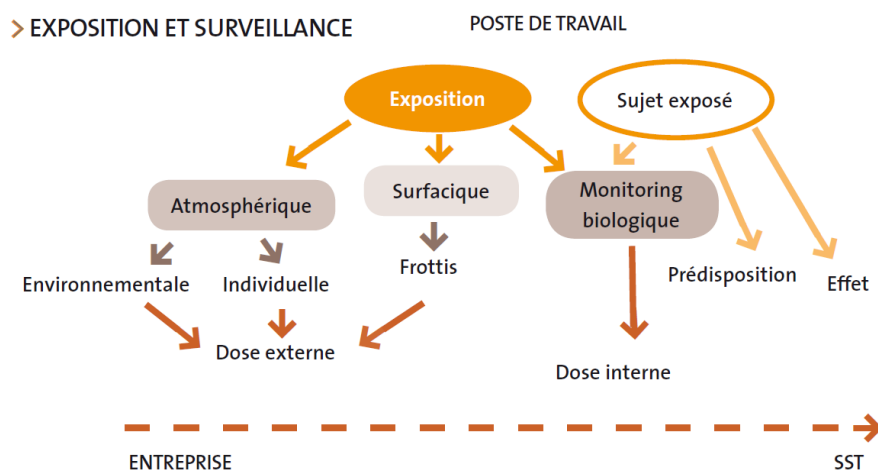


Figure 4.1 : Métrologie et biométrie -[22]

1. Métrologie d'ambiance :

Le niveau de l'exposition de l'environnement peut être **mesuré dans l'atmosphère** des locaux de travail. Certaines études (non identifiées) montrent la présence de quantités mesurables de 5-FU et de cyclophosphamide dans l'air. Ce qui a permis de démontrer qu'en l'absence de mesures de protection, la préparation des cytostatiques engendre la formation d'aérosols inhalables susceptibles de contaminer le travailleur par les voies respiratoires. D'autres études [23,62] ont montré qu'à température ambiante, des solutions de certains cytostatiques peuvent émettre des vapeurs inhalables en quantités significatives (cyclophosphamide, 5-FU et carmustine). Cependant, il est difficile de trouver dans la littérature des données de tension de vapeur qui pourraient être utiles pour déterminer la volatilité des substances.

Peu de résultats de mesures dans l'air ont été publiés. Les études épidémiologiques mentionnées au chapitre précédent, ne comportent pas de mesure d'exposition, il n'est donc pas possible d'établir de corrélation dose-effet qui permettrait de proposer des **VTR (Valeur Technique de Référence)** pour les cytostatiques. De plus, on ne peut donc pas juger de la pertinence d'établir une VLE (Valeur Limite d'Exposition), avec les connaissances actuelles. Le manque de données explique également que ces mesures sont très peu pratiquées.

La contamination des surfaces lors de la reconstitution ou de l'administration des cytostatiques peut être démontrée par **échantillonnage de surface**. Celui-ci permet de mettre en évidence des sources potentielles de contamination même très minimes et de contrôler l'efficacité des mesures techniques et organisationnelles mises en place. Ces dosages ne permettent pas, en outre, de traduire ces contaminations en exposition individuelle.

L'exemple de l'étude menée sur l'hôpital de la Timone [24] met en évidence des contaminations des surfaces de travail, des sols, des instruments, des faces externes des suremballages de préparations, des faces internes des gants des IDE, des souris d'ordinateur, des accoudoirs de fauteuil des patients, ... Les valeurs vont de 1ng/cm² à 100ng/cm². Cet exemple montre que malgré les moyens de protection, la contamination est présente même à faible dose et une exposition répétée à des produits à effet CMR pourrait s'avérer significative.

Le *tableau 4.2* montre les avantages et les limites d'utilisation de la métrologie d'ambiance :

Inconvénients	Avantages
Des niveaux de contamination variables (du pg/cm ² à plusieurs centaines de ng/cm ² pour le cyclophosphamide et le 5-FU (chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse GC MS/MS) <ul style="list-style-type: none"> - Du fait de l'absence d'une méthodologie bien codifiée. - De la variabilité inhérente à ces types de prélèvement. 	Permettent la détection de toutes sources de contamination liées à l'environnement du poste de travail <ul style="list-style-type: none"> - Cartographie des surfaces contaminées. - Pollution des surfaces fréquente même lorsque des mesures de prévention importantes sont mises en place.
Des résultats non directement utilisables pour l'évaluation des expositions <ul style="list-style-type: none"> - Une technique de prélèvement non totalement standardisée. - Absence de valeur de référence : interprétation binaire : < ou > LDD (limite de détection). 	Utiles pour appréhender les risques de contamination pour le personnel soignant <ul style="list-style-type: none"> - Utiles pour la sensibilisation et la formation du personnel. - Utiles pour la mise en place des mesures curatives, correctives et préventives.
	Un outil relativement simple dans la mise en œuvre

Tableau 4.2 : Avantages et Limites de la métrologie – D'après [25,26]

On en retient que la métrologie est **un outil très utile pour guider la prévention**.

La mesure de la contamination de l'environnement peut être faite dans des laboratoires nationaux présentés dans le *tableau 4.3.*, avec des mono-résidus, sur seulement 3 cytostatiques. A noter que le laboratoire de Bordeaux est en train de développer ces méthodes d'analyse en multi-résidus. Le laboratoire du CHU de Liège (UNILABS) et celui de l'université catholique de Louvain (UCL) proposent également ces prestations.

Le choix du cytostatique à évaluer doit être influencé par sa consommation annuelle et sa fréquence d'utilisation afin d'accroître les chances de détection et ce bien que d'autres facteurs puissent influencer les risques de contamination (volatilité du produit, qualité et résistance des surfaces, nature des manipulations requise et contenant final pour administration ...).

Nom du cytotoxique	Nom de la substance dosée	Limite de quantification + méthode	Laboratoire	Coût du dosage
5-Fluorouracile (5-FU)	Fluoro béta-alanine (FBAL) Frottis surfacique (lingette)	1µg/L (CL-MS/MS)	NANTES	40.50€
	Ou prélèvement atmosphérique (cassette)	5ng/L (CL-MS/MS)	BORDEAUX	30€
Cyclophosphamide	Cyclophosphamide	5ng/L (CL/MS/MS)	BORDEAUX	30€
Sels de platine (cisplatine, carboplatine, ...)	Platine	5ng/L (ICP-MS)	NANTES	13€ (lingette) + 32.96€ (minéralisation)
		10pg/L(ICP/MS)	BORDEAUX	17€

Tableau 4.3 : Métrologie

Légende tableau 4.3 :

CL-SM/SM : chromatographie liquide / spectrométrie de masse triple quadripôle
HPLC-SM/SM : chromatographie liquide haute performance / spectrométries de masse
ICP-MS : spectrométrie de masse à plasma induit par haute fréquence
BORDEAUX : Laboratoire de pharmacologie et de toxicologie / laboratoire de biochimie – CHU de Pellegrin – Dr Mireille Canal-Raffin / Dr Samir Mesli
NANTES : Laboratoire de toxicologie et biotoxicologie professionnelles – TOXILABO

2. Biométrie :

L'OMS propose une classification et des définitions des différents types de biomarqueurs (*Encadré 4.1*).

Les biomarqueurs permettent de traduire les étapes successives allant d'une exposition à une dose interne, d'une dose interne à une dose biologiquement efficace (**indicateurs biologique d'exposition**), d'un effet biologique précoce à l'altération d'une structure ou d'une fonction et éventuellement à une maladie (**indicateurs biologiques d'effets**). Enfin, il existe certains biomarqueurs qui permettent d'évaluer la sensibilité de l'individu aux effets d'une expositions (**biomarqueurs de susceptibilité** en principe génétique).

Biomarqueur : « toute substance, structure ou processus pouvant être mesuré(e) dans le corps humain ou les matrices biologiques, susceptible d'influencer ou de prédire l'incidence ou l'apparition d'une maladie ».
Biomarqueur de susceptibilité : « indicateur de la capacité innée ou acquise d'un organisme à répondre à l'exposition à une substance xénobiotique spécifique » (exemples : N-acétyltransférase, glutathion-S-transférase, enzymes du cytochrome P450, α1-antitrypsine, glucose-6-phosphate deshydrogénase...).
Biomarqueur d'exposition : « substance exogène, métabolite primaire ou réponse à une interaction entre un agent xénobiotique et une molécule ou cellule-cible, mesurée dans un compartiment de l'organisme » (exemples : acide t t-muconique urinaire, métallothionéine urinaire...).
Biomarqueur d'effets : « altération biochimique, physiologique, comportementale ou autre, mesurable dans un organisme, qui, selon son ampleur, peut être reconnue comme étant associée à une atteinte confirmée ou possible de l'état de santé ou à une maladie » (exemples : protoporphyrine-zinc, acide delta-aminolévulinique urinaire, cholinestérases...).

Encadré 4.1 : Classification et définitions des biomarqueurs selon l'OMS - [27]

Voyons quels biomarqueurs sont utilisés pour notre problématique.

On a vu qu'une corrélation entre l'exposition aux anticancéreux et les signes d'intoxication chronique reste difficile à prouver. Cependant certains cytostatiques ou leurs métabolites (tableau de l'Annexe 2) peuvent être mis en évidence dans le sang ou dans les urines, ce qui permet d'évaluer et de comparer l'efficacité des mesures de protection. Le monitoring biologique permet de mesurer la charge interne d'un produit. **Cette méthode tient compte de toutes les voies d'entrée dans l'organisme**, respiratoire, cutanée, digestive (main-bouche).

Les résultats de diverses études montrent **qu'une charge interne n'est pas rare malgré le respect de mesures de protection recommandées**.

Des études réalisées auprès d'infirmiers et de préparateurs en pharmacie en Europe, aux Etats-Unis, au Japon ont montré que ces salariés étaient exposés à des médicaments cytotoxiques, ces derniers ayant été détectés dans les urines. [28, 29, 30, 31]

En France, des études ont été également menées sur les établissements hospitaliers suivants : Dax et Bayonne, Pontoise, La Timone, Bordeaux. [32, 33, 34, 35]. Ces études ont utilisé cette méthode de dosage urinaire de cytostatiques ou de leurs métabolites pour évaluer l'exposition des salariés (cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate, 5-FU : α-fluoro-β-alanine ou FBAL, platine, doxorubicine, épirubicine). Les échantillons ont été analysés par HPLC-MS ou avec ICP-MS. L'étude menée sur l'hôpital de Pontoise a également utilisé le *test KRL* pour étudier en parallèle, les capacités de défense antiradicalaire. Nous reviendrons sur ce test un peu plus loin.

La lecture de ces différentes publications, malgré des interprétations de résultats délicates, confirme que le personnel manipulant des anticancéreux, même avec des moyens de protection recommandés, est exposé. En effet, plus de la moitié a excrété des marqueurs urinaires et ce plusieurs fois pendant la semaine d'évaluation. Sur l'ensemble des études internationales, il convient de noter que plus les études sont anciennes et plus le pourcentage d'agents détectés positif est important, ce qui est normal vu que les reconstitutions des chimiothérapies sont maintenant centralisées dans des locaux spécifiques. A l'inverse, plus les études sont récentes et meilleurs sont les niveaux de sensibilité des méthodes analytiques utilisées pour de tel dépistage.

Voyons les avantages et les limites de la SBE (Surveillance Biologique d'Exposition) qui permet d'identifier et de mesurer, le plus souvent dans le sang ou les urines des sujets exposés, le cytotoxique de l'environnement du poste de travail ou ses métabolites dans les liquides biologiques, pour évaluer la dose interne reçue (Tableau 4.3).

Inconvénients	Avantages
<p>Pas de valeur de référence pour les professionnels exposés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interprétation binaire : > ou < à la limite de détection du laboratoire (LDD) - Risque de faux négatifs si LDD élevée - Absence de contrôle qualité inter-laboratoires - Limite de quantification différente selon laboratoire - Absence d'une méthodologie bien codifiée. 	<p>Permet d'apprécier globalement le niveau d'imprégnation et de vérifier l'efficacité des mesures de prévention mises en place (en effectuant les mesures avant et après)</p> <p>L'intérêt est plus collectif qu'individuel</p>
<p>Pas de donnée sur la corrélation concentration dans l'air ou surfaces et dans les urines</p>	<p>Prise en compte de toutes les voies d'exposition</p>
<p>L'interprétation des résultats positifs est délicate : pas de signification en termes de risque pour la santé : principe ALARA (principe de précaution)</p>	<p>Tient compte des facteurs de variabilité individuelle</p>

Tableau 4.3 : Avantages et Limites de la SBE – D'après [25, 26]

Il est nécessaire de disposer de méthodes d'analyses d'une très grande sensibilité et spécificité pour détecter des niveaux d'imprégnation suffisamment bas.

En France, près de 230 dosages sanguins et/ou urinaires sont répertoriés et disponibles en pratique courante pour la SBE, à partir des informations de la base de données BIOTOX. On y retrouve les fiches correspondantes aux cytotoxiques dosées chez le personnel professionnellement exposé (Tableau 4.4) ; à savoir qu'ils ne sont pas tous mesurables et que des conditions précises et spécifiques de prélèvements sont nécessaires. Le laboratoire de Bordeaux est en train de développer 3 nouveaux dosages pour septembre 2016. (*daunorubicine*, *épirubicine*, *doxorubicine*) avec des sensibilités allant jusqu'à 10 pg/mL en CL-MS/MS.

Nom du cytotoxique	Nom de la substance dosée	Date de mise à jour de la fiche	Limite de quantification + méthode	Laboratoire	Coût du dosage
Cyclophosphamide	4-oxocyclophosphamide urinaire	2015	10µg/L	LIEGE	50 €
	Cyclophosphamide urinaire	2015	20ng/L (HPLC-SM/SM)	BORDEAUX	37.8€
			0.5µg/L (CL-MS/MS)	LIEGE	50€
			0.1µg/L (CL-MS/MS)	BRUXELLES	50€
5-Fluorouracile (5-FU)	Fluoro béta-alanine (FBAL) urinaire	2015	20ng/L (HPLC-SM/SM)	BORDEAUX	37.8 €
			1µg/L (CL-MS/MS)	NANTES	54.45€
			10µg/L (HPLC-SM/SM)	LIEGE	De 37.8 à 50 €
			5ng/L (HPLC-SM/SM)	BRUXELLES	De 37.8 à 50 €
Méthotrexate	Méthotre	2016	10ng/L (CL-MS/MS)	BORDEAUX	37.80€

	xate urinaire				
Ifosfamide	Ifosfamide urinaire	2010	20ng/L (HPLC-SM/SM)	BORDEAUX	37.80€
			0.1µg/L (CL-MS/MS)	BRUXELLES	50€
Sels de platine (cisplatine, carboplatine, ...)	Platine urinaire	2015	15ng/L (ICP-MS)	LIEGE	De 17 à 49.44€
			0.05µg/L (ICP-MS)	BRUXELLES	De 17 à 49.44€
			0.003µg/L (ICP-MS)	PARIS	De 17 à 49.44€
			0.2µg/L (ICP-MS)	LIMOGES	De 17 à 49.44€
			1µg/L (ICP-MS)	ANGERS	De 17 à 49.44€
			5ng/L (ICP-MS)	NANTES	De 17 à 49.44€

Tableau 4.4 : Fiches BIOTOX Disponibles - [36]

Légende tableau 4.4

BORDEAUX : Laboratoire de pharmacologie et de toxicologie / laboratoire de biochimie – CHU de Pellegrin – Dr Mireille Canal-Raffin / Dr Samir Mesli

NANTES : Laboratoire de toxicologie et biotoxicologie professionnelles – TOXILABO

PARIS : Laboratoire de toxicologie biologique et pharmacologie – Hôpital Lariboisière

LIMOGES : Service de pharmacologie – toxicologie et pharmacovigilance – CHU LIMOGES

ANGERS : Laboratoire de pharmacologie- toxicologie – CHU d'ANGERS

LIEGE Belgique : Service de toxicologie clinique, médico-légale, de l'environnement et en entreprise – CHU de Liège, domaine Universitaire du Sart Tilman

BRUXELLES Belgique : Unité de toxicologie industrielle et environnementale – Cliniques Universitaires St Luc

3. Evaluation du risque génotoxique par la surveillance des effets précoces :

L'indicateur biologique d'effets précoces est un outil prédictif dont la recherche vise à déceler une pathologie en lien avec une exposition professionnelle avant qu'une symptomatologie n'apparaisse. Il se situe entre le biomarqueurs d'exposition et le biomarqueurs d'effets.

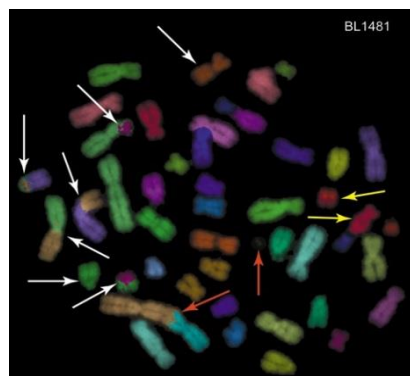
Voyons les différents tests disponibles à cet effet :

Le test d'AMES permet de mesurer le pouvoir mutagène des urines des personnes exposées aux cytostatiques en comparaison à un témoin non exposé. Ce test utilise des souches bactériennes mutées (*Salmonella typhimurium*) rendues auxotrophes pour l'histidine (His⁻). L'histidine est un acide aminé essentiel à leur prolifération, comme elles n'en produisent pas, elles ne prolifèrent pas. Lorsqu'une substance mutagène est présente dans les urines, on observe l'apparition de souches bactériennes capables de synthétiser à nouveau de l'histidine. Ces souches sont devenues prototrophes (His⁺) grâce à la capacité des agents mutagènes des urines à induire une réversion de l'expression du gène de l'histidine.

On peut mesurer l'exposition des travailleurs par la détection des modifications cytogénétiques dans les cellules humaines, notamment les lymphocytes sanguins, causées par des agents anticancéreux :

- **Test des aberrations chromosomiques** : ce test permet l'étude morphologique, d'après un caryotype, des chromosomes afin de détecter les altérations chromosomiques des lymphocytes circulants. On parle d'aberration chromosomique lorsque la structure ou le nombre de chromosome est anormal. Une partie d'un chromosome peut être déplacée, oubliée ou inversée, *image 4.1*.

Image 4.1 : Cellule de lymphocyte de sang périphérique humain, illuminée avec 4 doses de Gy de rayons gamma. Des aberrations type échange incluent un réarrangement complexe qui implique simultanément des chromosomes 1.2.3.9.11 et 20 (flèches blanches), 2 échanges simples avec implication des chromosomes 1 et X (flèches rouges) et une translocation impliquant les chromosomes 12 et 21 (flèches jaunes). [4]



- **Test d'échanges de chromatides-sœurs** : l'échange d'ADN entre deux chromatides sœurs du même chromosome est recherché dans les lymphocytes sanguins.

- **Test de numération des micronucléi** : Les micronoyaux constitués de fragment d'ADN sont des indicateurs de ruptures chromosomiques. L'analyse s'effectue dans les érythrocytes ou dans les lymphocytes.

- **Recherche des adduits à l'ADN ou aux protéines** : La plupart des substances génotoxiques forment des adduits avec les macromolécules intracellulaires telles que l'ADN ou les protéines. Les adduits sont recherchés dans les leucocytes, ceux à l'hémoglobine dans les érythrocytes. Il existe une relation entre la dose de génotoxique et la quantité d'adduits formés.

- **Test de la comète** : Les cassures de l'ADN sont induites directement par des agents génotoxiques, indirectement lors des processus enzymatiques de réparation des dommages. Dans une molécule d'ADN endommagée, les fragments de différents poids moléculaires ne migrent pas au même endroit, en électrophorèse : on observe une comète. Les dommages détectés sont susceptibles d'être réparés, le test détecte donc un effet génotoxique et non mutagène.

Ces méthodes ne sont généralement pas spécifiques, à l'exception de la détermination des adduits. Le *tableau 4.4* montre un résumé des avantages et des limites de ces tests.

Test	Avantages	Limites
Test d'Ames	Résultat qualitatif (absence ou présence de mutagénicité) Résultat quantitatif (nombre de colonies reverses) Témoigne d'une exposition récente (3 jours précédant l'examen) Simple, Rapide, Reproductibilité Coût modéré	Sensibilité : - Toutes les substances génotoxiques ne sont pas excrétées dans les urines sous forme mutagène (donc test négatif pas totalement significatif) - La quantité excrétée peut être insuffisante pour être mutagène Spécificité : nombreuses interférences (tabac, alimentation, médicaments, ...)
Test des aberrations chromosomiques		Sensibilité : fréquence de base des aberrations mal connue Spécificité : Nombreuses interférences
Test d'échange de chromatide sœur	Plus sensible que le test des aberrations chromosomiques	Technique délicate Nécessite un groupe témoin Spécificité : nombreuses interférences (tabac ++)
Test de numération des micronucléi	Simple Rapide	Sensibilité : test encore mal évalué chez l'Homme Spécificité : Nombreuses interférences (tabac ++)
Recherche des adduits à l'ADN ou protéines	Spécifique Technique sensible Relation dose-effet Témoigne de l'exposition des jours (ADN monocytes) ou des mois (Hémoglobine) précédents	Technique complexe Connaissances préalables nécessaires (identification des adduits) Fabrication d'anticorps marqués spécifiques Variabilité interindividuelle ++

Tableau 4.4 : Avantages et limites des tests sur la génotoxicité – D'après [37, 38]

Ces méthodes permettent de juger de l'exposition globale à des substances génotoxiques dans les cas suivants :

- Démonstration ou exclusion d'une exposition génotoxique accrue en cas de suspicion de déficience des dispositifs de protection technique ou de mauvaise application des prescriptions de travail.
- Démonstration ou exclusion d'une exposition génotoxique suite à un accident
- Evaluation de l'efficacité de nouvelles mesures de protection visant à diminuer l'exposition aux cytostatiques.

Il faudra toutefois tenir compte lors de l'interprétation des résultats, du fait qu'il n'existe pas de relation clairement démontrée à ce jour, entre les signes d'un effet génotoxique décelés par ces méthodes et la survenue de néoplasie malignes.

Ces tests relèvent d'une collaboration avec un laboratoire de biogénotoxicologie et ne se font pas en routine.

4. Test de consommation des défenses radicalaires (KRL):

Une étude sur le centre hospitalier de Pontoise, datant de 2005 [33], sur l'exposition aux cytostatiques a utilisé cette méthode couplée à la recherche de cytostatiques dans les urines du personnel soignant. A l'époque, cette

étude était menée pour évaluer si ces 2 méthodes mises en œuvre pouvaient être proposées en routine au laboratoire de biochimie – toxicologie pour le suivi du personnel exposé.

Les cytostatiques ont la capacité d'induire, directement ou indirectement, la formation des espèces réactives de l'oxygène telles que le radical superoxyde ou le peroxyde d'oxygène. Le test KRL apprécie la consommation des défenses antiradicalaires et permet d'observer l'éventuelle réduction de ces capacités liée à la détoxification des cytostatiques. Il consiste à déterminer le temps de demi-hémolyse des hématies, présentes dans la prise d'essai, exposées à un agent radicalaire (*Image 4.2*).

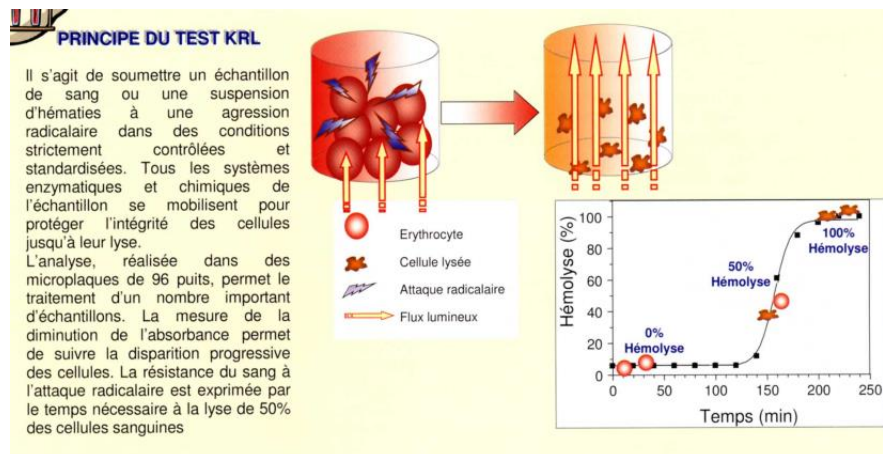


Image 4.2 : Principe du test KRL – [39]

Le potentiel de défense antiradicalaire du sang et des érythrocytes et l'efficacité antiradicalaire du plasma et des urines ont été déterminés à partir de prélèvements sanguins veineux et des urines sur une sélection de salariés représentatifs de tous les postes à risque sur l'hôpital.

