



35^{ème} CONGRÈS
DE MÉDECINE
ET SANTÉ
AU TRAVAIL

5 AU 8 JUIN 2018

PALAIS DES CONGRÈS CHANOT

MARSEILLE

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

Dr M Canal-Raffin¹, Dr N Lepage², Dr A Villa³

¹ Laboratoire de Pharmacologie Clinique et de Toxicologie, CHU Bordeaux

² Pôle de Santé publique, Service de pathologies professionnelles et environnement, CHRU de Lille

³ Consultation de pathologie professionnelle, Hôpital Fernand Widal, 75010 Paris

université
de BORDEAUX

Inserm

Centre Inserm U1219
Bordeaux Population Health Center



U1219
Equipe Epicène



CHU
Hôpitaux de
Bordeaux



Groupe Hospitalier Universitaire
SAINT-LOUIS
LARIBOISIÈRE
FERNAND-WIDAL

• Médicaments anticancéreux (MAC)

- Danger bien connu

- classés cancérogènes par le CIRC

- groupe 1 (n=13), 2A (n=11), 2B(n=7)

- classés préoccupants pour la grossesse et la fertilité

Par la Food Drug Administration (FDA)

- Classés dangereux à la manipulation «Hazardous drugs in health care settings»

- liste du NIOSH (alerte en 2004, révision 2014 et 2016)

- Données épidémiologiques (professionnels exposés)

- **Cancers** (leucémies, cutané, sein, rectum)

- Reprotoxicité : **avortements spontanés, malformations,**

problème de fertilité



• Exposition professionnelle aux MAC

- en constante augmentation

- ↑ incidence des cas de cancers  ↑ manipulation des MAC

- **2,4% des salariés exposés** en France

• ≈ 37 000 personnes (*enquête SUMER 2010*)

- Sources d'exposition

- Tout au long du circuit du MAC mais uniquement... !!! excréta de patients traités
- Expositions accidentelles mais aussi lors d'une l'activité normale



Tout professionnel intervenant autour du médicament et/ou de patients ou animaux traités

- Voies d'exposition

- Voie cutanéomuqueuse (contact direct ou indirect)
- Voie digestive (défaut d'hygiène, fumeur, onychophagie)
- Voie respiratoire (aérosol, MAC volatile)

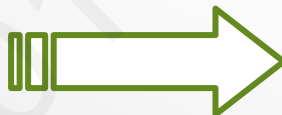
- **Evaluation du Risque chimique vis-à-vis des MAC**



Outils à disposition

- **SBEP**
- **Métrologie de surface**
- **Métrologie atmosphérique**

- **La SBEP**



outil de choix pour évaluer l'exposition professionnelle aux MAC

- **La SBEP aux MAC ?**

= **détection et quantification d'indicateurs biologiques de l'exposition (IBE) spécifiques aux MAC** dans les urines (milieu biologique de choix) des professionnels exposés

- **- Avantages de la SBEP**

• Prise en compte de

- toutes les voies d'exposition
- des facteurs de variabilité individuelle
 - Port et efficacité des EPI
 - Hygiène, activité main-bouche...

• Données de contaminations professionnelles aux MAC

- Internationales (revue de Poupeau et al, 2016)

- 24 études (2010-2015)
- 52 établissements
- 301 Infirmières (IDE)

Taux de contamination aux
MAC chez les IDE **25 %**

- Françaises

- Étude de l'INRS (2012, non publiées, n=12 établissements)

- 12 établissements (2010)
- 242 travailleurs, 106 IDE

- Données en Aquitaine (Canal Raffin et al. J Chrom B, 2016)

- 7 établissements (2011-2015)
- 116 travailleurs, 44 IDE

% agents contaminés	Total	Préparateurs en pharmacie	Pharmaciens	Infirmiers	Aide-soignants	ASH	Médecins
Etude INRS	53,7% (130/242)	50 (24/48)	40 (8/20)	55 (58/106)	62 (30/48)	62 (10/16)	-
Données en Aquitaine	9,5 % (11/116)	4,2 (2/48)	0 (0/6)	15,9 (7/44)	0 (0/7)	14,3 (1/7)	0 (0/4)

Objectif

Emettre des propositions pour la mise en œuvre **en pratique**

- d'une SBEP aux MAC
- par le médecin du travail
- pour le suivi des travailleurs exposés

- **La stratégie proposée**
 - se réfère aux « *recommandations françaises de bonne pratique pour la SBEP* » (SFMT, STC, SFTA, 2016)
 - adaptées à l'exposition professionnelle aux MAC
- **Revue de la littérature** sur les Indicateurs Biologiques de l