Cette étude a montré que les défenses antiradicalaires urinaires et érythrocytaires croissent significativement lors de l'exposition aux cytostatiques. Le test KRL semble avoir une **bonne valeur prédictive négative**. Les MdT pourraient trouver dans ce test, un outil de suivi de l'exposition au long court du personnel exposé à de très faible dose au vu de la cohérence qu'il y a entre les résultats, l'âge et l'ancienneté du personnel. Il n'en reste pas moins que cette méthode de mesure indirecte de l'exposition aux cytostatiques est non spécifique et qu'à ce jour, elle n'est pas utilisée en routine.

C. Situation actuelle dans l'hôpital X :

Lors des entretiens menés sur l'établissement, nous avons demandé aux différents responsables de service si de telles investigations avaient été menées. En effet le calcul de l'ICC a été fait lors de la demande d'accréditation en 2009 sur le personnel responsable de la reconstitution des médicaments. Celui-ci n'a pas fait état d'une mise à jour depuis et ne nous a pas été transmis.

Jusqu'à-là, il n'y a pas eu d'analyse métrologique de recherche de cytotoxiques d'ambiance ou surfacique de faites.

Les différents MdT en charge de la surveillance de cet établissement n'ont, jusqu'à ce jour pas eu recours à des tests de génotoxicité sur les salariés, ni à de la biométrie mais s'interrogent sur l'intérêt d'en réaliser à présent, ce qui a été l'un des thèmes de la demande initiale de ce mémoire. Cette étude va leur apporter des éléments de réflexion.

D. Les sources et tâches exposantes :

L'exposition professionnelle peut survenir à toutes des étapes du circuit des médicaments cytostatiques à l'hôpital. On l'a vu, la principale voie de contamination est la voie cutanée, mais elle peut aussi être respiratoire avec l'inhalation soit d'aérosols solides ou liquides soit de vapeurs, ou avec l'absorption par voie digestive avec le port main-bouche. La contamination de l'environnement hospitalier peut être à l'origine des contaminations du personnel. Elle est la conséquence d'un mauvais respect des mesures de sécurité que nous verrons dans le chapitre suivant. Pour le moment nous allons visualiser quelles sont les sources potentielles et quelles personnes y sont exposées.

1. Les flacons lors de la réception et du stockage :

La réception et le stockage des médicaments peuvent constituer un risque d'exposition et une source de contamination des surfaces même sans bris de flacon. Plusieurs études ont montré des quantités détectables et variables d'agents anticancéreux présents sur **l'extérieur des flacons** livrés par l'industrie pharmaceutique.

Les quantités sont faibles, de l'ordre du nanogramme, mais l'exposition répétée pourrait s'avérer significative. [40, 41, 42, 43]

Une étude de 2014 à l'Hôpital Pompidou a permis de mettre en évidence une contamination des **bacs de stockage** des flacons, avec des concentrations supérieures à 20 000 ng de platine par cm². [44]

L'utilisation de lingettes désinfectantes passées sur les flacons avant leur entrée dans l'isolateur a permis d'éliminer toute trace de produit.

De plus en plus d'industriels effectuent un lavage des flacons à la sortie de la production afin de diminuer la contamination externe. Cependant, les laboratoires ne fournissent pas d'information sur les niveaux de contamination des flacons avant et après lavage, prouvant l'efficacité de leur technique de lavage.

Nous verrons lors du prochain chapitre, l'exposition relative à cette problématique pour les **magasiniers** et les **préparateurs en pharmacie** chargés du stockage, ainsi que la conduite à tenir en cas de bris de flacon.

2. La reconstitution :

Les actes techniques de reconstitution, de dilution pour la préparation des poches et seringues sont particulièrement à risque de contaminations. Le **contact direct** avec le médicament peut survenir lors de l'ajout du diluant, de l'agitation du contenant, du transfert de la solution vers un autre contenant. L'utilisation de poudre expose au risque d'inhalation, de contact cutané et de contamination de l'environnement. Le contact direct avec les **bacs ou plateaux** servant au transport des préparations, au contact des **équipements contaminés** est également à envisager. L'exposition dans le voisinage immédiat de l'enceinte de préparation n'est pas négligeable non plus (cf chapitre sur la métrologie d'ambiance avec l'exemple de l'hôpital de la Timone).

Nous verrons dans le chapitre suivant les recommandations de sécurité à ce poste de travail pour les **préparateurs en pharmacie**.

3. L'acheminement et l'administration :

Les préparations livrées dans le service de chimiothérapie sous forme de **poches** peuvent être contaminées au niveau de leurs faces externes. Il existe également un risque de **fuite** liquide ou de création d'aérosols lors de la déconnexion des tubulures des sites d'injection, sans parler des risques accidentels.

Le coursier et le personnel de soins doivent être protégés.

4. Les tâches environnant le patient :

On a vu dans le chapitre du fonctionnement des médicaments cytostatiques, que **le patient** peut représenter une source de contamination potentielle par le biais de ces excréta, vomissures ou sueur dans lesquels on retrouve le médicament inchangé ou sous forme de métabolites actifs. La toxicité pour **le personnel soignant**, **IDE** (Infirmier diplômé d'Etat) et **AS** (Aide-Soignante), manipulant ces excréta est uniquement topique et doit être prévenu par le port d'EPI, comme nous le verrons ultérieurement. Cependant il est important de souligner que très peu d'études existent sur la toxicité des excréta et aucune règle n'est établie concernant leur élimination. Les **ASH** sont également exposés à cette source, en plus de la contamination potentielle surfacique de la zone d'administration. Le **personnel de la lingerie** est aussi exposé par le biais du linge.

5. La gestion des déchets :

L'élimination des déchets générés par les traitements anticancéreux est réglementée par la circulaire de la Direction Générale de la Santé, comme vu au chapitre III. Nous verrons dans le chapitre suivant, la maîtrise de cette source d'exposition pour les **ASH**.

Le circuit des chimiothérapies est un processus à haut risque pour les professionnels de santé et l'environnement. La sécurisation de ce circuit passe par la mise en place de mesures de protection pour maintenir un niveau d'exposition le plus bas possible. Pour atteindre ce but, il faut empêcher la formation d'aérosols et de poussières, les contaminations qui peuvent survenir lors de l'acheminement, la reconstitution, l'administration et l'élimination, ainsi que lors du stockage des cytostatiques. Si celles-ci surviennent accidentellement, il faut veiller à ce qu'elles ne parviennent pas dans la zone respiratoire ni sur la peau.

Il est important que ces objectifs soient également appliqués au personnel de nettoyage et d'entretien qui interviennent dans toutes les zones précédemment répertoriées.

V. Maitrise du risque

Les chapitres précédents montrent de la nécessité de la mise en place de moyens de sécurité pour la prévention des risques encourus à la manipulation des médicaments cytostatiques.

Voyons maintenant, les moyens recommandés pour la sécurité des travailleurs, basés sur les bonnes pratiques dictées par des instances françaises et internationales.

Ce chapitre détaille le cahier des charges des points techniques essentiels et des mesures organisationnelles qui font parties intégrante d'une bonne politique de prévention. En parallèle, nous détaillerons les constats et les recommandations faites sur l'hôpital X, sur le caractère opérationnel de la technique et des procédures de travail. La priorité a été donnée aux recommandations émanant d'établissements français (INRS, CCLIN, CRAMIF, AFSSAPS) [46, 47, 48, 49] et a été complétée par d'autres tout à fait pertinentes d'instances internationales, marquées par une (*). [40, 50, 51, 52, 53]

Rappelons que les mesures de protection collectives doivent toujours avoir la priorité sur les protections individuelles. Les recommandations concernant leur port selon les postes de travail sont synthétisées dans *l'Annexe 4 : Equipement de Protection Individuel*.

Les mesures organisationnelles viennent compléter les mesures techniques. L'établissement doit mettre en place une organisation et définir, rédiger des procédures détaillées à appliquer pour chaque poste de travail et activité. Le personnel doit recevoir un enseignement pratique et approprié sur les risques et les précautions à observer lors de la manipulation des cytostatiques.

Par ailleurs, une étude de la médecine du travail du CHU de Bordeaux, a été menée entre août et octobre 2015 pour répertorier les différentes tâches effectuées par les personnels soignants en contact avec des produits de chimiothérapie et de faire un bilan des recommandations du MdT en termes de prévention, dans les services de soins des établissements de santé français. Cet état des lieux montre une relative homogénéité sur l'ensemble des prescriptions, avec quelques disparités sur la gestion de certaines situations comme le maintien au poste des agents enceintes. Les résultats montrent **qu'il n'y a pas de consensus** à l'heure actuelle sur ce sujet car la caractérisation de l'étude de poste est prioritaire. *Annexe 3 [54]*

Ce chapitre est abordé, de la même manière que lors de l'évaluation du risque chimique, à savoir dans l'ordre du cycle de vie du produit dans l'établissement.

L'intervention au sein de l'hôpital X a comme objectif principal d'identifier les situations à risques liées aux processus de préparation et d'administration des médicaments cytostatiques et ceux qui les encadrent, afin de dégager des actions correctives et de sécuriser les pratiques des différents agents.

Le choix a été fait de créer un outil de travail permettant la comparaison des bonnes pratiques et le travail réel, plutôt que d'étudier les procédures rédigées. Le but n'étant pas de faire un audit qualité.

L'étude s'est déroulée sur plusieurs entretiens, à des dates distinctes, avec les différents acteurs (la responsable de la pharmacie, les préparatrices en pharmacie, la responsable hôtellerie, la cadre infirmier, des IDE, AS et ASH du service oncologie) et sera présentée sous forme de tableau.

A. Réception, transport, déballage et entreposage des médicaments dangereux :

Nous avons vu précédemment que les colis et les flacons peuvent être une source d'exposition, d'autant plus que les fabricants ne garantissent pas que les contenants soient exempts de contamination, comme le prescrit les recommandations *ISOPP 2007*.

Prenons également ici le cas de bris de flacon.

Zone de travail : Quai de livraison de l'hôpital – Pharmacie	
Personnel concerné : Magasinier	
Situation à risque : Lors de la réception des colis de médicaments cytotoxiques, il n'y a pas de garantie que le contenant soit exempt de contamination	
Mesures de prévention existantes	Recommandations
<ul style="list-style-type: none">♦ Les EPI utilisés sont des gants vinyle sans norme♦ Le personnel est informé des dangers et risques liés à la manipulation des médicaments cytostatiques (par la pharmacie)	<input type="checkbox"/> Porter des gants EN 374-3 en nitrile ou latex (0.2mm) (exposition accidentelle)



Zone de travail : Quai de livraison de l'hôpital – Pharmacie	
Personnel concerné : Magasinier	
Situation à risque : Lors de la vérification de l'intégrité du colis, les colis et contenants peuvent être endommagés, avec une contamination des surfaces, exposition au liquide, poudre ou aérosols	
Mesures de prévention existantes	Recommandations
<ul style="list-style-type: none"> ♦La vérification de l'intégrité des contenants est faite dès la réception, sans les ouvrir car seul le personnel de la pharmacie est autorisé à procéder au déballage. ♦Les contenants endommagés sont traités comme déversement accidentel ♦Les colis endommagés ne sont pas renvoyés à l'expéditeur pour éviter une contamination, mais il en est informé avec pièces justificatives. ♦Le personnel est formé en cas de bris et à l'utilisation de la speedbox, qui contient les équipements de protection, le matériel pour traiter le déversement et la Procédure DT 402 (également accessible sur le réseau informatique) ♦La speedbox est disponible à l'URCC 	<input type="checkbox"/> Mettre en place une autre speedbox à la pharmacie

Zone de travail : De la pharmacie à l'URCC	
Personnel concerné : Magasinier	
Situation à risque : Lors du transport des colis de médicaments cytotoxiques, il n'y a pas de garanti que le contenant soit exempt de contamination / risque d'exposition accidentelle en cas de bris	
Mesures de prévention existantes	Recommandations
<ul style="list-style-type: none"> ♦L'expédition se fait sans délai vers le service oncologie, 1 carton/jour ♦Les EPI utilisés sont des gants en vinyle sans norme ♦Le personnel est informé des dangers et risques liés à la manipulation des médicaments cytostatiques (par la pharmacie) ♦Les tâches de travail pour les magasiniers sont décrites dans la procédure PGP 03 ♦Le personnel est formé en cas de bris et à l'utilisation de la speedbox (URCC) 	<input type="checkbox"/> Porter des gants EN 374-3 en nitrile ou latex (0.2mm) (exposition accidentelle)

Remarque :

Au sein de l'hôpital X, il n'y a réception que d'un carton par jour en moyenne. Celui-ci est donc acheminé directement à l'URCC. Sur une autre structure, nous pourrions être confrontés à l'acheminement des médicaments sur des chariots. Dans ce cas les contenants doivent être déposés sur un chariot à rebords sécuritaires, lavé et nettoyé à l'eau et savon, puis au détergent régulièrement. Le protocole et le kit de gestion d'un déversement accidentel doit être disponible sur le chariot pour une action rapide.

Zone de travail : zone de stockage de l'URCC	
Personnel concerné : Préparatrices	
Situation à risque : Lors du déballage, il y a un risque d'exposition dû aux contenants endommagés et à leur contamination potentielle même sans bris	
Mesures de prévention existantes	Recommandations
<ul style="list-style-type: none"> ♦La zone est identifiée avec les logos appropriés. Elle est réservée uniquement aux personnes autorisées ♦L'air est traité par une CTA (centrale de traitement d'air) commune à toute l'URCC ♦Il y a déballage des contenants primaires (carton) ♦Poubelle pour déchets assimilés ménagers, pour les cartons d'emballage ♦Les médicaments restent dans leur emballage secondaire pour entreposage ♦ Les EPI utilisés sont 1 paire de gant EN 374-3 en nitrile ♦Le personnel est informé annuellement, des dangers et risques liés à la manipulation des médicaments cytostatiques ♦Le personnel est formé en cas de bris et à l'utilisation de la speedbox ♦La speedbox est à disposition dans la zone de stockage 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Distinguer la zone de déballage de celle de stockage avec une ventilation qui prévient la dispersion de la contamination à d'autres pièces avoisinantes * <input type="checkbox"/> Installer une extraction locale d'air au lieu de déballage (dosseret aspirant)* <input type="checkbox"/> Nettoyer les contenants avant de les ranger (eau + détergent ou lingettes jetables pré-imprégnées) selon les recommandations de l'ASSTSAS [45] <input type="checkbox"/> Placer une poubelle pour déchets cytotoxiques pour les emballages et lingettes * <input type="checkbox"/> Porter les EPI : 2 paires de gants + blouse + masque FFP (pas de système d'extraction) + lunettes de protection *

Zone de travail : zone de stockage de l'URCC	
Personnel concerné : Préparatrices	
Situation à risque : Lors de l'entreposage, il y a un risque d'exposition dû aux contenants endommagés et à leur contamination potentielle même sans bris	
Mesures de prévention existantes	Recommandations
<ul style="list-style-type: none"> ♦ La zone est identifiée avec les logos appropriés. Elle est réservée uniquement aux personnes autorisées ♦ La zone de stockage est dans la même pièce que celle de saisie. ♦ Les bacs de rangement sont rigides et de taille adéquate pour la rétention, et sont placés sur des étagères (Photo 5.1) ♦ Les médicaments conservés entre 4 et 8°C sont entreposés dans des réfrigérateurs réservés exclusivement aux médicaments dangereux (Photo 5.2) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Placer une armoire ventilée pour le stockage (pièce de saisie)*, à défaut de séparer la zone de stockage et celle de saisie * <input type="checkbox"/> Munir les étagères de rebords sécuritaires
 <p>Photo 5.1 : Stockage des médicaments sur étagères</p>	 <p>Photo 5.2 : Stockage des médicaments dans réfrigérateur</p>

B. Préparation des médicaments :

La préparation de médicaments dangereux pose un double défi : limiter la contamination microbienne pour protéger le patient et limiter la contamination environnementale aux médicaments pour éviter d'exposer le travailleur aux cytostatiques.

Zone de travail : Salle de préparation stérile (ZAC : Zone d'Air Contrôlé) de l'URCC	
Personnel concerné : Préparatrices	
Situation à risque : Lors des reconstitutions, dilutions, mise en sac des médicaments cytostatiques, il y a un risque d'exposition du travailleur par contamination environnementale	
Mesures de prévention existantes	Recommandations
<ul style="list-style-type: none"> ♦ La zone est identifiée avec les logos appropriés. Elle est réservée uniquement aux personnes autorisées. ♦ La salle de préparation stérile (ISO 5) est munie d'une CTA (centrale de traitement d'air) + un extracteur : air neuf + air recyclé dans la ZAC ♦ La salle de préparation stérile a une compensation d'air neuf assurant une dépression, entre 15 et 20 Pa (doit être de 10 à 20Pa [48]) ♦ L'air est évacué vers l'extérieur à travers un filtre HEPA (filtre à haute efficacité) ♦ L'entretien des filtres HEPA (déchets cytotoxiques) est réalisé par EOLIA ♦ La préparation s'opère dans la zone de travail d'un PSM (Poste de Sécurité Microbiologique), hotte à flux laminaire de classe II type B2 ♦ L'extraction de l'air est 100% vers extérieur. Le recyclage est proscrit car les filtres HEPA ne sont pas capables de contenir la pollution cytostatique sous forme volatile (non adaptés aux vapeurs). ♦ Le PSM est équipé d'un 3^{ème} filtre HEPA en aval du plan de travail, il limite les volumes pollués et facilite le nettoyage du poste, comme sur le schéma 6.1. ♦ La présence d'instruments de mesure permet la vérification des paramètres de contrôle (température, hygrométrie, flux laminaire de la hotte) de la ZAC et de la hotte à l'ouverture et à la fermeture de la salle, procédure PGP 14 ♦ Les mesures sont tracées dans l'ITP 14-09 (Photo 5.4) ♦ Les contrôles et l'entretien des équipements se font par EOLIA (contrôles bactériologiques de la hotte tous les 3 mois, 6 mois pour les particules et 1 an pour le flux d'air) ♦ Un responsable de la validation et certification des aménagements et des équipements est identifié (Pharmacie) ♦ L'accès de la salle de préparation se fait par un sas : il n'y a pas d'ouverture simultanée des 2 portes, présence d'un lavabo avec contrôle au pied, poubelle pour EPI identifiés déchets cytostatiques (Les EPI sont retirés dans le sas afin d'éviter d'amener des contaminants à l'extérieur) (Photo 5.3) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> S'assurer que le contrat d'entretien avec EOLIA inclut bien le contrôle des vitesses d'air annuel du PSM avec des mesures et que celles-ci soient bien enregistrées dans un registre. Les mesures d'efficacité d'un PSM doivent être faites dans les conditions d'utilisation, avec paillasse occupée : la vitesse moyenne d'écoulement de l'air entrant doit être supérieure à 0.4m.s-1 et la vitesse moyenne d'écoulement de l'air descendant entre 0.25m.s-1 et 0.50m.s-1. [48] <input type="checkbox"/> Etablir le dossier d'installation

- ♦La salle de préparation stérile est équipée en plus du PSM d'un plan de travail pour auxiliaire de manipulation et d'une poubelle de déchets cytostatiques
- ♦Les transferts des médicaments et du matériel sont réalisés à travers de 2 passe-plats (pour éviter les contaminations croisées) avec une ouverture non simultanée des portes (*Photos 5.5 et 5.6*)
- ♦Les contenants sont déballés et nettoyés à l'alcool sur compresse avant leur passage sans la ZAC
- ♦Les EPI utilisés pour le nettoyage des contenants sont 1 paire de gants EN374-3 en nitrile
- ♦Un kit rince œil est présent dans la salle stérile

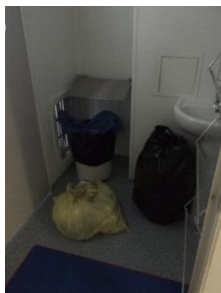


Photo 5.3 : Sas



Photo 5.4 : ITP 14-09



Photos 5.5 et 5.6 : passes plats



Remarque :

La préparation au sein de l'hôpital X s'opère dans la zone de travail d'un PSM. Cependant il est recommandé qu'elle s'effectue dans celle d'un isolateur. C'est une enceinte étanche, maintenue en surpression, l'accès au volume de travail se fait par l'intermédiaire de gants à manchettes.

La vitesse moyenne d'écoulement de l'air rentrant dans l'enceinte doit être supérieure à 0.7m.s-1 (gant à manchette retiré lors du test d'efficacité). Si la fréquence de manipulation ne justifie pas l'emploi d'un isolateur, le PSC (Poste de Sécurité Cytotoxique) peut être utilisé. Les PSM de type II peuvent constituer une base acceptable sous réserve de respecter les points détaillés précédemment dans le tableau. [48]

Au niveau organisationnel, les règles de bonnes pratiques sont essentielles pour ne pas nuire à l'efficacité de l'enceinte de préparation (organisation du plan de travail, nettoyage et maintenance) et pour minimiser les risques de contamination (les mouvements, les entrées et sorties de l'enceinte, nettoyage et désinfection des emballages).

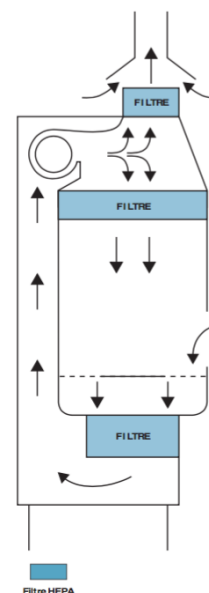


Schéma 6.1 : PSC [55]

Les techniques de dilution et de prélèvement doivent minimiser les risques d'exposition et les écarts de pression.

Zone de travail : **Salle de préparation stérile (ZAC : Zone d'Air Contrôlé) de l'URCC**

Personnel concerné : **Préparatrices**

Situation à risque : **Lors de la reconstitution et de la préparation des médicaments, il y a un risque d'exposition du travailleur par contamination environnementale et un risque dû aux écarts de pression**

Mesures de prévention existantes	Recommandations
<ul style="list-style-type: none"> ♦Les EPI utilisés par la préparatrice sont : gants nitrile EN 374-3 (<i>Photo 5.9</i>)+ gants latex stériles (minuteur pour changement toutes les 30 minutes), sabots de salle sans trous lavés 1 fois/semaine, tenue bleue + blouse imperméable, cagoule, masque FFP2 (<i>Photo 5.7</i>) ♦Les EPI utilisés par l'auxiliaire de manipulation sont : gants nitrile, tenue bleue + blouse imperméable, sabot de salle, masque chirurgical (<i>Photo 5.8</i>) ♦Le port des EPI est inscrit dans la Procédure EPI : ITH 06-07 ♦Un champ absorbant stérile à endos plastifié jetable est déposé sur le plan de travail ♦La procédure PGP 14 détaillent les bonnes pratiques de travail pour éviter la contamination microbienne (éviter l'obturation des grilles de retour d'air, distances de travail dans l'enceinte, abaissement de la vitre de protection, regroupement et limitation du matériel, éviter les mouvements brusques, stérilisation des fioles à l'alcool éthylique, déballage des fournitures 	RAS

- ♦ Les préparatrices suivent une formation annuelle aux risques liés à la manipulation et à la préparation des médicaments cytotoxiques (Photo 5.10)
- ♦ Comme techniques de dilution et de prélèvement, sont utilisés : les dispositifs de transfert avec filtre hydrophobe 0.22 micron (micro-spike), un dispositif par contenant de médicament, (perspective d'utiliser les systèmes clos pour le cyclophosphamide ...)
- ♦ Les contenants pour l'administration sont des dispositifs à embout *luer-lock* avec accouplement adéquat, volume limité de remplissage, pas de contenants en verre. Les ampoules et les fioles sont frappées doucement pour faire descendre le contenu du capuchon ou du col, ...
- ♦ La préparatrice procède à l'amorçage et au vide d'air des tubulures
- ♦ La procédure en cas d'incidents est la PGO 03



Photo 5.7 : Masque FFP2



Photo 5.8 : Masque chirurgical



Photo 5.9 : Gants nitrile

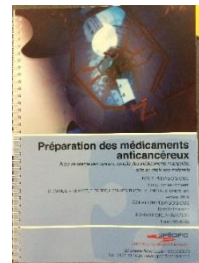


Photo 5.10 : Guide formation

Remarque :

L'utilisation des DMS (Dispositifs Médicaux Stériles) non tranchants est préconisée depuis la Directive publiée au Journal Officiel de l'Union Européenne du 10 mai 2010 [56].

Il y a deux types de dispositifs, ceux pour le prélèvement et la reconstitution et ceux pour la dilution : les dispositifs de dilution ont un accès permettant de connecter une seringue avec un embout *luer-lock*, qui permet d'éviter une déconnexion en cas de surpression. Ils restent connectés à la poche de solvant pendant toute la préparation et permettent un accès rapide et sécurisé à la poche car aucune aiguille n'est nécessaire.

Les dispositifs de prélèvement et de reconstitution sans aiguille doivent répondre :

- A une limitation de l'aérosolisation ;
- Un maintien de l'asepsie avec un bouchon ou une valve bidirectionnelle qui empêche une contamination microbiologique du contenu du flacon après déconnexion de la seringue ;
- Une sécurité d'utilisation assurée par l'absence de caractère piquant.

Il existe deux types de dispositif de reconstitution : les perforateurs sécurisés, appelés *spikes* (trocart avec prise d'air intégrée et avec un filtre) et les dispositifs solidaires du flacon (systèmes clos).

Zone de travail : Salle de préparation stérile (ZAC : Zone d'Air Contrôlé) de l'URCC	
Personnel concerné : Préparatrices	
Situation à risque : Lors de la suite du programme, il y a un risque d'exposition par contamination des poches de médicaments	
Mesures de prévention existantes	Recommandations
<ul style="list-style-type: none"> ♦ Les médicaments sont étiquetés pour l'identification des dangers en dehors de la hotte ♦ La surface externe des contenants est nettoyée (en évitant la contamination des surfaces nouvellement nettoyées par les gants) ♦ Les médicaments (seringues, sacs), ainsi que les fournitures pour l'administration (tubulures) sont déposés dans un sac en plastique transparent, étanche (<i>ziploc</i>) ♦ Les documents concernant le conditionnement des poches sont PGP14 et DT541 et 543 	RAS

Zone de travail : Salle de préparation stérile (ZAC) de l'URCC	
Personnel concerné : Préparatrices, ASH, Agent de collecte des déchets	
Situation à risque : Les déchets de médicaments générés à l'intérieur de l'enceinte de préparation représente une source d'exposition.	
Mesures de prévention existantes	Recommandations
<ul style="list-style-type: none"> ♦ les déchets des médicaments générés à l'intérieur de l'enceinte de préparation sont jetés dans une poubelle placée à l'intérieur et identifiée « déchets cytotoxiques ». ♦ La poubelle est fermée et nettoyée dans le sas (Photo 5.3). ♦ Les déchets cytostatiques sont déplacés par l'ASH vers le local à poubelles fermé à clef (Photo 5.11), puis par l'agent de collecte des déchets vers le terminal en haut de l'hôpital, quotidiennement. ♦ Les déchets sont tracés : nom ASH, date et heure de ramassage, dans l'ITP 14-05 (Photo 5.4). 	RAS

Photo 5.11 : Poubelle identifiée dans local fermé



Zone de travail : URCC	
Personnel concerné : Préparatrices et ASH	
Situation à risque : Lors de l'entretien de l'URCC, il y a un risque d'exposition du travailleur par contamination environnementale	
Mesures de prévention existantes	Recommandations
<ul style="list-style-type: none"> ♦La hotte est nettoyée de haut en bas, de l'intérieur vers extérieur, à l'aide d'eau distillée sur une compresse stérile + alcool + surfa'safe (nettoyant désinfectant pour les surfaces), par les préparatrices quotidiennement en fin de poste ♦Le nettoyage du plan de travail, les sas et les poignées de portes se fait au surfa'safe quotidiennement ♦Le nettoyage du réfrigérateur se fait au surfa'safe, hebdomadairement ♦Le nettoyage de la hotte s'effectue en portant les mêmes EPI que pour la préparation ♦Le nettoyage par les préparatrices est tracé dans l'ITP 14-05 (Photo 5.4). ♦Le nettoyage de la salle stérile est réalisé par 2 ASH dédiées : toutes les nuits, matériel jetable, utilisé seulement en oncologie, avec les mêmes EPI que l'auxiliaire de manipulation ♦Le nettoyage des murs et plafonds est réalisé 1 fois par mois ♦La procédure concernant le nettoyage par les ASH est la PGH19 ♦Le formulaire d'enregistrement Hygiène pour la préparatrice et les ASH est le FEH 09-00-01 (traçabilité du nettoyage) ♦Les ASH sont informés sur les dangers et les risques liés à la manipulation des cytotoxiques à la prise de poste et si dysfonctionnement ♦les contrôles visuels sont quotidiens par le responsable ASH ♦Les audits sont trimestriels 	RAS

C. Transport après la préparation :

Les médicaments sont placés dans les sacs zippés et transportés vers la zone d'administration.

Zone de travail : de l'URCC à la zone d'administration	
Personnel concerné : Coursier	
Situation à risque : Lors du transport des poches de médicament, il y a un risque d'exposition par contact direct avec un contenant (si non nettoyé), bris de contenant	
Mesures de prévention existantes	Recommandations
<ul style="list-style-type: none"> ♦Les médicaments sont placés dans le ziploc (sac étanche, souple, fermé par collage) (Photo 5.12). ♦Les EPI utilisés par le coursier : gants vinyle sans norme (Photo 5.13). 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Transporter les ziplocs contenant le traitement dans un contenant rigide, résistant au choc, étanche et fait d'un matériau qui peut facilement être nettoyé et décontaminé en cas de fuite, le fond recouvert d'un linge absorbant à endos plastifié * <input type="checkbox"/> Eviter les gants vinyle en service oncologie (perméable à plusieurs molécules cytostatiques) à remplacer par des gants EN374-3 nitrile ou latex 0.2mm (l'Hygiéniste de l'établissement préconise le vinyle car pas de prise en compte de l'exposition accidentelle)
Photo 5.12 : Chariot de transport	Photo 5.13 : Gants vinyle

D. Administration des médicaments cytostatiques :



La manipulation et l'administration des médicaments cytostatiques peuvent constituer un risque d'exposition :

- Par contamination de contact avec des sacs de médicaments, de tubulures ou de seringues mal nettoyés lors de l'étape de préparation, ou avec des contenants de transport contaminés.

- Lors de fuite ou création d'aérosols au moment de l'amorçage ou du vide d'air des tubulures si non faits sous l'enceinte de préparation.
- Lors de fuites ou création d'aérosols au moment de la connexion ou déconnexion des seringues et des tubulures dans les ports d'injection.
- Et lors d'accidents de piqûres, de bris de contenant ou de déversements.


Zone de travail : zone d'administration, service oncologie	
Personnel concerné : Infirmières, Aide-soignante	
Situation à risque : Lors de l'administration des médicaments aux patients, il y a un risque d'exposition par contamination environnementale	
Mesures de prévention existantes	Recommandations
<ul style="list-style-type: none"> ♦L'accès à la zone est contrôlé ♦Il y a 2 salles de traitement (10 + 12 places : 30 patients / jour) : <ul style="list-style-type: none"> - Dans l'ancien bâtiment, il n'y a seulement qu'un brassage d'air, pas de renouvellement (seulement par ouverture de 10 cm des fenêtres) - Dans la salle attenante à la ZAC, il y a une CTA avec 100 % de soufflage d'air neuf. Cependant le réseau est non équilibré 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Etablir un dossier d'installation (plan du réseau et débits) <input type="checkbox"/> Mettre en place un dispositif de ventilation permettant un renouvellement d'air dans l'espace de l'ancien bâtiment, en fonction du nombre d'occupants (25m³/heure par personne), en pression neutre ou négative* (selon les recommandations de l'ASSTSAS)

Zone de travail : zone d'administration, service oncologie	
Personnel concerné : Infirmières, Aide-soignante	
Situation à risque : Lors de la manipulation et administration des médicaments, il y a un risque de fuite ou création d'aérosols lors de l'amorçage et du vide d'air des tubulures si non fait en salle de préparation, fuite ou formation d'aérosols lors de la connexion et déconnexion des seringues et tubulures dans les ports d'injection, risque de contamination par contact avec médicaments, tubulures, contenant et plateaux de transport, si mal nettoyés et risque accidentel (piqûres, bris, déversements)	
Mesures de prévention existantes	Recommandations
<ul style="list-style-type: none"> ♦Les EPI utilisés pour l'administration sont : une tenue de travail jetable quotidienne+ sabots troués + gants vinyle sans norme (changer entre chaque patient) + masque chirurgical ♦Les EPI utilisés en cas d'administration par voie vésicale sont : blouse imperméable jetable + lunettes + 1 paire de gants latex stériles + masque chirurgical ♦Les chariots sont nettoyés entre chaque patient avec du surfa'safe (<i>Photo 5.14</i>) ♦La perfusion des médicaments se fait avec des DMS qui sécurisent l'activité : <ul style="list-style-type: none"> - L'utilisation de système mono-bras permet l'administration d'une seule préparation, en Y pour connecter à une des extrémités la poche d'anticancéreux et à l'autre une poche de solvant de rinçage de la tubulure. - L'utilisation de système multi-bras (arbres à perfusions multiples de 2 à 4 poches) qui permet l'administration de plusieurs anticancéreux et l'utilisation d'une seule poche de solvant par protocole. (<i>Photo 5.15</i>) - Le branchement de la poche sur l'arbre se fait par le biais d'un prolongateur sur valve anti-retour - L'amorçage du sac et le vide d'air des tubulures se fait en ZAC - A la fin de l'administration, l'ensemble « arbre-poches » est éliminé, sans déconnexion des poches. Ce qui permet de limiter les manipulations des connexions des lignes. ♦Les tubulures sont rincées à la fin de l'administration du médicament ♦La formation au poste de travail s'effectue à la prise de poste par les anciennes + possibilité par l'hygiéniste ♦Une formation est également apportée à l'Institut Paoli Calmette dans la première année de la prise de poste et un recyclage tous les 2 ans ♦L'Hygiéniste intervient régulièrement dans le service pour auditer et informer sur les nouvelles pratiques. Elle intervient en cas d'actions correctives ♦Existence d'une procédure de prise en charge d'une extravasation ♦Existence d'une procédure d'administration par voie vésicale ♦L'accès aux procédures de travail se fait sur les 4 ordinateurs de la zone ♦Le personnel soignant vérifie l'intégrité des contenants de médicaments tout au long du processus d'administration. Si au moment de la réception, il y a un défaut, l'infirmière doit le remettre au personnel de préparation, en pharmacie. ♦Les médicaments non utilisés sont retournés en pharmacie, dans le ziploc 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Porter des gants EN374-3 nitrile ou latex 0.2mm, à changer entre chaque patient (l'hygiéniste de l'établissement préconise le vinyle sans prendre en compte l'exposition accidentelle) <input type="checkbox"/> Entourer le site de connexion et d'injection d'une gaze stérile pour contenir les fuites possibles (exposition accidentelle) <input type="checkbox"/> Utiliser une alèse sur la table de travail et sous le bras du patient pour le dépôt des contenants, afin d'absorber la contamination et en cas de prise en charge d'une extravasation (exposition accidentelle)

<ul style="list-style-type: none"> ♦Les tubulures et sac connecté sont jetés dans un contenant à déchets DASRI « incinération » □La speedbox est accessible en ZAC à proximité de la salle d’administration 	
	
<p>Photo 5.14 : Chariot pour un patient</p>	<p>Photo 5.15 : DMS multi-bras</p>


E. Manipulation des excréta et autres liquides biologiques :

Le personnel qui susceptible d’être exposé à des excréta et autres liquides biologiques doit se prémunir.


<p>Zone de travail : zone d’administration</p>	
<p>Personnel concerné : Infirmières, Aide-soignante, ASH, lingère</p>	
<p>Situation à risque : La manipulation d’excréta présente un risque d’exposition avec contact cutané</p>	
Mesures de prévention existantes	Recommandations
<ul style="list-style-type: none"> ♦Les EPI utilisés pour le ramassage d’excréta sont : une blouse imperméable jetable + gants + lunettes + sur-chaussures ♦Les bassins et pistolets à urine sont jetables. (Photo 5.16) ♦La procédure d’utilisation des bassins et pistolet jetables est effective dans tout l’établissement ♦Les bonnes pratiques de manipulation de la literie sont appliquées à l’ensemble de l’établissement, non spécifiquement aux cytostatiques (ne pas brasser et rapidement plier en ballot) ♦Les EPI utilisés par le personnel de la buanderie : une blouse de protection et gants jetable en vinyle lors de la manipulation de prélavage 	<ul style="list-style-type: none"> □ Rédiger la procédure de manipulation des excréta □ Porter les EPI : blouse à manches longues et à poignets resserrés + charlotte + masque FFP1 * ou chirurgical □ Déposer un linge absorbant sur les dégâts et son contenu. Le tout doit être jeté dans un double sac identifié « déchets cytotoxiques » même filière d’élimination que les médicaments selon le CCLIN □ Disposer de système fermé jetable pour le drainage de liquide pleural ou d’ascite. A jeter dans sac identifié « déchets cytotoxiques » □ Compléter la procédure sur l’utilisation des bassins et pistolets jetables avec la mention : à placer dans les « déchets cytotoxiques » lors de leur utilisation chez des patients en chimiothérapie.
	 <p>Photo 5.16 : Bassins et pistolets à urine jetables</p>

F. Gestion des déchets des médicaments cytostatiques :

<p>Zone de travail : zone d’administration</p>	
<p>Personnel concerné : ASH</p>	
<p>Situation à risque : Lors de la manipulation et transfert des poubelles, il y a un risque d’exposition à la fermeture des sacs, au transport. Il peut y avoir des écoulements de liquide, des diffusions de vapeurs ou un contact direct</p>	
Mesures de prévention existantes	Recommandations
<ul style="list-style-type: none"> ♦Des sacs en plastique étanche jaune identifié DASRI pour incinération sont utilisés. Ils sont fermés par pincement pour éviter la dispersion de solvant (Photo 5.17) 	<ul style="list-style-type: none"> □ Utiliser d’un contenant rigide dont le fond est recouvert d’un tissu absorbant, dans le cas de

<ul style="list-style-type: none"> ♦Les déchets coupants ou tranchants sont conditionnés dans containers rigides, avec couvercle étanches à fermeture inviolable et identifiés DASRI 	manipulation d'excès de liquide d'un médicament cytotoxique
	 <p>Photo 5.17 : Sac plastique DASRI</p>

G. Gestion de l'exposition accidentelle :

Zone de travail : dans toutes les zones de travail Personnel concerné : tout le personnel	
Situation à risque : L'accident expose aux risques d'exposition directe avec la peau, les muqueuses et les yeux	
Mesures de prévention existantes	Recommandations
<ul style="list-style-type: none"> ♦Les vêtements souillés sont retirés rapidement et laver abondamment avec de l'eau et du savon sur la région atteinte. ♦Un kit rince-œil est présent dans la zone d'administration, au-dessus du chariot d'urgence ♦La procédure en cas d'AES (Accident Exposition au Sang) est rédigée et connue 	<input type="checkbox"/> Rédiger une procédure d'exposition accidentelle décrivant : <ul style="list-style-type: none"> - les mesures en cas de contact avec la peau, les muqueuses, les yeux, les vêtements - les mesures en cas de piqure - la déclaration au service de santé au travail - la déclaration en accident de travail
	 <p>Photo 5.18 : Kit rince-œil et chariot d'urgence</p>

H. Gestion d'un déversement accidentel :

Les interventions varient selon la quantité renversée et le lieu.

Zone de travail : dans toutes les zones de travail Personnel concerné : tout le personnel	
Situation à risque : Lors d'un déversement accidentel, il y a un risque d'exposition avec contact direct possible et propagation dans l'air sous forme d'aérosol ou vapeur.	
Mesures de prévention existantes	Recommandations
<ul style="list-style-type: none"> ♦La speedbox est disponible en ZAC : cahier des incidents, masques FFP3, poudre absorbante, gants épais à manchettes latex EN374 + tenue complète+ blouse imperméable + charlotte, sur-chausses, lunettes de protection (Photos 5.19, 5.20, 5.21, 5.22) ♦Une formation à l'utilisation de la speedbox est donnée à tout le personnel ♦La procédure de mesures d'urgence à prendre, évacuation de la zone si nécessaire, alerte des secours si nécessaire est accessible sur le réseau informatique 	<input type="checkbox"/> Prévoir d'autres speedbox



Photo 5.19 : Speedbox



Photo 5.20 : protections faciales et respiratoires



Photo 5.21 : Poudre absorbante



Photo 5.22 : Gants épais

I. Bionettoyage :

Le personnel de nettoyage peut être exposé lors de l'exécution de ses tâches. De plus, un entretien inadéquat augmente l'exposition de tout le personnel œuvrant dans les locaux. L'exposition peut se faire par contact avec des surfaces contaminées, des déchets, des excréta, de la literie souillée, ...

Zone de travail : zone d'administration	
Personnel concerné : ASH	
Situation à risque : Lors de l'entretien de la zone, il y a un risque d'exposition par contact avec des surfaces contaminées	
Mesures de prévention existantes	Recommandations
<ul style="list-style-type: none"> ♦Le nettoyage de la zone d'administration est fait par 2 ASH dédiées quotidiennement (nuit) + les sanitaires le midi par ASH du service endoscopie. ♦Le nettoyage des murs des box et des couloirs du service est fait 1 fois par an ♦Les EPI utilisés pour le nettoyage sont : les gants nitrile EN374-3, tenue bleue + blouse imperméable, sabot de salle, masque chirurgical (comme les auxiliaires de préparation) ♦Le matériel d'entretien jetable est réservé à cette zone (Photos 5.23, 5.24, 5.25). ♦Il existe un formulaire d'enregistrement Hygiène : FEH 19-00-01, FEH 09-00-01 : nom, détail du bionettoyage (sols, surfaces, zones, yc tuyauteries, plinthes, rails de placards, fenêtres, portes, encadrements, extincteurs, pieds et roulettes de chaises, dépoussiérage des climatisation, radiateur) ♦Les contrôles visuels sont quotidiens par le responsable des ASH bionettoyage ♦Les audits et vérifications du bionettoyage sont trimestriels ♦La traçabilité du bionettoyage est inscrite sur l'ITH 14-15 ♦Le formulaire de bionettoyage hors ZAC est le FH 01-00-01 ♦La procédure de bionettoyage en oncologie est la PGH 19 ♦Les ASH reçoivent une formation, par la pharmacienne, sur les dangers et les bonnes pratiques lors de leur prise de poste et s'il y a dysfonctionnement. 	RAS



Photo 5.23 : Lavettes pour le sol jetables



Photo 5.24 : Papier absorbant



Photo 5.25 : Chariot ASH

J. Sensibilisation du personnel :

La formation et la sensibilisation du personnel aux dangers et risques d'exposition aux médicaments cytostatiques sont décrites dans chaque paragraphe précédent.

Nous encourageons l'établissement à mettre en place des séances de sensibilisation sur le risque cytotoxique à l'ensemble du personnel exposé afin de leur faire prendre conscience de l'importance de suivre les consignes, de respecter les bonnes pratiques, et de répondre à leurs interrogations sur le sujet qui peut être anxiogène par son caractère toxique. Nous pourrions nous associer à cette démarche, en créant un support et en animant des séances de la même manière que nous l'avons fait pour le risque chimique.

VI. Contrôle et surveillance

Après avoir fait un constat et émis des préconisations sur l'amélioration de la maîtrise du risque, voyons comment pourrait-on mener une démarche globale de contrôle et de surveillance, associant l'employeur et le MdT. En effet le SST peut conseiller l'employeur dans sa démarche d'évaluation du risque et apporter un suivi adéquat des salariés.

Pour exercer sa mission de surveillance médicale, le MdT peut utiliser des tests qui renseignent sur les effets biologiques des expositions professionnelles et représentent des signes d'appel d'une maladie professionnelle. L'évaluation de l'exposition par la détermination des doses externes est souvent du ressort de l'employeur, tandis que les mesures biologiques révélant la dose interne peuvent être prescrit par le MdT (art R4412-51, R4412-51-1, R4624-25 du Code du Travail).

A. Surveillance environnementale :

La surveillance environnementale avec le développement de la métrologie de prélèvements surfaciques, constitue un outil, comme vu dans le *chapitre IV*. Cependant, son intérêt à des fins d'évaluation d'exposition professionnelle reste limité. Elle permet de repérer les situations nécessitant le renforcement de la prévention.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, l'hôpital X a mis en place des moyens assez satisfaisants de maîtrise du risque. Toutefois la mise en place des recommandations complémentaires est nécessaire pour les optimiser. Il serait ensuite intéressant d'organiser ces contrôles de contaminations environnementaux pour évaluer l'efficacité de ces moyens mis en place. De plus cet outil permettrait de disposer de données objectives pour sensibiliser le personnel exposé lors d'un rendu des résultats collectifs. Il pourrait être effectué en routine de la même manière que les contrôles de surveillance microbiologique de l'environnement pour une amélioration continue.

B. Biométrie et autres tests :

Nous avons vu dans le chapitre IV, les outils disponibles pour le MdT, notamment les tests génotoxiques, qui manquent de spécificité et sont difficiles à mettre en œuvre en routine. En revanche, la recherche de trois cytostatiques excrétés dans les urines est spécifique à une exposition récente et d'une éventuelle contamination. Ces résultats ne se traduisent pas en risque toxique et ont une valeur limitée au niveau individuel. Mais ils peuvent être utilisés d'un point de vue collectif pour évaluer les mesures de prévention.

Dans ce contexte, le MdT est responsable, entre autres, de la stratégie de la mise en place de la SBEP (Surveillance Biologique d'Exposition Professionnelle), de la prescription des examens de biométrie, de l'interprétation et de la communication des résultats. Il faut donc qu'il maîtrise les éléments essentiels à la bonne mise en place pratique de cette SBEP. Il est donc nécessaire d'y associer toutes les informations constituant les études de postes, (tâches réalisées, produits manipulés, ...), les conditions de travail (équipements de protection collectifs, individuels, ...) afin de définir des groupes homogènes de travailleurs dont on veut évaluer l'exposition et quel cytostatique il va falloir rechercher (voir *Annexe 5 : Définition de la stratégie d'une SBEP, d'après les recommandations de bonne pratique 2016. [58]*)

Une Fiche d'Activité détaillée et renseignée doit accompagner l'échantillon pris en fin de poste afin de repérer les écarts en cas de résultat positif. (*Annexe 6 : Modèle de Fiche de Renseignements Médicaux et professionnels (FRMP)*).

La difficulté dans ce contexte d'interpréter les résultats est qu'il faut expliquer les niveaux mesurés et estimer les risques sanitaires qui en découlent au niveau de l'individu et du groupe, alors que nous ne disposons pas de valeurs de référence. Il faudra donc au préalable se garantir auprès des volontaires qu'ils aient bien compris qu'il n'existe pas de preuve entre l'imprégnation et les risques toxiques et que les résultats recherchés sont essentiellement dans une optique d'amélioration des conditions de travail pour tendre vers une contamination proche de zéro.

Il nous paraît judicieux dans le cas de l'hôpital X, au vu des résultats de cette étude de poste de proposer à l'employeur et au MdT la stratégie suivante :

- En premier lieu de mettre en place la surveillance environnementale en mono ou multi-résidus associée à la mise en place dans l'intervalle, de plans d'actions ciblés chronologiquement et une application stricte

des procédures, en priorisant les surfaces susceptibles d'être en contact avec le personnel qui exprimait le plus d'inquiétude.

- Dans un second temps, de procéder à une recherche des cytostatiques dans les urines : en mono-résidus sur les 2 ou 3 cytostatiques les plus fréquents et les plus utilisés (d'après l'Annexe 2), à savoir le 5-FU, le platine et la cyclophosphamide, sur des salariés ciblés et informés.

Une étude récente menée par le service de médecine du travail du personnel hospitalier du centre hospitalier universitaire de Lille confirme que cette approche est efficace. [57]

C. Surveillance médicale :

Le MdT effectue une surveillance médicale lors :

- De la visite d'embauche.
- De visites périodiques.
- De visites spontanées ou à l'occasion d'un accident du travail ou s'il est constaté des troubles susceptibles d'être en rapport avec une exposition inhabituelle.

Il a accès au répertoire des incidents et contaminations accidentelles.

Le suivi médical inclut des examens complémentaires de routine, à savoir, la NFS (numération formule sanguine), les plaquettes, les bilans hépatiques et rénaux qui ne sont pas spécifiques de cette exposition, mais qui sont important pour le suivi.

Au cours du suivi individuel, il apporte des informations relatives aux risques, au suivi médical adapté et aux équipements de protection. Il va porter une attention particulière à l'état cutané des mains et aux autres signes éventuels de sensibilisation et d'irritations. En effet, nous avons vu au chapitre sur la toxicité des cytostatiques qu'ils pouvaient être sensibilisants.

Il informe le personnel féminin des risques éventuels pour la grossesse et notamment à celles qui sont en âge de procréer. Le maintien ou non des femmes enceintes à la préparation ou à l'administration des chimiothérapies anticancéreuses a fait l'objet de nombreuses discussions et dépend de l'évaluation du risque. Les femmes enceintes ou qui allaitent ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail qui les exposent à des agents toxiques pour la reproduction. La salariée enceinte ou suspectant une grossesse doit immédiatement en informer son MdT.

Au sein de l'hôpital X, les préparatrices sont systématiquement soustraites de leur poste en cas de grossesse et allaitement et le personnel de soin (IDE et AS) du service de chimiothérapie le sont également.

VII. Perspectives de l'étude et conclusion

Comme présenté en introduction de ce mémoire, cette étude a été menée à la demande du MdT chargé de la coordination du pôle pluridisciplinaire dans plusieurs buts : celui d'analyser l'ensemble des conditions d'exposition dans un hôpital dont elle avait la surveillance, mais également celui de mettre en place des outils pour élargir cette analyse à l'ensemble des établissements de soins que notre SST compte comme adhérent.

En ce qui concerne l'Hôpital X, une réunion de restitution sera organisée courant septembre 2016, en présence du MdT actuel, de la Direction et des responsables des équipes du personnel concerné.

Ils disposeront des résultats du diagnostic réalisé sur la gestion des médicaments cytotoxiques dans l'établissement.

Ils pourront définir d'un plan d'action pour améliorer la gestion des risques.

Enfin, ils pourront organiser une sensibilisation auprès des salariés.

Concernant le déploiement au GIMS, il sera organisé courant octobre 2016, une présentation du travail effectué à la commission Soins Privés, qui regroupe des MdT du GIMS représentants de ces établissements. A l'occasion de celle-ci, sera proposée la constitution « d'une mallette cytotoxiques ». Elle sera composée d'outils nécessaires à la connaissance et à l'évaluation de ce risque et sera évolutive en fonction des cas rencontrés.

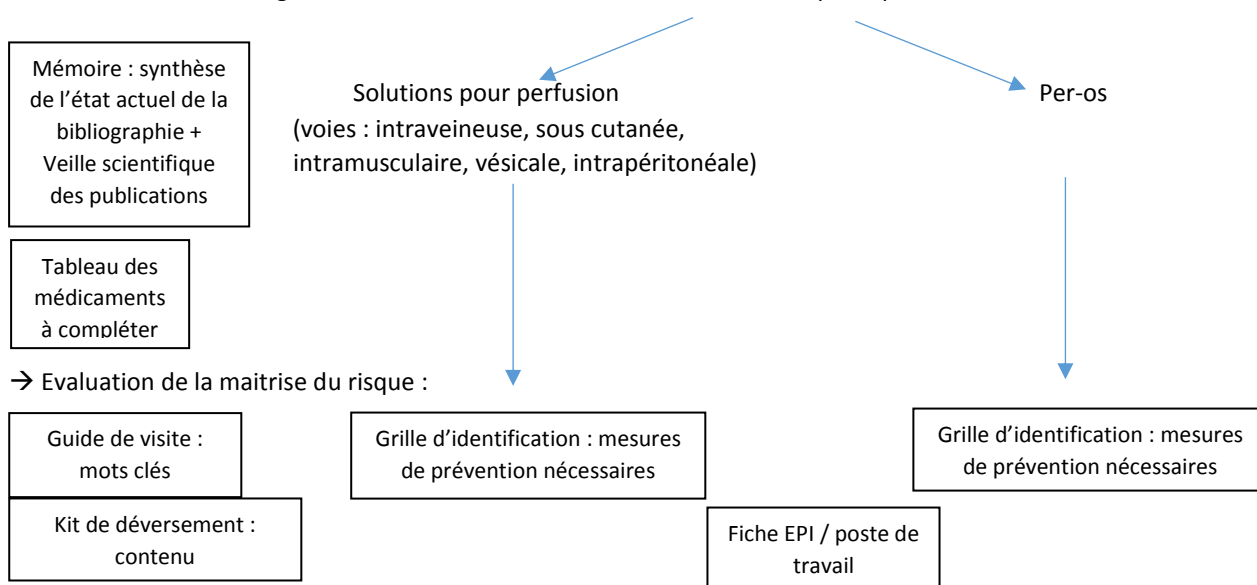
Il faudra distinguer 2 approches, à savoir :

- Les établissements ayant un centre de chimiothérapie qui utilisent des médicaments injectables, comme nous l'avons vu dans ce mémoire.
- Les établissements non spécialisés qui délivrent des médicaments sous d'autres formes pharmaceutiques (per-os, aérosolisations, topique : crèmes, onguents), comme les établissements de soins de suite par exemple.

En effet les infrastructures, les fréquences d'administration ne sont pas les mêmes et donc les risques et la formation du personnel non plus.

On peut visualiser les outils sur le schéma suivant, en fonction des étapes de la démarche de conseils :

→ Identification des dangers : liste des médicaments utilisés, formes thérapeutiques



→ Recommandations à l'employeur

→ Contrôle et surveillance :

- Protocoles pour biométrie

Fiches BIOTOX

Méthodologie pour définir une SBEP

Modèle de FRMP détaillé

- Protocoles pour frottis surfacique

Liste des laboratoires

→ Sensibilisation du personnel :

Power point de base à adapter à chaque établissement

Dépliant d'informations pour les salariées en âge de procréer

Dépliant d'informations pour les salariés : doc *INRS ED6138*



Les résultats de cette étude pourront être élargis ultérieurement à d'autres professions concernées par cette exposition, comme les infirmières libérales et aides ménagères intervenants auprès de malades hospitalisés à domicile, mais également les vétérinaires.

Bibliographie :

- [1] : Pinkel et al. 1958
- [2] : *Biologie moléculaire de la cellule – Broché*
- [3] : *Cours de chimiothérapie tumorale et traitement médical du cancer- cours de Gustave Roussy- 2013*
- [4] : *La cellule, une approche moléculaire - G.M. Cooper – De Boeck Université*
- [5] : McDiarmid M, Egan T.: *Acute occupational exposure to antineoplastic agents. 1988*
- [6] : Sotaniemi E.A., Sutinen S., Arranto A.J., Sotaniemi K.A., Lehtola J., Pelkonen R.O. : *Liver damage in nurses handling cytostatic agents. 1993*
- [7] : E.Kusnetz, M. Condon : *Acute effects from occupational exposure to antineoplastic drugs in a para-professional health care worker. 2003*
- [8] : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM), *Anticancéreux : utilisation pratique – 7^{ème} édition 2013*
- [9] : CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer
- [10] : Règlement REACH
- [11] : Skov T., Maarup B., Olsen J., Rorth M., Winthereik H., Lyng E. : *Risks for physicians handling antineoplastic drugs*
- [12] : Skov T., Maarup B., Olsen J., Rorth M., Winthereik H., Lyng E. : *Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. Br J Ind Med 1992*
- [13] : Hansen J., Olsen J.H.: *Cancer morbidity among Danish female pharmacy technicians. Scand J Work Environ Health 1994*
- [14] : Sessink P.J.M., Kroese E.D., Van Kranen H.J., Bos R.P.: *Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. Int Arch Occup Environ Health 1993*
- [15] : S.G. Selevan, M.L. Lindbohm, R.W. Hornung, K. Hemminki : *A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses 1985*
- [16] : B. Valanis, W.M. Vollmer, P. Steel : *Occupational exposure to antineoplastic agents : self reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. 1999*
- [17] : Saurel-Cubizolles M.J., Job-Spira N., Estryn-Behar M. : *Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs. 1993*
- [18] : Reynolds R.D., Ignoffo R., Lawrence J., Torti F.M., Kuretz M., Anson N., Meier A. : *Adverse reactions to AMSA in medical personnel. 1999*
- [19] : *Manipulation des anticorps monoclonaux en milieu de soins – TF237-INRS-juin 2016*
- [20] : *L'évaluation des pratiques professionnelles dans le cadre de l'accréditation des établissements de santé - Direction de l'Accréditation et de l'évaluation des Pratiques de la Haute Autorité de Santé – HAS/DACEP/juin 2005*
- [21] : *Surveillance microbiologique de l'environnement dans les établissements de santé – Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées – CTIN 2002*
- [22] : TC 149 – mars 2015-INRS
- [23] : Connor T.H., Shults M., Fraser M.P. : *Determination of the vaporization of solutions of mutagenic antineoplastic agents at 23 and 37° using a desiccator technique, 2000*
- [24] : *Evaluation de l'exposition professionnelle aux médicaments cytotoxiques à l'hôpital de la Timone – Drs Boufercha, F. Martin – service de santé au travail, CHR de Marseille – 2011*
- [25] : *Cytotoxiques en milieu de soins : frottis de surface et biométrie – SFMT-Paris, janvier 2015*
- [26] : *Exposition du personnel des établissements de soin aux médicaments anticancéreux et autres thérapies innovantes : de l'évaluation à la prévention – Dr C. Verdun-Esquer – 34^e congrès nationale de médecine et santé au travail – juin 2016*
- [27] : TC 149 – mars 2015-INRS
- [28] : A. Pethran et al. : *Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Int Arch Occup Environ Health – 2003*
- [29] : J Yoshida et al. *Association between occupational exposure levels of antineoplastic drug and work environment in five hospitals in Japan. J Oncol Pharm Practice – 2010*
- [30] : S Sugiura et al. *Multicenter study for environmental and biological exposure to cyclophosphamide in Japan. J Oncol Pharm Practice – 2010*
- [31] : T Connor et al. *Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers – JOEM – 2010*
- [32] : *L'expérience des centres hospitaliers de Dax et de Bayonne – Documents pour le médecin du travail - INRS -2002*
- [33] : *Mémoire de DEA – Exposition aux cytostatiques à l'hôpital de Pontoise - Roussel O. Guibal A., Belhadj-Tahar H. Sadeg N. -2005*
- [34] : *Evaluation de l'exposition professionnelle aux médicaments cytotoxiques à l'hôpital de la Timone – Drs Boufercha, F. Martin – service de santé au travail, CHR de Marseille – 2011*
- [35] : *Surveillance biologie de l'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux au CHU de Bordeaux – K. KHENNOUFA, M. Canal-Raffin – 2012*
- [36] : *Fiches BIOTOX – INRS*
- [37] : *Evaluation du risque pour les soignants des nouvelles techniques de chimiothérapie – Antoine VILLA- Consultation de pathologie professionnelle, Hôpital Fernand Widal – Paris – janvier 2014*
- [38] : *Frottis de surface et biométrie, de la théorie à la pratique – Dr F. Pillière- INRS Centre de Paris – 2016*
- [39] : *Kirial International*
- [40] : *ISOPP standards of practice (International Society of Oncology Pharmacy Practicioners Standards Committee) : Safe handling of cytotoxics, 2007*
- [41] : J.Delporte et al : *Recherche de traces de 5-fluorouracile sur des flacons à usage parenteral commercialisés par diverses sociétés sur le marché belge, Centre Hospitalier de Liège, 2001*
- [42] : H.J. Mason et al : *Cytotoxic drug contamination on the outside of vials delivered to a hospital pharmacy, 2003*
- [43] : S. Crauste-manciet et al : *Environnemental contamination with cytotoxic drugs in healthcare using positive air pressure isolators, 2005*
- [44] : L. Lé et P. Prognon : *Efficacité de la décontamination chimique vis-à-vis des anticancéreux, Hôpital européen G. Pompidou, 2014*
- [45] : *ASSTSAS, Guide de prévention – Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux. Québec*
- [46] : *Les médicaments cytostatiques en milieu de soins – INRS*
- [47] : *Recommandations pour la manipulation des médicaments cytotoxiques dans les établissements de santé – CCLIN Sud-Ouest -2002*
- [48] : *Préparation des médicaments cytotoxiques en milieu de soins – CRAMIF-2011*

- [49] : *Les bonnes pratiques de préparation – AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé)- 2007*
- [50] : *Manuel des politiques et procédures pour la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux au CHUS – Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke – 2001*
- [51] : *Sécurité dans l'emploi des cytostatiques – SUVA, Caisse nationale suisse d'assurance en cas d'accidents – 2004*
- [52] : *Guidelines for protecting the safety and health care workers – NIOSH-1988*
- [53] : *Safe Handling of cytotoxics-Cancer Care Ontario-Canada-2013*
- [54] : *Poster : Bilan des recommandations en cours pour le personnel en contact avec des médicaments cytotoxiques dans les services de soins des établissements de santé français – Benoit ATGE et Co – Service de Médecine du Travail et Pathologies Professionnelles, CHU de Bordeaux – 2015*
- [55] : *ND-2201-193-03 INRS*
- [56] : *Directive 2010/32/UE portant sur l'application de l'accord-cadre relatif à la prévention des blessures par objets tranchants dans le secteur hospitalier et sanitaire conclu par l'HOSPEEM (association européenne des employeurs hospitaliers, organisation patronale sectorielle) et la FSESP (fédération syndicale européenne)*
- [57] : *Intérêt de la biométrie et des prélèvements surfaciques dans l'évaluation de l'exposition professionnelle aux cytotoxiques en milieu hospitalier – Nadège Lepage et co / médecine du travail CHU Lille / 2014*
- [58] : *Les recommandations de bonne pratique de la Société Française de Médecine du Travail – juin 2016*
- [59] : *La situation du cancer e, France en 2012- INCa*
- [60] : *Enquête SUMER 2003 – Ministère du travail, de l'emploi, de la formation professionnelle et du dialogue social*
- [61] : *Union principale des syndicats professionnels industriels (HVBG) : Risque de cancer par exposition professionnelle aux cytostatiques : résultats quantitatifs – Rapport BIA 2001*
- [62] : *Opiolka S, Molter W, et al : Evaporation of cytostatic drugs during preparation, 1998*

Liste des abréviations :

5-FU : 5-Fluorouracile
Acm : Anticorps monoclonaux
ADEME : Agence De l'Environnement et de la Maitrise de l'Energie
ALARA : As Low As Reasonably Achievable
AS : Aide-Soignante
ASH : Agent de Service Hospitalier
ASSTSAS : Association paritaire pour la Santé et la Sécurité du Travail du Secteur Affaires Sociales (Québec)
AT : Accident du Travail
CARSAT : Caisse d'Assurance Retraite et de la Santé au Travail
CHSCT : Comité d'Hygiène, de Sécurité et des Conditions de Travail
CIRC : Centre International de recherche sur le Cancer
CL : Clairance d'élimination
CLP : Classification, Labelling, Packaging
CMR : Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique
CMT : Commission Médico-Technique
CCLIN : Centre de Coordination de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CTIN : Comité Technique des Infections Nosocomiales
DIRECCTE : Direction régionale des entreprises, de la concurrence, de la consommation, du travail et de l'emploi
DMS : Dispositifs Médicaux Stériles
DRH : Direction des Ressources Humaines
ECHA : European Chemicals Agency
EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles
FDS : Fiche de Données de Sécurité
GIMS : Groupement Interprofessionnel Médico-Social
HAS : Haute Autorité de Santé
HPLC-MS : chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse
IARC : International Agency for Research on Cancer
ICC : Indice de contact cytostatique
ICP-MS : torche à plasma couplé à un spectromètre de masse
IDE : Infirmière Diplômée d'Etat
INCa : Institut National du Cancer
IPRP : Intervenant en Prévention des Risques Professionnels
IRP : Instance représentative du Personnel
ISOPP : International Society of Oncology Pharmacy Practitioners
IT : Inspecteur du Travail
MdT : Médecin du Travail
MP : Maladie professionnelle
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PSM : Poste de Sécurité Microbiologique
SBEP : Surveillance Biologique d'Exposition Professionnelle
SST : Service de Santé au Travail
T1/2 : Demi-vie
URCC : Unité de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques
VLE : Valeur Limite d'Exposition
ZAC : Zone d'Air Contrôlé

A. Le Cancer :

L'anomalie essentielle responsable d'un cancer est la prolifération anarchique ininterrompue de cellules dites tumorales. Il résulte d'un dérèglement des mécanismes qui régissent le comportement normal de la cellule. La prolifération, la différenciation et la survie des diverses cellules (200 types différents) constituant un organisme pluricellulaire sont ajustées en conformité avec les besoins de l'entité que constitue l'organisme. Cet ajustement a disparu dans les cellules cancéreuses, qui grossissent et se divisent de manière anarchique, pour se répandre dans tout l'organisme et menacer le fonctionnement normal des tissus et des organes.

On observe plus d'une centaine de types de cancers, parfois très différents les uns des autres dans leur comportement et leur sensibilité aux traitements. Tout d'abord il faut différencier une **tumeur bénigne** (verru commune) qui reste confinée à son point d'origine, d'une **tumeur maligne** qui est capable d'envahir les tissus voisins, par les voies sanguines et lymphatiques (métastase). Seules les tumeurs malignes sont classées parmi les cancers car c'est leur pouvoir envahissant et migratoire qui les rend si dangereuses. On classe les tumeurs, tant bénignes que malignes, selon le type de cellules dont elles proviennent. Les **carcinomes**, qui comptent à peu près 90% des tumeurs humaines, se composent de **cellules épithéliales malignes** (cellules juxtaposées constituant l'épithélium qui a la fonction de revêtement et la fonction glandulaire d'une muqueuse). Les **sarcomes**, rares chez l'Homme, sont des tumeurs des **tissus conjonctifs**, tels le muscle, l'os, le cartilage et les tissus fibreux. Les **leucémies** et les **lymphomes** sont issues respectivement de cellules destinées au courant sanguin et de cellules du système immunitaire. On classe en plus les tumeurs selon l'organe dont elles sont issues et selon le type de cellule impliqué : ainsi, un fibrosarcome a pour origine un fibroblaste (cellule de soutien du tissu conjonctif), une leucémie érythroïde un érythroblaste (précurseur des globules rouges). Les cancers les plus courants sont ceux de la prostate, du sein, du poumon et les cancers colo-rectaux.

1. Evolution d'une tumeur :

Les cellules composant une tumeur ont pour origine une cellule unique (**origine clonale** d'une tumeur). Ce qui n'entraîne pas nécessairement que la cellule fondatrice ait acquis dès l'origine tous les traits d'une cellule tumorale. Le développement d'un cancer progresse par étapes, au cours desquelles une série de modifications accentue le caractère malin de la cellule. La plupart des cancers résultent de plusieurs anomalies, qui entrent en jeu au fur et à mesure que l'individu vieillit.

Le premier stade de ce processus, l'**amorçage tumorigène**, serait le résultat d'une altération génétique provoquant la prolifération débridée d'une seule cellule ; en se multipliant, celle-ci forme une population de cellules tumorales d'origine clonale. On observe ensuite une **progression tumorale**, qui consiste en mutations secondaires qui confèrent à la cellule un avantage sélectif, par exemple une prolifération plus rapide, de sorte que les descendants d'une cellule portant ce genre de mutation finiront par dominer la population des cellules composant la tumeur. C'est ce qu'on appelle la **sélection clonale** qui perdure tout au long de la progression tumorale. L'exemple du développement du carcinome du colon illustre ceci, *figure 1*.

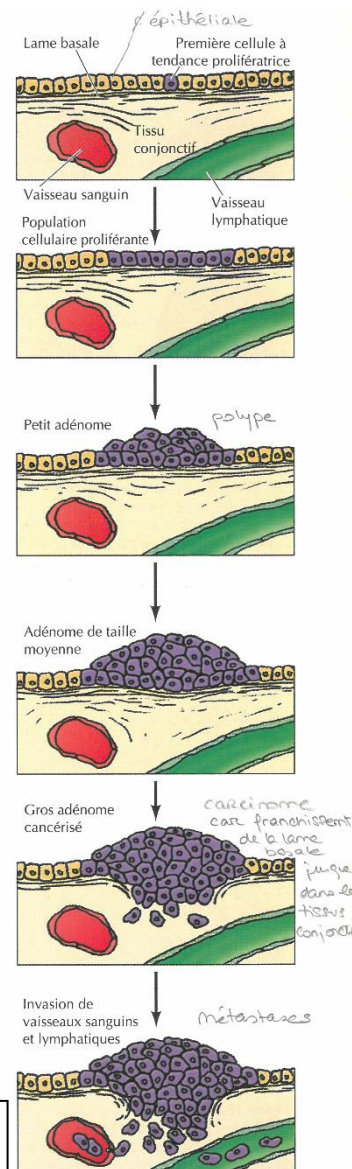


Figure 1 : développement du carcinome du colon, [4]

2. Causes du cancer :

De nombreux facteurs vont influencer l'incidence du cancer, il n'existe pas de cause unique, il n'empêche que maints agents, comme les rayonnements, certaines substances chimiques et certains virus, induisent des cancers. Les rayonnements (ultraviolets) et de nombreux cancérigènes chimiques (benzo(a)pyrène par exemple) agissent en endommageant l'ADN et en y produisant des mutations. Ce sont des **agents initiateurs**. D'autres cancérigènes ne provoquent pas de mutations mais stimulent la prolifération cellulaire ; on les appelle **promoteurs tumoraux** (les hormones sexuelles, l'inflammation de pathologies chronique comme l'ulcère à l'estomac, l'alcoolisme par exemple). Il existe également des **virus tumorigènes** qui induisent des cancers, par exemple le virus de l'hépatite B qui produit des lésions du tissu hépatique qui peuvent ne pas guérir et donner naissance à une infection chronique qui peut alors provoquer un cancer du foie. Un autre exemple : le virus de papillomes (60 souches différentes chez l'humain) qui infecte les cellules épithéliales et qui peuvent produire des tumeurs bénignes (verru), mais également des carcinomes malins notamment du col de l'utérus.

3. Propriétés des cellules tumorales :

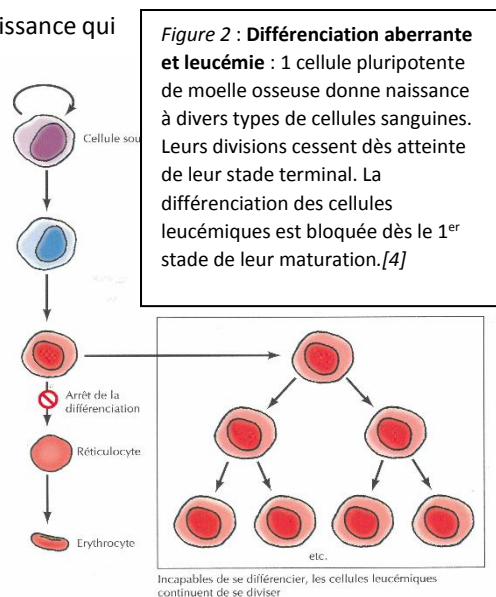
Il faut connaître les propriétés de ces cellules pour comprendre l'évolution de la maladie et la recherche de traitement adapté.

La prolifération de la plupart des cellules tumorales n'obéit pas à l'**inhibition de contact** ; alors que les cellules normales répondent aux signaux d'arrêt de prolifération en se mettant au repos en phase G0 du cycle cellulaire. Ceci est dû à des anomalies des messageries intracellulaires, par exemple d'une dérégulation des récepteurs de croissances ou d'autres protéines (*Ras* ou certaines protéines kinases) qui sont des éléments des voies signalisatrices aboutissant à la prolifération cellulaire. De plus, les cellules tumorales ont une exigence réduite en facteurs de croissance extracellulaires. Elles en sécrètent, ce qui provoque une **stimulation autocrine de la prolifération**. Ces 2 traits jouent un rôle dans l'invasion du voisinage et dans les métastases.

D'autres part, les cellules tumorales sécrètent des facteurs de croissance qui stimulent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (**angiogénèse**), ce qui favorise la croissance de la tumeur, en apportant l'oxygène et les substances nutritives, et favorise également sa capacité à former des métastases.

Un autre trait général de ces cellules : leur **manque de différenciation**, ce qui leur permet d'échapper à la mort cellulaire programmée (**apoptose**) qui fait partie du programme de différenciation de beaucoup de types cellulaires, comme les cellules sanguines (Figure 2).

Toute cellule normale subit l'apoptose quand son ADN est endommagé, mais ce n'est pas le cas des cellules tumorales, ce qui accroît leur résistance à l'irradiation et aux médicaments cytostatiques, des agents qui endommagent l'ADN.



4. Les gènes associés aux pathologies cancéreuses : les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeur :

On nomme **oncogène cellulaire**, toute séquence d'ADN dont la modification qualitative ou quantitative conduit à la transformation cellulaire. L'expression d'un oncogène favorise la survenue d'un cancer en commandant la synthèse d'onco-protéines qui stimulent positivement la prolifération désordonnée des cellules par inhibition de l'apoptose. Ces oncogènes sont donc des cibles pour le développement des molécules anticancéreuses, en les inhibant. D'autre part, de nombreux oncogènes étant différents par rapport aux **proto-oncogènes** (gènes cellulaires normaux, non mutés), on peut penser que seules les cellules tumorales seront ciblées par ces molécules.

Les oncogènes les plus fréquemment décelés dans les tumeurs humaines appartiennent à 3 groupes apparentés à la famille des gènes *ras* (*rasH*, *rasK*, *rasN*) ; ces gènes sont en jeu dans près de 15 % de l'ensemble de tumeurs humaines et dans à peu près 50% de celles du colon et 25% de celles du poumon. La cellule normale est dépourvue d'oncogènes *ras* ; on les trouve dans les cellules tumorales à la suite de mutations qui apparaissent durant la formation de la tumeur. Les oncogènes *ras* diffèrent des proto-oncogènes par des **mutations ponctuelles** entraînant des substitutions d'un acide aminé par un autre en une position critique de la chaîne polypeptidique (exemple de *rasH* dans le carcinome de la vessie : changement du codon numéro 12 GGC (Glycine) en GTC (Valine)). Cette mutation peut être due à l'action de cancérogènes chimiques. Les protéines normales sont mises en jeu dans la transduction de signaux mitogènes émis par divers récepteurs de facteurs de croissance. Les oncoprotéines elles, restent actives, à cause d'une réduction de leur activité GTPase (Figure 3). Elles restent chargées de GTP et font proliférer les cellules.

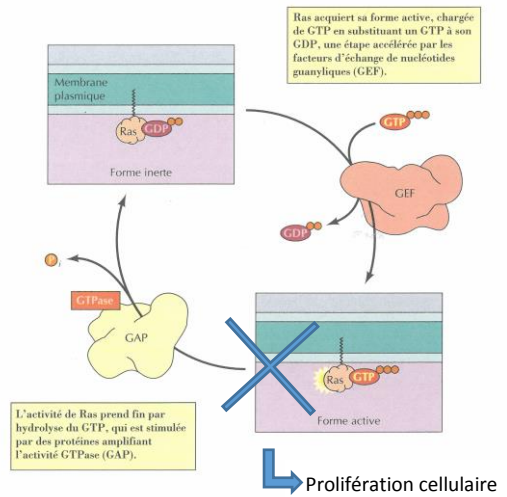


Figure 3 : Régulation des protéines Ras [4]

Il existe d'autres moyens que des mutations ponctuelles pour transformer un proto-oncogène en l'un des oncogènes d'une tumeur humaine. Cela peut être dû à des anomalies dans la structure du chromosome, par exemple des **translocations**, des **duplications** et des **délétions** (exemple : l'oncogène *c-myc* dans le lymphome de Burkitt qui code un facteur de transcription : passé du chromosome 8 au locus de la chaîne lourde d'IgH porté par le chromosome 14 ; ce qui rend compte de son expression anarchique). Il peut y avoir également **amplification génique** qui aboutit à la surexpression d'un gène, ce qui accentue la progression d'une tumeur vers une prolifération débridée.

La plupart des protéines oncogènes servent d'éléments des voies de signalisation qui ajustent la prolifération cellulaire ; parmi ces protéines, on trouve des facteurs de croissance polypeptidiques, des récepteurs de facteurs de croissance, pour la plupart des protéines tyrosine-kinases, des éléments des messageries intracellulaires et des facteurs de transcription.

Un autre type de dérèglement génétique peut être la cause d'une tumeur, à savoir l'invalidation d'un **gène suppresseur de tumeur** qui freine normalement leur développement. L'exemple de *p53* qu'on trouve très souvent inactivé dans toutes sortes de tumeurs humaines, comme les leucémies, les lymphomes, les sarcomes, les tumeurs cérébrales ainsi que dans de nombreux carcinomes du sein, du colon et du poumon. Cette protéine gouverne à la fois l'avancement du cycle cellulaire et l'apoptose. Tout dommage causé à l'ADN induit l'expression de la *p53* qui stimule la transcription de l'inhibiteur de *Cdk*, *p21* (voir Figure 4). Ce dernier suspend le cycle cellulaire, ce qui laisserait le temps à la cellule de réparer son ADN avant de commencer à le répliquer. Une fois *p53* perdu, le cycle cellulaire ne s'interrompt plus, ce qui accroît la fréquence de mutations et rend l'ensemble du génome instable. Cette instabilité favorise d'autres altérations des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs pendant que la tumeur devient de plus en plus maligne. De plus par manque de *p53*, la cellule ne rentre plus en apoptose, ceci explique que beaucoup de tumeurs deviennent résistantes aux chimiothérapies.

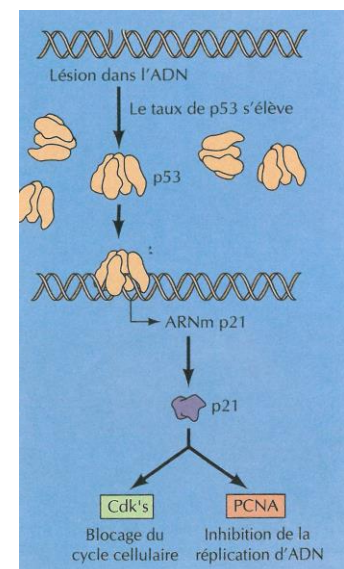


Figure 4 : Induction de p21 par l'ADN endommagé [4]

La plupart des gènes suppresseurs de tumeur codent pour des protéines antagonistes d'une protéine oncogène (exemple : *NF1* qui tempère l'activité des protéines *Ras*), ou des modulateurs de transcription.

Rappelons que la progression d'un cancer est un processus à plusieurs étapes au cours duquel une cellule normale se mue en une cellule de plus en plus maligne. Deux étapes critiques sont nécessaires à l'amorçage et à la progression d'une tumeur, à savoir l'activation de certains oncogènes et la mise hors service des gènes suppresseurs de tumeur. Si de plus en plus de gènes sont frappés dans une cellule, sa prolifération s'accélère, elle envahit les tissus voisins et génère des métastases, ce qui caractérise son pouvoir cancérogène.

5. Applications de la biologie moléculaire à la prévention et au traitement des cancers :

Le moyen le plus efficace de lutter contre le cancer serait d'empêcher l'apparition de cette maladie, mais faute de pouvoir le faire sauf dans certains cas, un autre moyen est de déceler les stades précoces de son évolution, avant que les cellules anormales ne deviennent malignes. Beaucoup de cancers localisés guérissent sous la main du chirurgien ou du radiothérapeute, grâce à des interventions chirurgicales ou des traitements par rayons X localement. Cependant lorsque la tumeur a envahi les tissus voisins ou les ganglions lymphatiques et a formé des métastases, la survie des patients est plus critique.

La principale application de la biologie moléculaire à la prévention et au diagnostic précoce du cancer est de repérer les individus porteurs d'une susceptibilité congénitale à développer un cancer ; due à des mutations dans les gènes suppresseurs de tumeurs, soit dans les gènes qui réparent l'ADN. Les mutations de gènes se décèlent par criblage génétique. Ce test permet d'identifier les individus indemnes, mais qui sont à haut risque.

L'analyse à l'échelle moléculaire d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans des tumeurs peut fournir des renseignements utiles au diagnostic d'un cancer ou au suivi de son traitement (exemple d'une méthode sensible pour détecter l'oncogène recombinant *bcr/abl* dans les cellules leucémiques, pour suivre l'effet du traitement sur le patient). Dans d'autres cas, la détection des mutations dans un oncogène ou dans un gène suppresseur de tumeur donné fournit une information qui oriente le choix d'une conduite thérapeutique adéquate par radiothérapie ou chimiothérapie ou les deux.

La détection précoce des tumeurs, fondée sur une meilleure surveillance des propriétés cellulaires, devrait permettre un traitement plus efficace contre le cancer. En mettant l'accent sur les processus métastatiques particulièrement destructeurs, sur la possibilité d'identifier plusieurs des mécanismes utilisés par les cellules pour migrer, s'attacher et envahir. Une manipulation de l'angiogenèse continue à susciter l'espoir de découverte d'agents capables d'étouffer les tumeurs. La biologie cellulaire et moléculaire du cancer ouvre des pistes pour de nouvelles thérapies, mais la prévention reste essentielle et préférable au traitement. Au delà de la diminution de l'exposition à des agents cancérogènes, certaines approches spécifiques sont maintenant réalisables. De nouvelles connaissances sur l'implication du papillomavirus ont conduit à l'élaboration d'un vaccin contre le cancer du col de l'utérus qui prévient ¾ de tous les cancers du col. Les anticorps dirigés contre les marqueurs de surface cellulaire qui distinguent les cellules cancéreuses suscitent beaucoup d'espoir, surtout après le succès obtenu avec les anticorps monoclonaux contre le récepteur 2 de l'*EGF (HER2)*, une protéine impliquée dans certains cas de cancer du sein.

Comprendre la biologie cellulaire du cancer est une première étape vers la prévention et la guérison, mais les étapes suivantes sont difficiles. De nombreux cancers restent difficiles à traiter et causes de graves souffrances. Puisque le terme cancer désigne un groupe de maladies très divers, les interventions qui ont du succès pour un type peuvent ne pas être utiles pour les autres. En dépit de ces réalités redoutables, les décennies de recherche explorant la biologie moléculaire de la cellule commencent à porter leurs fruits.

B. Les classes pharmaco-thérapeutiques et les propriétés pharmacodynamiques des médicaments cytotoxiques :

Ce chapitre de l'annexe développe les mécanismes généraux d'action des médicaments cytostatiques [2], [3], [4]. Les agents antinéoplasiques sont destinés à bloquer la prolifération des cellules cancéreuses. Ils ne sont pas tous à effet spécifique sur les cellules néoplasiques (cancéreuses) étant donné qu'ils touchent également les cellules saines. Ils regroupent plusieurs dizaines de médicaments, dont les agents alkylants, les antimétabolites, les agents intercalants et les antimitotiques.

Les **agents intercalants** entre dans l'espace entre les paires de bases azotées de l'ADN. Ils ont une action d'inhibition sur la topoisomérase II qui a la fonction de détordre l'ADN lors de sa réplication. (Figure 5). L'inhibition de cette enzyme induit des lésions simple ou double-brin de l'ADN. Les dérivés de la *camptothécine* (le *topotecan* et l'*irinotécan*), la famille des *anthracyclines* (*doxorubicine*), la *bléomycine* et l'*étoposide* sont des agents intercalants.

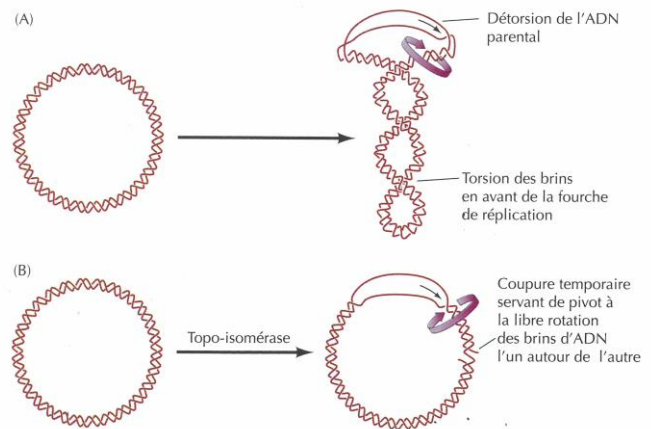


Figure 5 : Action de la topoisomérase pendant la réplication d'ADN : A : La détorsion de l'ADN pour la réplication induit une torsion de celle-ci ; B : La cellule surmonte cette difficulté sous l'action de la topoisomérase qui catalyse la scission temporaire et le recèlement de l'ADN, pour que les coupures transitoires servent de pivot aux 2 brins d'ADN qui pivotent librement l'un autour de l'autre. [4]

Les médicaments peuvent interagir avec l'ADN pour former des liaisons inter et intra-brins, ce qui va perturber également la synthèse de l'ADN. L'agent **alkylant** est capable d'ajouter des groupements alkyles à divers groupes électro-négatifs (par exemple : l'*oxaliplatine*, la *cisplatine*, le *carboplatine*, le *cyclophosphamide*).

L'inhibition de la synthèse d'ADN peut être provoquée par l'action d'un **antimétabolite** qui va empêcher comme son nom l'indique l'utilisation d'un métabolite normal. Ils ont pour effets l'arrêt de la croissance et de la division cellulaire, ce qui va entraîner la mort cellulaire en phase S (Figure 6 : Phases du cycle cellulaire). Comme les cellules cancéreuses se divisent plus souvent que les autres cellules, l'inhibition de la division cellulaire agit plus sur celles-ci. Par exemple, les antimétabolites simulant la purine (*azothioprine*, *mercaptopurine*) ou la pyrimidine (*gemcitabine*), remplacent ainsi les bases azotées qui auraient dû être intégrées à l'ADN au cours de la phase S.

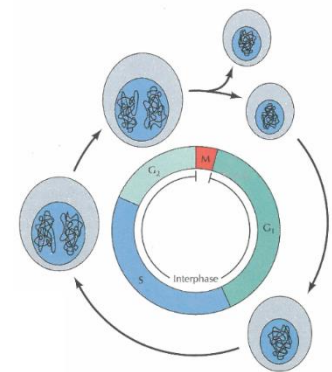


Figure 6 : Phases du cycle cellulaire : La phase M (mitose), division d'une cellule mère en 2 cellules filles. La phase S est celle durant laquelle l'ADN se réplique. La cellule grossit pendant toute l'Interphase, qui comprend les phases G1, S et G2. [4]

Les antimétabolites peuvent agir en amont de la synthèse d'ADN, sur la biosynthèse des bases nucléiques purines et pyrimidines constituant des acides nucléiques (Figure 7) du matériel génétique (exemple du *permetrex*, *méthotrexate*, analogues de l'acide folique qui inhibent la voie des folates nécessaire la synthèse de novo des purines et thymidine (thymine + sucre = nucléoside)).

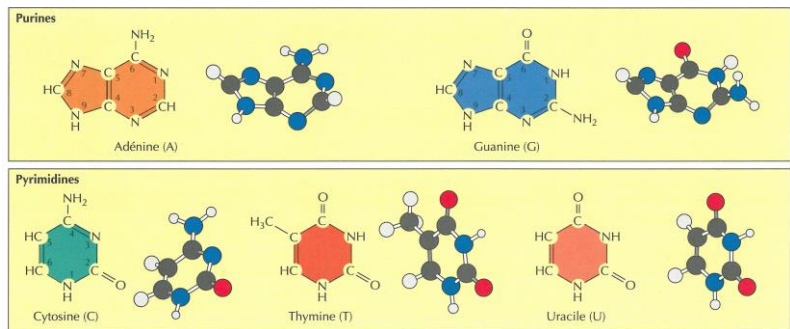


Figure 7: Bases puriniques et pyrimidiniques [4]

Les **antimitotiques** ont une action sur le fuseau mitotique, donc sur le cytosquelette de la cellule. Il s'agit du réseau intracellulaire des microtubules qui servent à modeler la forme de la cellule et à effectuer divers mouvements cellulaires, comme certains types de locomotion cellulaire, le transport intracellulaire d'organites et la séparation des chromosomes lors de la mitose, ce qui nous intéresse (*Figure 8 et Photo 1*). Les microtubules ne comportent qu'une sorte de protéine globulaire, appelée tubuline. Les dimères de tubuline α et β se polymérisent en microtubules par l'hydrolyse de GTP et chaque microtubule oscille entre un cycle de croissance et un cycle de raccourcissement déterminés chacun par rapport à la vitesse d'hydrolyse du GTP. Les **alcaloïdes**, comme la *vinblastine* inhibe la polymérisation de la tubuline, ce qui perturbe le remodelage du cytosquelette lors de la mitose et qui induit son blocage en phase G2-M, provoquant la mort cellulaire en Interphase ou à la mitose suivante. La *vincristine* a la même fonction en se fixant à la tubuline et en la piégeant. Comme l'*éribuline* qui la bloque dans des agrégats non productifs. Le *Paclitaxel* et le *Docétaxel*, à l'inverse stabilisent le fuseau, en inhibant la dépolymérisation des microtubules, ce qui entraîne une baisse de tubuline libre et donc l'assemblage en d'autres microtubules.

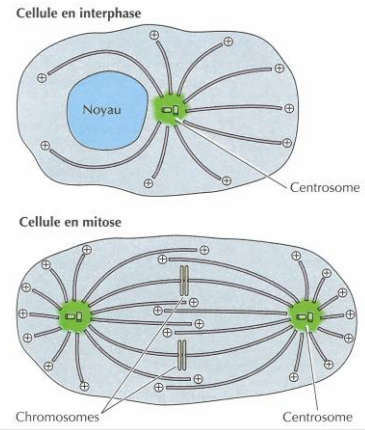


Figure 8 : Disposition des microtubules dans la cellule [4]

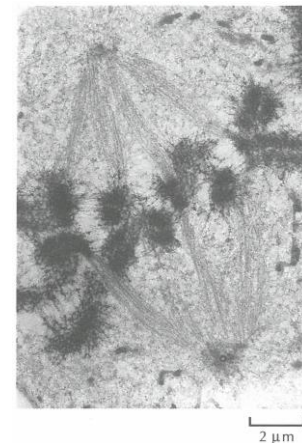


Photo 1 : Micrographie électronique d'un fuseau mitotique (en métaphase) [4]

Les **anticorps monoclonaux** sont des molécules naturellement produites par le système immunitaire en vue de déclencher une attaque ciblée sur un danger déjà rencontré. Ces molécules sont utilisées en thérapie anticancéreuse pour repérer les cellules cancéreuses et pour bloquer leur croissance. C'est le cas du *trastuzumab*, un Ac qui se fixe sur la protéine *HER-2* présente à la surface des cellules tumorales (cancer du sein). Il bloque l'action de son récepteur membranaire, inhibant ainsi la voie de signalisation et donc la croissance tumorales. Le *cetuximab* et le *panitumumab*, autres exemples, qui ciblent le récepteur de l'EGF (glycoprotéine transmembranaire), impliqué dans la voie de signalisation dans le contrôle de la survie cellulaire, de la progression du cycle cellulaire, de l'angiogénèse, de la migration et de l'invasion cellulaire et dans le potentiel métastatique des cellules. Le *rituximab* est un Ac monoclonal chimérique dirigé contre la molécule de surface CD20 (présente sur les cellules B). Il permet de diminuer le nombre de lymphocyte B, dans certains lymphomes. Le *bévacizumab* est dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*VEGF*). C'est un inhibiteur de l'angiogénèse.

Les cyostatiques peuvent avoir également une action au niveau de la transcription d'ARN messager en inhibant la polymérase II, comme la *fludarabine*. Les gènes qui codent pour une protéine sont transcrits en ARNm par la polymérase II (*Figure 9*). Cette inhibition produit un ralentissement de la synthèse des protéines.

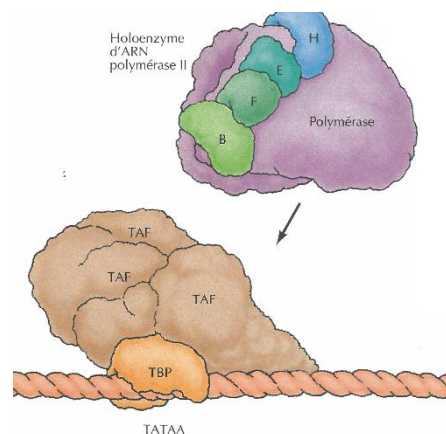


Figure 9 : Holoenzyme d'ARN polymérase II : complexe formé de l'ARN polymérase II et facteurs de transcription, attirés sur le promoteur [4]

Une autre voie thérapeutique est d'agir sur l'homéostasie à l'intérieur des cellules en perturbant la régulation du renouvellement des protéines spécifiques. Par exemple le *bortézomib* est utilisé comme inhibiteur du protéasome II dans la voie ubiquitine-protéasome. C'est une voie importante de destruction sélective de protéines dans les cellules qui utilise l'ubiquitine comme étiquette (Figure 1.7). Cette inhibition affecte de multiples cascades de signaux à l'intérieur de la cellule et entraîne la mort de la cellule cancéreuse.

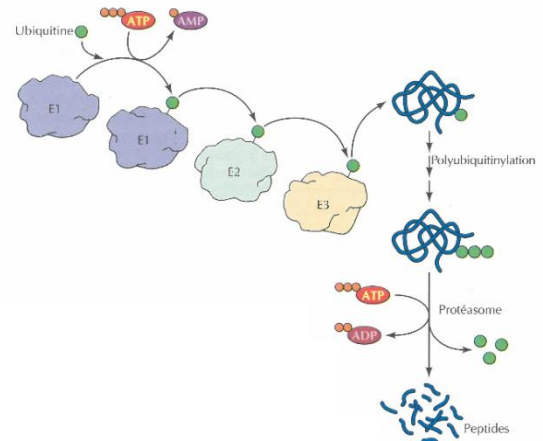


Figure 1.7 : Voie de l'ubiquitine et du protéasome : Les protéines à détruire rapidement sont marquées par attachement covalent d'une série de molécules d'ubiquitine qui est d'abord activé par une enzyme E1, puis transférée à E2, puis à l'ubiquitine ligase E3, puis à la protéine cible. Plusieurs molécules d'ubiquitine viennent s'ajouter avant que la protéine couplée à une chaîne de poly-ubiquitine soit détruite par un complexe de protéases (le protéasome). [4]

LISTE DES MEDICAMENTS

LIBELLE	FOURNISSEUR	FORME PHARMACEUTIQUE	QUANTITE / AN	INDICATIONS THERAPEUTIQUES	CLASSE PHARMACO THERAPEUTIQUE	PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES	SUBSTANCES ACTIVES	CONCENTRATION	CONCENTRATION DANS SOLUTION RECONSTITUEE	MANIPULATION DE RECONSTITUTION	ETIQUETAGE SUBSTANCE	CIRC	PHARMACOCINETIQUES : ELIMINATION SELLES URINES	GROSSESSE, FERTILITE ET ALLAITEMENT AVEC LE TRAITEMENT
CHLORURE DE SODIUM FREEFLEX 0,9%	FRESENIUS KABI FRA	100 ml	9900											
CHLORURE DE SODIUM FREEFLEX 0,9%	FRESENIUS KABI FRA	50ml	10320											
CHLORURE DE SODIUM FREEFLEX 0,9%	FRESENIUS KABI FRA	250ml	4620											
CHLORURE DE SODIUM FREEFLEX 0,9%	FRESENIUS KABI FRA	500ml	900											
CHLORURE DE SODIUM FREEFLEX 0,9%	FRESENIUS KABI FRA	1000ml	530											
GLUCOSE 5%	FRESENIUS KABI FRA	poche 500ml	580											
GLUCOSE 5%	FRESENIUS KABI FRA	poche 250ml	2310											
GLUCOSE 5%	FRESENIUS KABI FRA	poche 100ml	200											
GLUCOSE 5%	FRESENIUS KABI FRA	poche de 50ml	130											
ALOXI	ALLOGA France	solution injectable pour perfusion de 5ml	25	prévention des nausées et vomissements aigus associés aux chimiothérapies anticancéreuses émétisantes			palonosétron sous forme de chlorhydrate	250µg/5ml	250µg/5ml					pas d'information
FERINJECT	ALLOGA France	solution injectable pour perfusion	100	traitement de carence martiale lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces										pas d'info pour la grossesse et la fertilité transfert dans le lait <1% (négligeable)
ONCOTICE LYOPH	MSD France	2ml de poudre pour solution pour instillation dans la vessie	24	traitement du carcinome in situ plat des cellules urothéliales de la vessie										
TEGELINE	LFB	10g poudre + 200ml solvant pour solution pour perfusion	86	.Traitement de substitution: déficits immunitaires primitifs avec hypogammaglobulinémie ou atteinte fonctionnelle de l'immunité humorale, infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH, déficits immunitaires secondaires de l'immunité humorale, en particulier : la leucémie lymphoïde chronique ou le myélome, avec hypogammaglobulinémie et associés à des infections à répétition, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec hypogammaglobulinémie associée à une infection. - Traitement immunomodulateur: purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez l'adulte et l'enfant en cas de risque hémorragique important ou avant un acte médical ou chirurgical pour corriger le taux de plaquettes, rétinopathie de Birdshot, syndrome de Guillain et Barré de l'adulte, neuropathie motrice multifocale (NMM), polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC). - Maladie de Kawasaki	Immunoglobulines	anticorps	immunoglobuline humaine normale (IgG)	10g/200ml	50mg/ml de solution reconstituée				Les immunoglobulines monomériques solubles et les complexes immuns sont dégradés par le système réticulo-endothélial	pas d'étude chez l'animal pas de pb avec l'allaitement
TEGELINE	LFB	5g poudre + 100ml de solvant	16					5g/100ml	50mg/ml de solution reconstituée					
TOPOTECAN 4mg arret commercialisation fev 2015	ACCORD HEALTHCARE	Poudre pour solution à diluer pour perfusion falcon de 5ml en verre tubulaire	14	Monothérapie, traitement : - carcinome métastatique de l'ovaire - cancer du poumon à petites cellules - carcinome du col de l'utérus, associé avec cisplatine	agent antinéoplasique	L'activité anti-tumorale du topotécane se caractérise par l'inhibition de la topoisomérase I, enzyme qui joue le rôle essentiel dans la réplication de l'ADN, en levant la contrainte de torsion en aval de la fourche de réplication. Topotécane inhibe la topoisomérase I en stabilisant le complexe covalent enzyme/ADN, étape intermédiaire du mécanisme catalytique. Les séquelles cellulaires de l'inhibition de la topoisomérase I par le topotécane se traduisant par l'induction de lésions simple-brin de l'ADN.	chlorhydrate de topotécane	1mg/ml	25 à 50µg/ml dans poche	reconstitué avec 4ml d'eau à dilué dans solution pour perfusion intraveineuse de chlorure de sodium 0,9% m/V ou de glucose 5% m/V pour une concentration finale de 25 à 50 µg/ml			Cl plasmatique = 62L/h (élevée) t1/2 = 2 à 3 h Au total, 71 à 76 % de la dose administrée pendant 5 jours ont été retrouvés sous la forme de substances apparentées au médicament. Environ 51 % ont été excrétés dans l'urine sous la forme de topotécane total et 3 % sous celle de N-déméthyl-topotécane. L'élimination fécale de topotécane total a représenté 18 % et celle du N-déméthyl-métabolite 1,7 %. Globalement, le N-déméthyl-métabolite représente moins de 7 % en moyenne (valeurs extrêmes 4 - 9 %) du médicament retrouvés dans l'urine et les selles. Le topotécane-O-glucuronide et le N-déméthyl-topotécane-O-glucuronide urinaires sont inférieurs à 2,0 %..	malformation et mortalité embryofœtale pas avec allaitement

TOPOTECAN	HOSPIRA	solution à diluer pour perfusion 4mg/4ml	45	'	'	'	'	'	'	'	'	'	'	'
TOPOTECAN	TEVA	solution à diluer pour perfusion 4mg/4ml	85	'	'	'	'	'	'	'	'	'	'	'
OXALIPLATINE	ACCORD HEALTHCARE	solution 40ml à diluer pour perfusion flacon de 40ml en verre contenant 200mg d'oxaliplatine	60		en association avec le 5-fluoro-uracile et l'acide folinique, l'oxaliplatine est indiqué pour le traitement - adjuvant du cancer du colon au stade III - le traitement du cancer colorectal métastatique	substance active antinéoplasique appartenant à une classe de composé à base de platine	les dérivés hydratés résultant de la biotransformation de l'oxaliplatine interagissent avec l'ADN pour former des liaisons croisées inter et intra brins, perturbant ainsi la synthèse de l'ADN et provoquant des effets cytotoxiques et antitumoraux	oxaliplatine	5mg/ml	0,2 à 2 mg/ml	diluer avec 250ml à 500ml d'une solution de glucose à 5%	CAS : 61825-94-3 H317-319-334-340 (M1B)-H351 (C2)-H360Df (R1B) Notification non CLP	Cl=17L/h t1/2 variable selon le composé actif. A la fin d'une perfusion de 2 heures, 15% du platine administré est présent dans la circulation systémique, le reste, soit 85%, est rapidement distribué vers les tissus ou éliminé dans l'urine. Le platine est principalement excrété dans l'urine, et la clairance survient principalement dans les 48 heures suivant l'administration. Au 5ème jour, environ 54% de la dose totale a été récupérée dans l'urine et moins de 3% de la dose a été récupérée dans les fèces.	généotoxique (H,F) infertilité masculine pas avec allaitement
OXALIPLATINE	ACCORD HEALTHCARE	20ml de solution à diluer pour perfusion contenant 100mg d'oxaliplatine	20	'	'	'	'	'	5mg/ml	'	'	"	'	'
OXALIPLATINE	FRESENIUS KABI FRA	40ml de solution à diluer pour perfusion contenant 200mg d'oxaliplatine	180	'	'	'	'	'	5mg/ml	'	'	"	'	'
GEMCITABINE	ACCORD HEALTHCARE	poudre pour solution pour perfusion	180		seul ou en association : - cancer bronchique non à petites cellules, seule ou en assoc avec cisplatine - cancer du pancréas - cancer du sein, en assoc avec le paclitaxel - le cancer de l'ovaire, avec carboplatine - cancer de la vessie avec cisplatine	analogue de la pyrimidine	Son action est phase-spécifique de telle façon que la gemcitabine entraîne principalement la mort de cellules en cours de synthèse d'ADN (phase S) et, dans certaines circonstances, bloque la progression cellulaire au niveau de la limite entre la jonction des phases G1 et S. In vitro, l'action cytotoxique de la gemcitabine dépend à la fois de la concentration et du temps. La gemcitabine (dFdC), qui est un antimétabolite pyrimidique, est métabolisée en intracellulaire par une nucléoside kinase en nucléosides diphosphate (dFdCDP) et triphosphate (dFdCTP) actifs. L'effet cytotoxique de la gemcitabine est dû à l'inhibition de la synthèse de l'ADN par le double mécanisme d'action du dFdCDP et du dFdCTP	chlorhydrate de gemcitabine	2000 mg	38mg/ml	ajouter au moins 50 ml de chlorure de sodium pour injection à 0,9 % au flacon à 2000 mg	CAS : 95058-84-4 H302-312-315-319-340 (M1B)-H351 (C2)-H360Df (R1B)-372(sang, hématopoïétique, organe reproduction mâle)- 411 Notification non CLP	Cl systémique (sang total) = entre 29,2 l/h/m2 et 92,2 l/h/m2 Cl rénale = 2 à 7l/h/m2 t1/2 = 40 à 95min L'excrétion urinaire montre que moins de 10 % du médicament est excrété sous forme inchangée. Pendant la semaine qui suit l'administration, 92 à 98 % de la dose de gemcitabine administrée sont retrouvés, 99 % dans les urines, essentiellement sous forme de dFdU et 1 % s'élimine par voie fécale.	hypospermatogénèse
GEMCITABINE	ACCORD HEALTHCARE	'	40	'	'	'	'	'	1000 mg	38mg/ml	ajouter au moins 25 ml de chlorure de sodium pour injection à 0,9 % au flacon à 1000 mg	"	'	'
FLUOROURACILE	ACCORD HEALTHCARE	solution de 100ml à diluer pour perfusion	245		monothérapie ou en association - Adénocarcinomes digestifs évolués ou pour les cancers colorectaux après résection en situation adjuvante - Adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors des rechutes - Adénocarcinomes ovariens - Carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et œsophagiennes	antinéoplasique cytotatique de la classe des antiprimidines (antiprimidine)	Bloque la méthylation de l'uracile en thymine, provoquant ainsi une inhibition de la synthèse d'ADN, qui freine la prolifération cellulaire : soit incorporé à la place de l'uracile dans les ARNs, entraînant des erreurs de lecture du code génétique lors de la synthèse de protéines et d'enzymes, et de la production de co-enzymes inefficaces et de ribosomes immatures soit inhibe l'uridine-phosphorylase	fluoro-uracile	5000mg		dilution de 15ml de solution peuvent être diluée avec 250ml de : - chlorure de sodium à 0,9ml - glucose à 5% - glucose à 10% - glucose à 2,5% + chlorure de sodium à 0,45%	CAS : 51-21-8 H301-3015-319-335-H340 (M1B)-H350 (C1A)-H400 Notification non CLP	3 t1/2 = 6 min son métabolisme très rapide en produits inactifs (CO2, urée, α fluoroo-α-alanine...) Environ 1.5 % du produit sont éliminés par voie rénale, et 60 à 80 % sont éliminés par voie respiratoire sous forme de CO2	contre indiqué
FLUOROURACILE	PFIZER LABO	solution à diluer pour perfusion flacon de 100ml	820	'	'	'	'	'	'	'	'	"	'	'
CISPLATINE	ACCORD HEALTHCARE	solution de 100ml à diluer pour perfusion	60		en polychimiothérapie : tumeurs du testicule, de l'ovaire, du col de l'utérus, de l'endomètre, de la sphère ORL, de l'œsophage, de la vessie, cancers épidermoïdes, bronchiques, de l'estomac	antinéoplasique cytotatique (similaire aux antialkylants)	Son mécanisme d'action est similaire à celui des alkylants. Le cisplatine se lie avec l'ADN dont il inhibe la synthèse avec des ponts inter et intracaténaires. L'inhibition des synthèses de l'ARN et des protéines cellulaires n'intervient que secondairement.	cisplatine	100mg	50à100 mg/ml		CAS : 15663-27-1 H301-317-319-331-334-335-340 (M1A)-350 (C1A) Notification non CLP	2A t1/2 = 30 min à 3h Il est en général admis qu'au bout de 5 à 6 demi-vies, soit 4 à 6 heures après l'injection, il ne reste pratiquement plus de platine libre circulant, supposé actif. L'élimination est essentiellement urinaire, soit dans les premières heures pour le platine libre, soit beaucoup plus lentement pour le platine lié aux protéines (90% de la dose), qui doit être métabolisé.	stérilité définitive avec azoospermie ou une aménorrhée, génotoxique dans les tests in vitro et in vivo (développement d'aberrations chromosomiques notamment), potentiel cancérigène chez souris et rat présent dans le lait maternel
CISPLATINE	MYLAN	'	20	'	'	'	'	'	'	'	'	"	'	'
CISPLATINE	TEVA	solution à diluer pour perfusion 100mg	140	'	'	'	'	'	'	'	'	"	'	'
VECTIBIX	AMGEN	solution à diluer pour perfusion de 20ml	32		traitement de cancer colorectal métastatique avec statut RAS non muté	anticorps monoclonal IgG2	Le panitumumab se fixe au domaine de liaison du ligand de l'EGFR (glycoprotéine transmembranaire) et inhibe l'autophosphorylation. Cela a pour effet l'internalisation du récepteur, l'inhibition du développement cellulaire, l'induction d'une apoptose et la diminution de la production d'interleukine 8 et du facteur de croissance endothélial vasculaire.	panitumumab	400mg / 20ml	10mg/ml	dans du chlorure de sodium à 0,9%			toxicité sur la reproduction, sur le fœtus, fertilité : risque potentiel pas d'info sur le passage dans le lait
VECTIBIX	AMGEN	'	37	'	'	'	'	'	100mg/5ml	10mg/ml	'		'	'

VINORELBINE	ARROW GENERIQUE	solution pour injection intraveineuse en bolus ou en perfusion	110	cancer du poumon non à petite cellules en monothérapie pour cancer du sein métastatique (satde 4)	vinca alcaloïdes et analogues	La vinorelbine inhibe la polymérisation de la tubuline en se liant préférentiellement aux microtubules mitotiques, affectant à forte concentration seulement les microtubules axonaux. L'induction de la spiralisation de la tubuline est inférieure à celle produite par la vincristine. La vinorelbine bloque la mitose en phase G2-M, provoquant la mort cellulaire en interphase ou à la mitose suivante.	tartrate de vinorelbine	10mg	20-30mg/m2 (surface corporelle)	avec chlorure de sodium à 0,9% ou glucose à 5%			Cl totale = 0,72l/h/kg (élevée) t1/2 = 40 h. L'élimination rénale est faible (< 20% de la dose) et se fait essentiellement sous forme inchangée. L'excrétion biliaire est la voie d'élimination prédominante, sous forme de vinorelbine et de métabolites. La vinorelbine inchangée est le composé majoritaire.	aneuploïdie et polyploïdie (effet mutagène) embryotoxicité et foetotoxicité (chez animal) pas d'info sur le transfert dans le lait
VINORELBINE	SANDOZ	solution pour injection intraveineuse en bolus ou en perfusion 50mg/5ml	90											
IRINOTECAN	ARROW GENERIQUE	solution à diluer pour perfusion de 20ml	170	en association ou monothérapie : cancer colorectal avancé	agent antinéoplasique	un agent antinéoplasique qui agit comme inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I Ce qui induit des lésions simple-brin de l'ADN qui bloquent la fourche de réplication de l'ADN et sont responsables de l'activité cytotoxique. Celle-ci est fonction du temps du contact avec les cellules et est spécifique de la phase S	chlorhydrate d'irinotecan trihydraté	500mg / 25ml 20mg	entre 180 et 300 mg/m2 (surface corporelle)	avec chlorure de sodium à 0,9% ou glucose à 5%			Cl plasmatique = 15l/h/m2 t1/2 plasmatique = 17h Les études de métabolisme avec le Carbone 14 ont montré que plus de 50 % de la dose d'irinotecan administrée par voie intraveineuse est excrétée sous forme inchangée, dont 33 % principalement dans les fèces via la bile et 22 % dans les urines.	embryotoxicité, foetotoxicité et tératogène chez l'animal pas d'info sur le transfert
IRINOTECAN	FRESENIUS KABI FRA	solution à diluer pour perfusion de 25ml	90											
IRINOTECAN	FRESENIUS KABI FRA	solution à diluer pour perfusion flacon de 15ml	20	cancer colorectal avancé, en monothérapie ou en associé	cytotoxique inhibiteur de la topoisomérase anticancéreux et immunosuppresseur	L'inhibition de l'ADN topoisomérase I par l'irinotecan ou le SN-38 induit des lésions simple-brin de l'ADN qui bloquent la fourche de réplication de l'ADN et sont responsables de l'activité cytotoxique. Celle-ci est fonction du temps du contact avec les cellules et est spécifique de la phase S	chlorhydrate d'irinotecan trihydraté	20mg/ml	de 180 à 350mg/m2	dilué avec du chlorure de sodium à 0,9%, ou glucose à 5%				effets embryotoxiques et tératogène chez l'animal passage dans lait chez rat
UROMITEXAN	BAXTER	solution injectable par intraveineuse	30	prévention de la toxicité urinaire des oxazaphosphorines (cyclophosphamide et ifosfamide)	antidote de l'acroléine	l'acroléine est bloqué sous forme thio éther stable, soluble, rapidement et totalement éliminé par l'organisme	mesna	1000mg/10ml	% en fonction d'oxazaphosphorine	dilué dans 100ml de chlorure de sodium à 0,9%	CAS : 19767-45-4 H315-319-335 Notification non CLP		t1/2 = 1,2h Le mesna est rapidement éliminé dans les urines sous forme active.	pas d'effet embryotoxique et tératogène
UROMITEXAN	BAXTER	comprimé sécable	10					400mg						
ENDOXAN	BAXTER	poudre pour solution injectable	380	traitement de certaines proliférations cellulaires et traitement de certaines maladies du système immunitaires	agent alkylant antinéoplasique et immunomodulateur	Le cyclophosphamide agit par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcyles. Ceci entraîne des modifications profondes chimiques ou enzymatiques de l'ADN ainsi que la formation de "ponts" alcyles intrabins ou interbins, avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire. Cette action est cycle dépendante, elle respecte les cellules en G0. Immunodépresseur.	cyclophosphamide anhydre	1000mg	1g/50ml	dilué avec chlorure de sodium à 0,9%	CAS : 50-18-0 H301-340 (M1B)-350 (C1B)-360 (R1A) Notification non CLP	1	t1/2 plasmatique = 4 (enfant) à 7h (adulte) La molécule initiale est une prodrogue inactive. Son élimination à l'état inchangé ainsi que celle de ses métabolites est essentiellement urinaire.	malformations, passage dans le lait
VIDAZA	CELGENE	poudre pour solution injectable	6	traitement des patients non éligibles pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques	agent antinéoplasiques, analogue de la pyrimidine	Les effets cytotoxiques de l'azacitidine pourraient résulter de mécanismes multiples, comprenant l'inhibition de la synthèse de l'ADN, de l'ARN et de protéines, son incorporation dans l'ARN et l'ADN, et l'activation des voies de dégradation de l'ADN. L'incorporation de l'azacitidine dans l'ADN entraîne l'inactivation des ADN méthyltransférases, ce qui engendre une hypométhylation de l'ADN. L'hypométhylation de l'ADN des gènes qui sont impliqués dans la régulation du cycle cellulaire normal, la différenciation et les voies de l'apoptose, et qui présentent une méthylation aberrante peut entraîner une réexpression des gènes suppresseurs de tumeurs et une restauration de leurs fonctions. L'importance relative de l'hypométhylation de l'ADN par rapport à la cytotoxicité ou aux autres activités de l'azacitidine en termes de résultats cliniques observés n'a pas été établie.	azacitidine	100mg	25mg/ml	dilué avec eau ppi	CAS : 320-67-2 H302-340 (C1B)-350 (M1B) Notification non CLP	2A	Cl systémique = 150l/h t1/2 = 40 mins L'azacitidine est rapidement éliminée du plasma. L'élimination de l'azacitidine et/ou de ses métabolites se fait principalement par excrétion urinaire. Après administration intraveineuse et sous-cutanée de 14C-azacitidine, respectivement 85% et 50% de la radioactivité administrée ont été retrouvés dans les urines contre <1% dans les selles.	pas d'info sur la fertilité, toxicité sur la reproduction chez souris, pas d'info sur le transfert dans le lait
AMETYCINE	CSP COURNON	poudre pour solution injectable	24	Adénocarcinomes de l'estomac, du pancréas, du côlon, du rectum, du sein et leurs métastases.	Antinéoplasique cytostatique de la famille des antibiotiques, extrait de Streptomyces caespitosus	Il a un effet alkylant: formulation d'adduits avec l'A.D.N. action particulièrement marquée en phases G1 et S.	mitomycine	10mg	0,4mg/ml	25 ml de solvant pour un flacon de 10mg solvant : eau ppi ou chlorure de sodium à 0,9%, ou glucose à 5 %	CAS : 50-07-7 H300-351 (C2) Notification non CLP	2B	t1/2 = 1h (rapide) Le foie catabolise la mitomycine C. Sa forme active provient d'une réduction enzymatique, 20 % maximum de la dose est retrouvée dans les urines.	La mitomycine C a des effets mutagènes et peut entraîner des malformations. Pas de données sur l'allaitement
EPIRUBICINE	CSP COURNON	solution injectable pour perfusion	195	Les indications thérapeutiques sont limitées à : carcinomes mammaires, cancers de l'ovaire, lymphomes malins non hodgkiniens, maladie de Hodgkin, cancers microcellulaires du poumon, sarcomes des parties molles, cancers de l'oesophage, de l'estomac, du pancréas, cancers hépatocellulaires, cancers épidermoïdes de la sphère oto-rhino-laryngologique.	antibiotiques cytotoxiques et apparentés, antinéoplasiques et immunomodulateurs (anthracyclines et apparentés)	L'épirubicine se lie à l'ADN et inhibe l'action des polymérase des acides nucléiques.	chlorhydrate d'épirubicine	200mg/100ml	2mg/ml	dilué avec chlorure de sodium à 0,9% ou glucose à 5%			Cl plasmatique = 60 à 80l/h t1/2 = 40 h (triphase et très lente) Des glucuronides de l'épirubicine ou de l'épirubicinol circulent en quantité importante dans le plasma et sont retrouvés dans les urines et la bile. L'épirubicine est éliminée en majeure partie par le système hépatobiliaire. La valeur élevée de la clairance plasmatique totale traduit une élimination lente due à une distribution importante du produit dans les tissus.	effet génotoxique, potentiellement tératogène, pas d'info sur le transfert dans le lait
EPIRUBICINE			5					400mg/200ml	2mg/ml					
EPIRUBICINE	MEDAC		20					200mg/100ml						
EPIRUBICINE	TEVA		100					200mg/100ml						

DACARBAZINE	CSP COURNON	poudre pour solution pour perfusion	20	pour patient atteints de mélanome malin métastatique et polychimiothérapie pour maladie de Hodgkin, sarcomes des tissus mous de l'adulte	agent alkylant	L'effet anti-néoplasique du médicament est dû à une inhibition de la croissance cellulaire indépendante du cycle cellulaire et à une inhibition de la synthèse de l'ADN. Un effet alkylant à également été démontré et la dacarbazine pourrait également influencer sur d'autres mécanismes cytostatiques.	citrate de dacarbazine	500mg	10mg/ml	dilué dans 50ml d'eau pli + chlorure de sodium à 0,9% ou glucose à 5%	CAS : 4342-03-4 H302-312-315-319-332-335-340 (M1B)-350 (C1B) Notification non CLP	2B	t1/2 = 0,5 à 3,5h (biphasique) La dacarbazine est métabolisée principalement dans le foie, par hydroxylation et par déméthylation. Environ 20 à 50 % du médicament sont excrétés sous forme inchangée par sécrétion tubulaire rénale.	Le potentiel mutagène, tératogène et cancérigène de la dacarbazine a été démontré chez l'animal. Pas d'info sur transfert placentaire et lait maternel
DACARBAZINE	CSP COURNON	'	30	'	"	'	'	100mg	'	'	"		'	'
IFOSFAMIDE	EG LABO ALLOGA France	solution pour perfusion	4	Sarcomes des tissus mous et sarcomes ostéogéniques chez l'enfant et l'adulte, Lymphomes non hodgkiniens, Cancer de l'ovaire en rechute, Cancers bronchiques à petites cellules et non à petites cellules, Rechute de lymphome hodgkinien, de carcinome testiculaire, Cancer du sein métastatique, Cancer de la sphère ORL en rechute ou métastatique.	agent alkylant, antinéoplasique et immunomodulateur	L'ifosfamide agit par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. Ceci entraîne des modifications profondes chimiques ou enzymatique de l'ADN ainsi que la formation de « ponts » alcoyles intrabrin ou interbrins, avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire. Cette action est cycle dépendante, elle respecte les cellules en G0.	ifosfamide	50ml	40mg/ml	dilué avec chlorure de sodium à 0,9% ou glucose à 5%	CAS : 3778-73-2 H302-319-340 (M1B)-350 (C1B)-360 (R1B) Notification non CLP		t1/2 = 4 à 16h Son élimination à l'état inchangé ainsi que celle de ses métabolites est essentiellement urinaire.	contre-indiqué
IFOSFAMIDE	EG LABO ALLOGA France	'	6	'	'	'	'	25ml	40mg/ml	'	"		'	'
VELBE	EG LABO ALLOGA France	poudre pour solution injectable	7	Maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens, Cancer du testicule, Sarcome de Kaposi, Choriocarcinomes, Cancer de l'ovaire, Cancer du sein, Cancer du rein, Cancer de la vessie, Certains cas d'histiocytose.	alcaloïdes végétaux, vincaalcaloïdes et analogues (anticancéreux et immunomodulateurs)	Son mode d'action n'est pas entièrement connu interférence dans les voies métaboliques des acides aminés qui conduisent de l'acide glutamique à l'acide citrique et à l'urée action antitumorale antagonisée par l'acide glutamique ou par le tryptophane, mais pas par l'acide aspartique action sur la production d'énergie cellulaire nécessaire à la mitose, interférence avec la synthèse des acides nucléiques	sulfate de vinblastine	10mg anhydre	1mg/ml	dilué dans poche de 50 à 100ml avec solution salée isotonique	CAS : 143-67-9 H302-315-318-335-340 (M1B)-351 (C2)-360 (R1B) Notification non CLP	3	t1/2 = 25h (triphase) On retrouve une faible accumulation dans l'organisme 48 à 72 heures après l'injection, l'élimination est essentiellement biliaire	contre indiqué
HALAVEN	EISAI	solution injectable flacon de 2ml	511	Cancer du sein localement avancé ou métastatique	agent antinéoplasique	L'éribuline inhibe la phase de croissance des microtubules sans altérer la phase de raccourcissement et piège la tubuline dans des agrégats non productifs. L'éribuline exerce ses effets par un mécanisme antimitotique au niveau de la tubuline, ce qui entraîne blocage de la phase G2/M du cycle cellulaire, une perturbation des fuseaux mitotiques et finalement la mort cellulaire par apoptose après un blocage mitotique prolongé	mésilate d'éribuline	0,44mg/ml d'éribuline	1,23mg/m2	dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9%			Cl = 1,16 à 2,42 l/h/m2 (faible) L'éribuline est éliminée essentiellement par excrétion biliaire. Après administration de 14C-éribuline à des patients, environ 82% de la dose étaient éliminés dans les fèces et 9% dans l'urine, ce qui indique que la clairance rénale ne constitue pas une voie importante d'élimination de l'éribuline. L'éribuline sous forme inchangée représentait l'essentiel de la radioactivité totale présente dans les fèces et dans l'urine.	embryotoxique, foetotoxique, tératogène chez le rat toxicité testiculaire chez rat et chien pas d'info sur transfert dans le lait
PACLITAXEL	FRESENIUS KABI FRA	solution à diluer pour perfusion falon de 300ml	560	cancer de l'ovaire, cancer du sein, cancer bronchique non à petites cellules avancé, sarcome de Kaposi associé au SIDA	alcaloïdes, taxanes	Le paclitaxel est un agent antimicrotubules, il stimule l'assemblage des dimères de tubuline en microtubules et stabilise les microtubules en empêchant leur dépolymérisation. Cette stabilité inhibe la réorganisation dynamique normale du réseau de microtubules, un phénomène essentiel aux fonctions vitales des cellules au cours de l'interphase et de la mitose. De plus, le paclitaxel induit la formation anormale de groupements ou de faisceaux de microtubules pendant toute la durée du cycle cellulaire et la constitution de multiples asters de microtubules pendant la mitose.	paclitaxel	6mg/ml	0,3 à 1,2mg/ml	dilué avec du chlorure de sodium à 0,9%, ou glucose à 5%	H302-373 Notification non CLP		Cl = 11 à 24l/h/m2 t1/2 = 3 à 53h Le métabolisme hépatique et la clairance biliaire pourraient constituer le mécanisme principal d'élimination du paclitaxel. Ce dernier semble être métabolisé principalement par les enzymes à cytochrome P450. Après administration de paclitaxel radiomarqué, en moyenne, 26 %, 2 % et 6 % de la radioactivité était excrétée dans les fèces sous forme de 6α-hydroxypaclitaxel, de 3'-p-hydroxypaclitaxel, et de 6α-3'-p-dihydroxy-paclitaxel, respectivement.	tératogène, embryotoxique, mutagène, risque d'infertilité pas d'info sur le transfert dans le lait
PACLITAXEL	FRESENIUS KABI FRA	solution à diluer pour perfusion falon de 100ml contenant 600mg de paclitaxel	5	'	'	'	'	'	'	'	"		'	'
CARBOPLATINE	HOSPIRA	solution injectable falon de 60ml contenant 600mg	373	Carcinome de l'ovaire d'origine épithéliale, Carcinome bronchique à petites cellules, Carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures.	antineoplasique et immunomodulateur	Le carboplatine est un cytostatique dont les propriétés biochimiques sont similaires à celles du cisplatine. Le carboplatine se fixe sur la molécule d'ADN en produisant des liaisons alkyles responsables de la formation de ponts entre les deux chaînes de la molécule ou entre les chaînes de deux molécules d'ADN adjacentes. La synthèse par réplication et la séparation ultérieure de l'ADN sont ainsi inhibées, de même que, secondairement, les synthèses de l'ARN et des protéines cellulaires.	carboplatine	10mg/ml	400mg/m2	dilué avec du chlorure de sodium à 0,9% (pas stable), ou glucose à 5%	CAS : 41575-94-4 H302-312-317-332-334-360D (R1B) Notification non CLP		t1/2 = 5 jours Le carboplatine est excrété principalement dans les urines, sous forme inchangée, et l'on retrouve, 12 à 16 heures après l'administration, à peu près 70 % de la dose de platine total. 95 % de la dose administrée est excrétée avant la 25ème heure.	contre indiqué
CARBOPLATINE	HOSPIRA	solution injectable cartouche de 45ml contenant 450mg	30	'	'	'	'	'	'	'	"		'	'
PAMIDRONATE DE SODIUM	HOSPIRA	solution à diluer pour perfusion falon de 10ml contenant 90mg	20	Traitement de l'hypercalcémie d'origine maligne. Prévention des complications osseuses chez des patients atteints de cancer du sein avec métastases osseuses ou myélomes multiples avec lésions osseuses, en complément du traitement spécifique de la tumeur.	agissant sur la minéralisation - biophosphate	Le pamidronate de sodium est un inhibiteur puissant de la résorption osseuse ostéoclastique.	pamidronate de sodium	9mg/ml	ne doit pas excéder 90mg/250ml	dilué avec du chlorure de sodium à 0,9%, ou glucose à 5%	CAS : 57248-88-1 H302 Notification non CLP		Cl rénale = 54 ml/min t1/2 = 1,6 à 27h Après une perfusion intraveineuse, environ 20 à 55 % de la dose se retrouvent sous forme de pamidronate inchangé dans les urines au bout de 72 heures, le restant se répartissant entre les os et les tissus mous.	action hémostasie calcique, donc non indiqué pdt la grossesse et l'allaitement

DOCETAXEL	HOSPIRA	solution à diluer pour perfusion flacon 160mg/16ml	455	cancer du sein, cancer du poumon non à petites cellules, cancer de la prostate, cancer gastrique, cancer des voies aéro-digestives supérieures	taxanes antinéoplasique	Le docétaxel est un agent antinéoplasique qui agit en favorisant l'assemblage de la tubuline en microtubules stables et en inhibant leur dépolymérisation conduisant à une diminution marquée de la tubuline libre. In vitro, le docétaxel désorganise le réseau intracellulaire des microtubules, qui est essentiel aux fonctions vitales de la mitose et de l'interphase.	docétaxel	10mg/ml	ne pas dépasser 0,74mg/m ²	dilué avec du chlorure de sodium à 0,9%, ou glucose à 5%	H319-341 (M2)-360 (R1B)-372 (moelle osseuse, système gastro-intestinal, système nerveux périphérique, système cardiovasculaire, système reproducteur) Notification non CLP	Cl = 211/h/m ² t _{1/2} = 4min, 36min, 11h (triphasique) Le docétaxel a été éliminé en 7 jours dans l'urine et les fèces, après un processus de métabolisme oxydatif lié au cytochrome P-450 du groupement ester tert-butyle. L'excrétion urinaire et fécale correspondait respectivement à 6 et 75% de la radioactivité administrée. Environ 80% de la radioactivité retrouvée dans les fèces est excrétée au cours des 48 premières heures sous forme de métabolites inactifs (un métabolite principal et trois métabolites secondaires) et de très faibles quantités de produit inchangé.	embryotoxique et foetotoxique chez rat et lapin effets génotoxiques possible peut altérer la fertilité masculine substance lipophile, contre indiqué pour allaitement
VINCRIStINE	HOSPIRA	solution injectable par voie intraveineuse 2mg/2ml	21	monochimiothérapie : leucémies aiguës lymphoblastiques, purpura thrombopénique idiopathique résistant polychimiothérapies : eucémies aiguës lymphoblastiques, maladie de Hodgkin, lymphomes non Hodgkinien, cancer du poumon, cancer du sein, cancer du col utérin, myélome, rhabdomyosarcomes, neuroblastomes, néphroblastomes, tumeurs embryonnaires de l'enfant, sarcomes d'Ewing, ostéosarcomes.	vinca alcaloïdes antinéoplasiques et immunomodulateurs	In vitro, il a été montré que la vincristine entraînait un arrêt en métaphase de la division mitotique des cellules, par fixation sur la tubuline intracellulaire.	sulfate de vincristine	1mg/ml	de 1 à 2mg/m ²		CAS : 2068-78-2 H300-341 (M2)-361 (R2) Notification non CLP	3 t _{1/2} = 5min, 23h, 85h (triphasique) l'élimination est essentiellement biliaire: 80 % de la dose injectée est retrouvée dans les fèces et 10 à 20 % dans les urines	effet tératogène et embryotoxique chez l'animal allaitement contre-indiqué
VINCRIStINE	TEVA	solution injectable par voie intraveineuse 2mg/2ml	20								"		
GEMCITABINE	HOSPIRA	poudre pour solution pour perfusion 2g	290	cancer de la vessie, du pancréas, bronchique non à petites cellules, de l'ovaire, du sein	analogue de la pyrimidine	La gemcitabine (dFdC), qui est un antimétabolite pyrimidique, est métabolisée en intracellulaire par une nucléoside kinase en nucléosides diphosphate (dFdCDP) et triphosphate (dFdCTP) actifs. L'effet cytotoxique de la gemcitabine est dû à l'inhibition de la synthèse de l'ADN par le double mécanisme d'action du dFdCDP et du dFdCTP. D'abord, le dFdCDP inhibe la ribonucléotide réductase, qui est uniquement responsable de la catalyse des réactions produisant des désoxynucléosides triphosphates (dCTP) destinés à la synthèse de l'ADN. L'inhibition de cette enzyme par le dFdCDP entraîne une réduction des concentrations de désoxynucléosides en général et du dCTP en particulier. En second lieu, le dFdCTP entre en compétition avec le dCTP pour son incorporation dans l'ADN (auto-potentialisation). De la même manière, une faible quantité de gemcitabine peut aussi être incorporée dans l'ARN. Ainsi, la concentration intracellulaire réduite du dCTP potentialise l'incorporation du dFdCTP dans l'ADN. L'ADN polymérase epsilon est incapable d'éliminer la gemcitabine et de réparer les chaînes d'ADN en cours de formation. Après incorporation de la gemcitabine dans l'ADN, un nucléotide supplémentaire s'ajoute aux chaînes d'ADN en cours d'élongation. A la suite de cette adjonction, on assiste essentiellement à une inhibition complète de la synthèse de l'ADN (terminaison de chaîne masquée). Après son incorporation dans l'ADN, il apparaît que la gemcitabine induit le processus de mort cellulaire programmée, connu sous le nom d'apoptose.	chlorhydrate de gemcitabine	2g	38mg/ml après reconstitution	seulement le chlorure de sodium à 0,9%	CAS : 95058-81-4 H302-312-315-319-340 (M1B)-351(C2)-360 (1B)-372 (sang organe hématopoïétique, organe de reproduction mâle)-410 Notification non CLP	Cl systémique = 29 à 92/h/m ² Cl rénale = 2 à 7/h/m ² t _{1/2} = 42 à 94 min L'excrétion urinaire montre que moins de 10 % du médicament est excrété sous forme inchangée. Pendant la semaine qui suit l'administration, 92 à 98 % de la dose de gemcitabine administrée sont retrouvés, 99 % dans les urines, essentiellement sous forme de dFdU et 1 % s'élimine par voie fécale.	toxicité sur la reproduction chez l'animal une hypospermatogénèse chez les souris mâles le passage dans le lait n'est pas connu
YONDELIS	IDIS	poudre pour solution à diluer pour perfusion	20	adultes atteints de sarcome des tissus mous évolué ou en association pour cancer des ovaires récidivant sensible au platine	antinéoplasique	La trabectédine se lie au petit sillon de l'acide désoxyribonucléique (ADN) inclinant ainsi l'hélice vers le grand sillon. Cette fixation à l'ADN déclenche une cascade d'événements qui affectent plusieurs facteurs de transcription, des protéines fixant l'ADN et les voies de réparation de l'ADN, perturbant ainsi le cycle cellulaire.	trabectédine	0,25mg	0,05 mg/ml après reconstitution	reconstitution avec 5ml d'eau ppi + dilution avec glucose 5% ou chlorure de sodium à 0,9%		t _{1/2} = 180 h (longue) Après l'administration d'une dose de trabectédine radiomarquée chez des patients cancéreux, la récupération fécale moyenne (ET) de la radioactivité totale est de 58%(17%) et la récupération urinaire moyenne (ET) de 5,8%(1,73%).	pas d'études
VELCADE	JANSSEN CILAG	poudre pour solution injectable en intraveineuse ou sous-cutanée flacon de 3,5mg	150	en monothérapie ou en association : le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple ou lymphome	antinéoplasique	Le bortézomib est un inhibiteur du protéasome. Il est spécifiquement conçu pour inhiber l'activité chymotrypsine-like du protéasome 26S des cellules des mammifères. Le protéasome 26S est un large complexe protéique qui dégrade les protéines sur lesquelles est fixée l'ubiquitine. La voie ubiquitine - protéasome joue un rôle essentiel dans la régulation du renouvellement des protéines spécifiques, maintenant ainsi l'homéostasie à l'intérieur des cellules. L'inhibition du protéasome 26S empêche cette protéolyse ciblée et affecte de multiples cascades de signaux à l'intérieur de la cellule, entraînant finalement la mort de la cellule cancéreuse.	ester boronique de mannitol (bortézomib)	3,5mg	1mg/1ml après reconstitution	reconstitution de 5ml de chlorure de sodium à 0,9%		Cl = 102 à 112/h t _{1/2} = 40 à 193 h La voie métabolite principale est la voie biliaire, les métabolites déboronisés du bortézomib sont inactifs en tant qu'inhibiteur du protéasome 26S.	pas d'études
DOXORUBICINE	TEVA	solution injectable 50mg/25ml	86	Cancers du sein, Sarcomes des os et des parties molles, Maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens, Tumeurs solides de l'enfant, Cancers du poumon, Leucémies aiguës et chroniques, Cancers de la vessie, de l'ovaire, de l'estomac.			chlorhydrate de doxorubicine	50mg/25ml	40à70mg/m ²	dans chlorure de sodium ou glucose	"	Cl = 24 à 73/h/m ² (rapide) La doxorubicine est éliminée essentiellement par l'excrétion biliaire sous forme de produit inchangé et de métabolites (40 à 50 % de la dose en 7 jours). L'excrétion urinaire est négligeable (environ 10 % de la dose, principalement sous forme de produit inchangé).	embryotoxique et tératogène chez l'animal excrétion dans le lait (allaitement contre-indiqué)
DOXORUBICINE	TEVA	solution injectable 50mg/25ml	86				chlorhydrate de doxorubicine				"		

CAELYX	JANSSEN CILAG	solution à diluer pour perfusion 20mg/10ml	225	en monothérapie : cancer du sein métastatique, cancer ovarien en association : myélome multiple, Sarcome de Kaposi associé au SIDA	agent cytotoxique : anthracyclines	C'est probablement le résultat de l'intercalation de l'anthracycline entre les paires de bases adjacentes de l'ADN dans la double hélice, ce qui empêche son déroulement en vue de sa réplication.	chlorhydrate de doxorubicine liposomale pégylée (MPEG)	2mg/ml	de 30 à 50mg/m2	seulement avec glucose 5%	CAS : 23214-92-8 H302-350 (C1B) Notification non CLP		malformations graves pour l'enfant, pdt la grossesse pas de données sur la fertilité pas de données sur l'excrétion dans le lait
ALIMTA	LILLY France	poudre pour solution à diluer pour perfusion intraveineuse 500mg	295	mésothéliome pleural malin, cancer bronchique non à petites cellules	analogue de l'acide folique	Des études in vitro ont montré que le pemetrexed se comporte comme un anti-folate multi-cible en inhibant la thymidylate synthétase (TS), la dihydrofolate réductase (DHFR) et la glycinamide ribonucléotide formyltransférase (GARFT), qui sont des enzymes folate-dépendantes clés pour la biosynthèse de novo de la thymidine et des nucléotides puriques. Le pemetrexed est transporté dans les cellules à la fois par les systèmes de transport des folates réduits et les protéines membranaires transporteurs de folates. Une fois dans la cellule, le pemetrexed est rapidement et efficacement converti en formes polyglutamates par la folylpolyglutamyl synthétase. Ces formes polyglutamates sont retenues dans les cellules et sont des inhibiteurs encore plus puissants de la TS et de la GARFT. La polyglutamation est un processus temps et concentration-dépendant qui se déroule dans les cellules tumorales et, dans une moindre mesure, dans les tissus normaux. Les métabolites polyglutamates ont une demi-vie intracellulaire augmentée, prolongeant l'action du produit dans les cellules tumorales	pemetrexed disodique	500mg	25mg/ml après reconstitution	500mg/m2 reconstitution avec solution de chlorure de sodium à 0,9%		Cl systémique = 91,8ml/min t1/2 = 3,5h Le pemetrexed est principalement éliminé dans les urines, 70% à 90% de la dose étant retrouvée inchangée dans les urines des premières 24 heures suivant l'administration.	peut entraîner des anomalies du matériel génétique (fertilité) est suspecté d'entraîner des malformations lorsqu'il est administré pendant la grossesse (reprotoxique chez l'animal) excrétion dans le lait inconnue (allaitement contre-indiqué)
ERBITUX	MERCK SERONO	solution pour perfusion 100mg/20ml	175	cancer colorectal métastatique, carcinome épidermoïde de la tête et du cou	agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux	Le cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 spécifiquement dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Les voies de signalisation de l'EGFR sont impliquées dans le contrôle de la survie cellulaire, de la progression du cycle cellulaire, de l'angiogenèse, de la migration et de l'invasion cellulaires et du potentiel métastatique des cellules	cetuximab	5mg/ml 100mg/20ml	de 400mg à 250mg/m2	dilution avec chlorure de sodium à 0,9%		Cl = 0,022l/h/m2 t1/2 = 70 à 100h (longue) Différentes voies peuvent contribuer au métabolisme des anticorps et toutes impliquent la biodégradation de l'anticorps en peptides de petite taille ou en acides aminés.	pas d'évidence de tératogénéicité observée mais avortement chez l'animal. Pas de données sur la fertilité Excrétion dans le lait inconnue (allaitement contre-indiqué)
ERBITUX	MERCK SERONO	solution pour perfusion 500mg/100ml	110					5mg/ml 500mg/100ml					
LEVACT	MUNDIPHARMA	poudre pour solution à diluer pour perfusion flacon de 25mg	45	traitement de leucémie lymphoïde chronique, lymphome non hodgkinien indolent en progression, du myélome multiple	agents antinéoplasiques, agents alkylants	L'action anti-néoplasique et cytocide du chlorhydrate de bendamustine est essentiellement basée sur l'établissement de liaisons covalentes croisées par alkylation de l'ADN simple brin ou double brin. En conséquence, les fonctions de matrice de l'ADN, sa synthèse et sa réparation sont déficientes.	chlorhydrate de bendamustine	25mg	2,5mg/ml après reconstitution 100-150mg/m2	reconstitution et dilution avec chlorure de sodium à 0,9%		Cl = 640ml/min t1/2 = 28min Environ 20 % de la dose administrée a été retrouvée dans les urines en 24 heures. Les quantités excrétées dans les urines étaient par ordre décroissant le monohydroxy-bendamustine > bendamustine > dihydroxy-bendamustine > métabolite oxydé > N-desméthyl-bendamustine. Dans la bile, les métabolites éliminés sont principalement des métabolites polaires.	embryo-fœtotoxique, tératogène et génotoxique excrétion dans le lait non connue (allaitement contre-indiqué)
LEVACT	MUNDIPHARMA	flacon de 100mg	100					100mg					
ARACYTINE	PFIZER LABO	lyophilisat pour usage parentéral 2g	9	Leucémies aiguës myéloblastiques notamment en rechute, Leucémies aiguës myéloblastiques dites réfractaires (rechutant en cours de traitement), Leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute, et leucémies secondaires.	agents antinéoplasiques, antimétabolites, analogue de la pyrimidine	Antimétabolite spécifique de la phase S du cycle cellulaire (phase de division cellulaire). La cytotoxicité de la cytarabine dépend de son métabolite actif l'ARA-CTP qui incorporé à l'ADN en bloque la synthèse. La molécule d'ADN comprenant de l'ARA-CTP présente des anomalies structurales aboutissant à des perturbations du métabolisme cellulaire et altérant sa reproduction. La cytotoxicité passerait aussi par une inhibition de l'ADN polymérase et par une action sur le système des kinases.	cytarabine sous forme lyophilisée	2g		reconstitution avec 20ml eau ppi + dilution avec 250ml de glucose 5% ou chlorure de sodium à 0,9%	CAS : 147-94-4 H317-340 (M1B)- 360 (R1B) Notification non CLP	Cl rénale = 230ml/min/m2 t1/2 = 10min à 3h Le produit diffuse aussi dans la salive, la rate, les reins, le tube digestif, le thymus, la moelle osseuse et les larmes. On ne sait pas si la cytarabine passe dans le lait maternel.	La cytarabine est embryotoxique et a des effets tératogènes principalement sur le cerveau et le squelette. La cytarabine est mutagène et peut induire une atteinte chromosomique des spermatozoïdes. pas d'info sur l'excrétion dans le lait (contre-indiqué)
PERJETA	ROCHE	solution à diluer pour perfusion 420mg/14ml	141	cancer du sein			pertuzumab	30mg/ml					
MABTHERA	ROCHE	solution à diluer pour perfusion ampoule 100mg	148	lymphomes non hodgkiniens (LNH), leucémie lymphoïde chronique (LLC), polyarthrite rhumatoïde, granulomatose avec polyangéite microscopique	agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux	Le rituximab se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20, une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures. Le fragment Fab du rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire induite par les effecteurs sont une cytotoxicité dépendante du complément (CDC), faisant intervenir la liaison du fragment C1q, et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), passant par un ou plusieurs des récepteurs Fc γ de la surface des granulocytes, des macrophages et des cellules NK. Il a aussi été démontré que le rituximab en se liant à l'antigène CD20 des lymphocytes B induit une mort cellulaire par apoptose.	rituximab	10mg/ml	1 à 4mg/ml	dilution avec chlorure de sodium à 0,9% ou glucose à 5%			une déplétion transitoire en lymphocytes B et une lymphocytopenie ont été rapportées chez des enfants nés de mères ayant reçu MabThera durant leur grossesse Passage dans le lait chez le singe
MABTHERA	ROCHE	solution à diluer pour perfusion ampoule 500mg	128										
HERCEPTIN	ROCHE	poudre pour solution à diluer pour perfusion ampoule de 150mg/15ml	2000	cancer du sein métastatique et précoce, cancer gastrique métastatique	agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux	Le trastuzumab se lie avec une grande affinité et spécificité au sous-domaine IV, une région juxta-membranaire du domaine extracellulaire de HER2. La liaison du trastuzumab à HER2 inhibe l'activation des voies de signalisation HER2 indépendamment d'un ligand. Cette liaison empêche le clivage protéolytique de son domaine extracellulaire, un mécanisme d'activation de HER2. En conséquence, des études in vitro et chez l'animal ont montré que le trastuzumab inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines qui surexpriment HER2. De plus, le trastuzumab est un puissant médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC). In vitro, il a été établi que l'ADCC du trastuzumab s'exerce préférentiellement sur les cellules cancéreuses surexprimant HER2, comparé aux cellules qui ne présentent pas cette surexpression.	trastuzumab	150mg	21mg/ml	reconstitution avec 7,2ml eau ppi + dilution seulement avec chlorure de sodium à 0,9%			aucun signe d'altération de la fertilité, ni de fœtotoxicité chez le singe altération de la fonction et croissance rénale fœtale chez femmes enceintes passage placentaire, mais pas d'info du développement fœtal. Pas d'info sur les fonctions de reproduction

HERCEPTIN	ROCHE	solution injectable 600mg/5ml	239	cancer du sein métastatique et précoce				600mg/5ml	dose recommandée de la formulation sous-cutanée de 600mg, quelque soit le poids corporel du patient					
AVASTIN	ROCHE	solution à diluer pour perfusion 400mg/16ml	1602	en association : cancer colorectal métastatique, cancer du sein métastatique, cancer bronchique non à petites cellules, cancer du rein, cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal, carcinome du col de l'utérus	agents anti-angiogéniques et immunomodulateurs, anticorps monoclonaux	Le bevacizumab se lie au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse, et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait régresser les vaisseaux tumoraux, normalise les vaisseaux tumoraux restants, et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la croissance tumorale.	bevacizumab	25mg/ml	1,4 à 16,5mg/ml	dilution avec chlorure de sodium à 0,9% dans un volume total de 100ml				chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction incluant des malformations. Susceptible d'inhiber l'angiogénèse fœtale, ce qui pourrait causer de graves anomalies congénitales lors d'une administration pendant la grossesse Embryotoxique chez la femme Pourrait avoir un effet indésirable sur la fertilité des femmes Passage des IgG maternelle, pas d'info sur le bevacizumab mais contre-indiqué
AVASTIN	ROCHE	solution à diluer pour perfusion 100mg/4ml	5											
KADCYLA	ROCHE	poudre pour solution à diluer pour perfusion 160mg	52	en monothérapie : cancer du sein	agents anti-angiogéniques, anticorps monoclonaux	Kadcyla, le trastuzumab emtansine, est un anticorps conjugué ciblant le récepteur HER2 qui contient le trastuzumab, un anticorps monoclonal humanisé de classe IgG1anti-HER2, lié de façon covalente au DM1, un inhibiteur de microtubules (dérivé de la maytansine). La conjugaison du DM1 au trastuzumab confère à l'agent cytotoxique une sélectivité pour les cellules tumorales surexprimant HER2, augmentant ainsi la libération intracellulaire de DM1 directement dans les cellules malignes. Suite à sa liaison à HER2, le TE est internalisé par le biais du récepteur, s'en suit une dégradation lysosomale, conduisant à la libération de catabolites cytotoxiques contenant du DM1. Le TE présente à la fois le mécanisme d'action du trastuzumab et du DM1 : • Le TE, comme le trastuzumab, se fixe au sous-domaine IV du domaine extracellulaire de HER2 (ECD), ainsi qu'aux récepteurs Fcγ et au complément C1q. De plus, le TE, comme le trastuzumab, inhibe l'excrétion du domaine extracellulaire de HER2, inhibe la transmission du signal par la voie phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K) et agit comme médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC) dans les cellules cancéreuses du sein humain qui surexpriment HER2. • Le DM1, le composant cytotoxique du TE, se fixe à la tubuline. En inhibant la polymérisation de la tubuline, le DM1 et le trastuzumab emtansine entraînent l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M, conduisant à terme à la mort cellulaire par apoptose. Les résultats des essais de cytotoxicité in vitro montrent que le DM1 est 20 à 200 fois plus puissant que les taxanes et les vinca-alcaloïdes. • L'agent de liaison MCC est conçu pour limiter la libération systémique et augmenter la libération ciblée du DM1, comme démontré par la détection de très faibles concentrations de DM1 libre dans le plasma	trastuzumab emtansine	160mg	8ml à 20mg/ml	dilution que dans chlorure de sodium à 0,9%			Peut avoir un effet délétère sur le fœtus ou entraîner sa mort lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Aucune étude toxicologique sur la reproduction et le développement allaitement contre-indiqué	
KADCYLA	ROCHE	poudre pour solution à diluer pour perfusion 100mg	93					100mg	5ml à 20mg/ml					
ZALTRAP	SANOVI	solution à diluer pour perfusion 200mg/8ml	20	cancer colorectal métastatique	agents anti-angiogéniques	Aflibercept agit comme un récepteur leurre soluble qui se lie au VEGF-A, avec une plus haute affinité que ses récepteurs natifs, ainsi qu'aux ligands apparentés PlGF et VEGF-B. En agissant comme piège à ligand, aflibercept empêche la liaison des ligands endogènes à leurs récepteurs apparentés et, de ce fait, bloque la signalisation médiée par le récepteur. Aflibercept bloque l'activation des récepteurs du VEGF et la prolifération des cellules endothéliales, inhibant ainsi la croissance des nouveaux vaisseaux qui alimentent les tumeurs en oxygène et nutriments	aflibercept	25mg/ml	0,6 à 8 mg/ml	dilution avec chlorure de sodium à 0,9% ou glucose à 5%			proteine	Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. L'inhibition de l'angiogénèse suite à l'administration de ZALTRAP peut entraîner des effets indésirables sur la grossesse. La fécondité masculine et féminine est susceptible d'être compromise pas d'info sur l'excrétion dans le lait
ZALTRAP	SANOVI	solution à diluer pour perfusion 100mg/4ml	8											
BLEOMYCINE	SANOVI	poudre pour solution injectable 15mg	60	cancer de la peau (carcinomes épidermoïdes), cancer des cellules sanguines (lymphomes non hodgkiniens, maladie de hodgkin), cancer des testicules	anti-angiogéniques et immunomodulateurs	Anti-angiogénique cytotostatique de la famille des antibiotiques. Il est produit par une souche de Streptomyces verticillus. Le mécanisme d'action de ce médicament n'est toujours pas clairement élucidé. Il agit essentiellement par cassure simple du double brin de l'ADN.	bléomycine	15mg	10 à 20mg/m2	dilution avec chlorure de sodium à 0,9%	CAS : 11056-06-7 H340 (M1B)-351 (C2)-361 (R2) Notification non CLP	2B	Cl rénale = 23 ml/min/m2 t1/2 = 4h Le produit est éliminé en grande partie par voie rénale, la clairance rénale étant d'environ 23 ml/min/m2. 50 à 70 % de la dose est éliminée par voie urinaire.	contre-indiqué
MUPHORAN	SERVIER LES LABO	poudre pour usage parentéral à diluer 200mg/4ml	1	mélanome malin disséminé, tumeurs cérébrales malignes primitives	agents anti-angiogéniques, agents alkylants, nitrosourées	La fotémustine est un agent anti-cancéreux cytotostatique de la famille des nitrosourées, à effet alkylant et carbamylant, à spectre d'activité anti-tumorale expérimentale large.	fotémustine	208mg	200mg/4ml	solvants : éthanol et eau ppi			t1/2 courte La molécule est pratiquement totalement métabolisée.	fertilité affectée chez males animaux contre indiqué
ADCETRIS	TAKEDA France	poudre pour solution à diluer pour perfusion 50mg	39	lymphome hodgkinien	agents anti-angiogéniques, anticorps monoclonaux	Le brentuximab vedotin est un conjugué anticorps-médicament (ADC, pour antibody drug conjugate) qui libère un agent anti-angiogénique ce qui se traduit par une mort apoptotique sélective des cellules tumorales exprimant l'antigène CD30	brentuximab vedotin	50mg	5mg/ml après reconstitution dilution : 0,4-1,2mg/ml	reconstitution avec 10,5ml d'eau ppi + dilution avec chlorure de sodium à 0,9% volume 150ml			L'ADC est éliminé par catabolisme.	Reprotoxique chez l'animal Altération de la fertilité masculine pas d'info sur l'excrétion (contre-indication)

METHOTREXATE	TEVA	solution injectable 1g/10ml	6	Choriocarcinomes placentaires, Adénocarcinomes mammaire et ovarien: traitement adjuvant ou après rechute, Carcinomes des voies aérodigestives supérieures, Carcinomes vésicaux, Carcinomes bronchiques à petites cellules, Leucémies aiguës lymphoblastiques: traitement d'entretien. A haute dose essentiellement : Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central), Lymphomes malins non hodgkiniens, Ostéosarcomes.	antinéoplasique analogue de l'acide folique	Le principal mode d'action du méthotrexate est d'être un inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolate-réductase. Cette enzyme permet de réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques. Cette étape est nécessaire à la synthèse de l'ADN. Le méthotrexate inhibant ainsi la synthèse de l'ADN entraîne l'inhibition de la prolifération cellulaire	méthotrexate	1000mg/10ml			CAS : 59-05-2 H301-315-319-340 (M1B)-360 FD (R1B) Notification non CLP	3	t1/2 = 2h L'élimination est principalement rénale. Quand il est donné en une prise par jour, entre 55 à 88 % sont éliminés dans les urines en 24 heures: 60 à 80 % sous forme inchangée et 1 à 10 % sous forme métabolisée en 7 - hydroxy méthotrexate. Le reste est éliminé par la bile et les fèces. Quand il est administré plusieurs fois par jour, les concentrations sériques sont plus longtemps conservées et ainsi l'élimination rénale est moins importante sur 24 heures.	effets tératogène et mutagène chez l'animal malformation chez l'embryon humain excrétion dans le lait (allaitement contre-indiqué)
METHOTREXATE	TEVA	solution injectable 50mg/2ml	52	,	,	,	,	,	,	,	"		,	,
METHOTREXATE	TEVA	solution injectable 100mg/10ml	14	,	,	,	,	,	,	,	"		,	,
ETOPOSIDE	TEVA	solution injectable pour perfusion 200mg/10ml	95	les carcinomes embryonnaires du testicule; les cancers bronchiques à petites cellules; les cancers bronchiques non à petites cellules; les chorio-carcinomes placentaires; les cancers du sein antérieurement traités; les lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens; les leucémies aiguës: dans le traitement d'induction de la rémission complète des formes en rechute, et dans certaines modalités de traitement d'entretien de la rémission complète.	alcaloïdes anticancéreux, immunomodulateurs	L'étoposide est un dérivé semi-synthétique de la podophylotoxine faiblement hydrosoluble. Il inhibe l'entrée en mitose (prophase) des cellules tumorales, vraisemblablement par action sur la topo-isomérase II chargée de ressouder les brins d'ADN après leur cassure. Aux fortes concentrations, une lyse des cellules en mitose est observée.	etoposide	20mg/ml	0,2 à 0,4mg/ml	avec chlorure de sodium à 0,9% ou glucose à 5%	CAS : 33419-42-0 H302-312-340 (M1B)-350 (C1A)-360D (R1B) Notification non CLP	1	t1/2 = 6,8h L'élimination urinaire est de l'ordre de 30 à 60 % dont 25 à 60 % sous forme de produit inchangé.	L'étoposide est embryotoxique et tératogène chez l'animal (souris - rat) Des résultats laissent présager des risques d'effets mutagènes chez l'être humain. Potentiellement cancérigène
FLUDARABINE	TEVA	solution à diluer pour injection ou perfusion 50mg/2ml	4	traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) à cellules B chez les patients ayant des réserves médullaires suffisantes	antinéoplasiques	La fludarabine se présente sous forme de phosphate de fludarabine, un nucléotide hydrosoluble fluoré analogue de l'agent antiviral vidarabine, 9-β-D-arabino-furanosyladénine (ara-A) qui est relativement résistant à la désamination par l'adénosine désaminase. Le phosphate de fludarabine est rapidement déphosphorylé en 2-F-ara-A qui est incorporé dans la cellule, puis subit une phosphorylation intracellulaire par la déoxycytidine kinase en triphosphate actif, le 2-F-ara-ATP. Il a été montré que ce métabolite agit en inhibant la ribonucléotide réductase, l'ADN polymérase α/δ et ε, l'ADN primase et l'ADN ligase, inhibant ainsi la synthèse de l'ADN. De plus, en raison d'une inhibition partielle de l'ARN polymérase II, il se produit une importante inhibition de la synthèse des protéines.	phosphate de fludarabine	25mg/ml	25mg/m2	avec chlorure de sodium à 0,9% ou glucose à 5%	CAS : 21679-14-1 H302-341 (M2) Notification non CLP		Cl plasmatique = 80ml/min/m2 t1/2 = 5min, 1-2h, 20h (triphase) L'élimination de la 2F-ara-A se fait principalement par voie rénale. 40 à 60% de la dose administrée a été excrétée dans les urines, sous cette forme.	potentiel embryolétal et tératogène potentiel aux doses thérapeutiques chez rat et lapin la fludarabine a affecté de manière négative le système reproductif chez le mâle chez l'animal excrétion dans le lait (allaitement contr-indiqué)

Bilan des

- recommandations en cours pour le personnel en contact avec des
- médicaments cytotoxiques dans les
- services de soins des établissements de santé français

Benoît ATGE, Nathalie VIDEAU, Isabelle PARTARRIEU, Olga NDAMBA, Catherine VERDUN-ESQUER
Service de Médecine du Travail et Pathologies Professionnelles, CHU de Bordeaux



Introduction

Contexte : plaquette INRS (Nov 2012)

- 1er guide de protection française face aux cytotoxiques
- Recommandations pour le port d'EPI
- Prescriptions peu précises : ne ciblent pas des tâches concrètes

Objectifs

- Répertorier les différentes tâches exposantes en service de soins (SS)
- Faire un état des lieux des recommandations des médecins du travail dans les centres hospitaliers français

Méthode

Identification des tâches exposantes

- Données de la littérature : articles indexés ou non
- Campagnes d'observation : au CHU de Bordeaux, sur toute la chaîne du médicament
- Limitation aux services de soins car trop de tâches en incluant la préparation

Recueil des recommandations locales

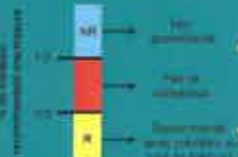
- Questionnaire : tâches mises en relation avec le port d'EPI (type et durée de port) et quelques procédures spécifiques (transport et élimination des médicaments et gestion des personnels encadrés)
- Population ciblée : médecins du travail assurant le suivi de personnels de soin
- Modes de diffusion : réseau local MTPH Aquitaine ; réseau national MTPH - CRIHAN
- Période d'acquisition des données : août à octobre 2015

Tableau :

Résultats de l'enquête auprès des médecins du travail : recommandation des mesures de protection en fonction des activités

Activité en Service de Soins (SS)		Nombre de répondants	Gants	Masque	Surblouse	Charlotte	Sur-chaussures	Protection Faciale	Circuits Spécifiques	Lavage des mains	Exclusion des femmes enceintes
1	Transport URC - SS	12	NR	NR	NR	NR	NR	NR			NR
2	Réception	12		NR	NR	NR	NR	NR		Savon	
3	Déballage	11	Nitrile (100%)	NR		NR	NR	NR		Savon	
4	Reconstitution	6	Nitrile (80%)	FFP2 (66,67%)	Manches longues (100%)			Vieira (66,67%)	R	Combiné	R
5	Administration solide	10	Nitrile (70%)	NR	NR	NR	NR	NR		Savon	
6	Administration injectable	12	Nitrile (83,3%)	Chirurgical (77,78%)	Manches longues (100%)	NR	NR		R	Savon	R
7	Administration topique	4	Nitrile (75%)		Manches longues (100%)	NR	NR	NR	R	Savon ou Combiné	R
8	Administration aérocol	3	Nitrile (100%)	FFP2 (66,67%)	Manches longues (100%)	R	NR	NR	R	Solution Hydro-Alcoolique (SHA)	R
9	Soins généraux	12	Nitrile (87%)	NR	NR	NR	NR	NR		Savon ou SHA	
10	Gestion des Urines	12	Nitrile (75%)		Manches longues (80%)	NR	NR			Savon	
11	Gestion de la literie souillée	12	Nitrile (75%)	NR	Manches longues (80%)	NR	NR		R	Savon	
12	Élimination des déchets	12	Nitrile (80%)	NR		NR	NR	NR		Savon	
13	Entretien de la chambre	12	Nitrile (88,89%)	NR		NR	NR	NR		Savon	
14	Entretien des locaux	11	Nitrile (85,95%)	NR		NR	NR	NR		Savon	NR
15	Déversement accidentel	11	Nitrile (91,8%)	FFP2 (45,45%)	Manches longues (100%)	NR		Lunettes (77,27%)	R	Savon	R

Légende



Résultats

Recueil de données

- 15 activités identifiées
- 12 questionnaires exploitables

Perspectives

- Développement bienvenu de la biométrie pour mieux repérer les situations nécessitant de renforcer la prévention

Analyse des résultats

- Relative homogénéité des résultats
- Départis dans la gestion des agents encadrés et les mesures organisationnelles de gestion du risque (circuits spécifiques)

Auteur correspondant :
Benoît ATGE

Adresse e-mail :
benoit.atge@chu-bordeaux.fr



Annexe 4 : Equipement de Protection Individuel (EPI)

Les équipements de protection doivent être portés tout au long du circuit du médicament, selon les tâches, tel que proposé dans le tableau suivant :

Etape du circuit du médicament	Gants	Blouse	Masque	Protection faciale	Charlotte	Couvre-chaussures
Déballage et nettoyage	2 paires	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> si pas de système d'extraction	<input checked="" type="checkbox"/>		
Stockage	1 paire	<input checked="" type="checkbox"/>				
Préparations stériles	2 paires	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> Si PSC ou PSM		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Administration	1 paire	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/> Si risque d'éclaboussures		
Soins au patient	1 paire	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/> Si risque d'éclaboussures		
Manipulation de la literie contaminée	1 paire	<input checked="" type="checkbox"/>				
Collecte et transport des déchets	1 paire	<input checked="" type="checkbox"/>				
Déversement ou bris	2 paires	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/> Si au sol
Entretien de la salle de préparation stérile et sas	1 paire	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Entretien de l'enceinte de préparation stérile	2 paires	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Entretien des autres pièces de l'unité de soins d'oncologie	1 paire	<input checked="" type="checkbox"/>				

Gants :

Les gants représentent la première ligne de protection lors de la manipulation d'agents cytostatiques, les matériaux utilisés devraient être testés par rapport à leur perméabilité face aux molécules utilisées. A l'heure actuelle, deux méthodes principales existent pour évaluer le risque d'exposition : le test de mutagénicité et la quantification de cytotoxiques basée sur des standards de perméabilité tels que EN 374-3 (norme européenne non spécifique), ASTM F739-99a (norme américaine non spécifique), D6978-05 (norme américaine spécifique aux cytostatiques).

En complément des recommandations de diverses organismes comme le CCLIN sud-ouest, la CRAMIF, le NIOSH, le SUVA, ..., une étude a montré la perméabilité de plusieurs types de gants pour 13 cytostatiques et a permis de dégager les règles de bonnes conduites suivantes [P.E. Wallemacq, A. Capron et al : *Permeability of 13 different gloves to 13 cytotoxic agents under controlled dynamic conditions – 2006*] :

- Ne pas utiliser de gants vinyle (perméable à plusieurs molécules, au-delà de la norme EN 374-3)
- Le latex reste perméable à la *carmustine*, *thiotépa*, *méchlortérétamine*, concernant la *doxorubicine*, la perméabilité est après 4 heures et pour la *cyclophosphamide* entre 9 et 45 minutes.
- Privilégier le latex (épaisseur minimale de 0.2mm), le nitrile et le néoprène

- Pour la manipulation de cytostatiques ayant un haut degré de pénétration, tels que *carmustine*, *cyclophosphamide* ou *thio-thépa*, il est recommandé de porter 2 paires de gants superposées.
- Changer de gants au moins toutes les 30 minutes (au-delà la perméabilité ne garantit pas la protection)
- Changer de gants dès qu'on suspecte un point de rupture
- Porter attention particulière lors de la manipulation de molécules lipophiles à faible poids moléculaire
- Le prétraitement à l'alcool ne semble pas augmenter la perméabilité du matériau

Blouse :

Les blouses utilisées pour la manipulation des médicaments cytotoxiques devraient être jetables, sans particules, peu perméables, à manches longues avec poignées ajustées et attaches au dos. Les blouses de polypropylène recouvertes de polyéthylène ou de vinyle sont recommandées. Le personnel devrait changer de blouse à chaque ½ quart de travail (3.5 heures) ou si contamination. Le fournisseur devrait pouvoir attester que la blouse protège contre les médicaments.

Charlotte :

Le travailleur doit porter une charlotte jetable, lorsque requis en fonction des règles de prévention de la contamination microbienne. Le changer à chaque ½ quart de travail.

Protection faciale :

Elle doit être portée lorsqu'il y a risque d'éclaboussures. L'écran facial complet est à privilégier face aux lunettes, car il procure une protection de l'ensemble du visage.

Appareil de protection respiratoire :

Il doit être utilisé lorsque requis. Le choix du type de respirateur est dicté par l'état des connaissances sur les risques et la nature du contaminant. Dans le cas des médicaments cytostatiques, il n'y a pas de VLE, la relation dose-effet n'est pas connue et dans certaines circonstances, il y a lieu de se préoccuper des vapeurs potentielles générées par ces médicaments. Le principe de précaution est donc de mise.

Pour la majorité des tâches, une protection contre les poussières s'avère suffisante (FFP). S'il y a présence de vapeurs, un masque combiné à cartouches chimiques pour les vapeurs organiques et filtre à poussières pourrait être nécessaire (par exemple lors d'un déversement). Le masque chirurgical n'est pas une protection respiratoire contre les médicaments dangereux. Il s'utilise en présence d'infection des voies respiratoires pour limiter les risques de contaminations microbienne du produit.

Couvre-chaussures :

Le port de sur-chaussures est relié aux pratiques aseptiques, il évite la contamination des souliers et en conséquence la dispersion de la contamination.

Annexe 5 : Définition de la stratégie d'une SBEP :

La stratégie de la mise en œuvre de la SBEP est de la responsabilité du médecin du travail. Elle doit être décrite dans un plan de prélèvement qui servira de procédure. Les étapes en sont les suivantes :

1. L'étape préalable est une évaluation du danger, légalement du ressort de l'employeur, basée sur les éléments du Document Unique, mais qui peut être complétée par une évaluation plus détaillée.
2. La seconde étape est un repérage des conditions d'exposition : étude de poste, constitution de groupes d'exposition homogène, ...
3. Le MdT décide ensuite de la pertinence de la SBEP et en définit les objectifs :
 - Assurer par des mesurages périodiques la traçabilité de l'exposition d'un travailleur,
 - Evaluer l'exposition liée à de nouvelles modalités de travail
 - Vérifier l'efficacité des mesures de prévention et/ou de correction mise en place
 - Identifier les postes ou les tâches nécessitant des actions prioritaires en termes de prévention
 - Evaluer la nécessité de mettre en place une surveillance sur les effets
 - Décider d'une soustraction temporaire ou définitive de certains travailleurs identifiés comme surexposés ou qui auraient une susceptibilité particulière aux effets de l'agent chimique (état pathologique, grossesse, ...)
 - Documenter le dossier médical pour déclarer une maladie professionnelle.
4. L'étape suivante est l'élaboration du plan de prélèvement, par le MdT, au besoin avec le laboratoire d'analyse choisi, avec préalablement la décision d'une convention prise avec celui-ci :
 - Matrice et choix des marqueurs
 - Choix du moment de prélèvement en tenant compte de la cinétique d'élimination du biomarqueurs
 - Périodicité des prélèvements
 - Rôle des différents acteurs de la SBEP
5. L'étape de la réalisation des prélèvements et de l'acheminement au laboratoire
6. L'étape de validation et d'interprétation initiale des résultats relève du biologiste ou du médecin du laboratoire, l'interprétation contextuelle finale en termes de risques sanitaires est de la responsabilité du MdT prescripteur qui connaît les caractéristiques de l'entreprise et des travailleurs. Il prendra en considération les informations figurant sur la Fiche de renseignements médicaux et professionnels (FRMP) et sur le compte rendu des résultats validés par le biologiste ou médecin du laboratoire, afin que son interprétation soit optimale.
7. L'étape de la restitution des résultats de la SBEP aux travailleurs concernés par le MdT, ils relèvent du secret médical.
8. L'étape de la restitution collective des résultats auprès de l'employeur sous la forme d'une synthèse écrite restituant et commentant les résultats globaux et anonymes et leur interprétation au collectif de travail (CHSCT, travailleurs concernés, préventeurs, ...). Cette présentation sera idéalement suivie de propositions de mesures correctives par les responsables de l'entreprise.
9. La dernière étape concerne la traçabilité des expositions

Annexe 6 : Modèle de Fiche de Renseignements Médicaux et Professionnels (FRMP)

VOLET A REMPLIR PAR LE MEDECIN OU L'INFIRMIER(ERE)

Type d'analyse à effectuer

IBE à analyser :
 Milieu biologique collecté :
 Agent chimique concerné :

Entreprise du lieu d'exposition

Nom de l'entreprise :
 Nom du responsable :
 Adresse :
 Secteur d'activité :
 Code NAF :

Prescripteur de la surveillance biologique

Nom du Médecin du Travail (ou numéro d'identifiant unique) :
 Nom du Service de Santé au Travail :
 Adresse :
 Téléphone :/...../...../.....
 e-mail :@.....
 Date de la prescription :/...../.....

Identification du Préleveur de l'échantillon

Nom du préleveur :
 Qualité du préleveur :
 Téléphone :/...../...../.....
 e-mail :@.....

Recueil et transport de l'échantillon

Date du prélèvement :/...../..... Heure du prélèvement : H.....
 Date d'envoi au laboratoire :/...../.....
 Moment de prélèvement dans la journée : Début Fin de poste
 Moment de prélèvement dans la semaine : Début Fin de semaine
 Nature du prélèvement (matrice biologique et matériels utilisés) :
 Mode de stockage : Température ambiante 4°C -18°C
 Mode de transport :

Renseignements individuels

Nom :
 Prénom :
 Sexe : Féminin Masculin Date de naissance :/...../.....
 Nom et adresse de l'employeur actuel :
 Tabagisme : Fumeur Non-Fumeur Ex-Fumeur
 Nombre de cigarettes fumées dans les 24 heures avant le prélèvement :
 Alimentation au poste de travail : OUI NON
 Exposition extra-professionnelle (alimentation, médicaments, dispositifs médicaux, loisirs,...) :
 Nature du poste de travail :
 Nombre d'années d'ancienneté au poste de travail :
 Procédé de travail :

VOLET A REMPLIR PAR L'EQUIPE PLURIDISCIPLINAIRE**Activité professionnelle le jour du prélèvement**

Description et durée des tâches effectuées :

Produit(s) utilisé(s) (nature chimique ou à défaut nom commercial précis, quantité, durée de manipulation) :

Horaire de travail : Début de posteH..... Fin de posteH.....
Horaire de la tâche exposante : Début de tâcheH..... Fin de tâcheH.....
Type d'exposition : Habituelle Non habituelle Accidentelle

Moyens de protection collective utilisés le jour du prélèvement

Protection collective : OUI NON
Type de protection : Aspiration, extraction, ventilation générale
 Cabine, machine capotée, rideau d'eau ou d'air
 Aspiration à la source Sorbonne, hotte, boîte à gants
Vérification récente de son efficacité : OUI NON

Moyens de protection individuelle utilisés le jour du prélèvement

Masque respiratoire : OUI NON
Etat : Neuf Usagé
Type du masque : Ventilation libre Ventilation assistée Isolant (adduction d'air)
Type du filtre anti-poussière : P1 ou FFP1 P2 ou FFP2 P3 ou FFP3
Type de la cartouche : A (marron) B (gris) E (jaune) K (vert)
 1 2 3

Gants : OUI NON
Etat : Neuf Usagé
Type ou référence des gants : Latex Nitrile Vinyle Néoprène
 Manutention

Vêtement de travail : OUI NON
Changé ce jour : OUI NON
Type :

Activité professionnelle antérieure au jour de prélèvement

Exposition la veille du prélèvement (ou la semaine avant le prélèvement) : OUI NON
Type d'exposition : Habituelle Non habituelle Accidentelle
Descriptifs des tâches exposantes :

Moyens de protection (identiques ou différents du jour de prélèvement) :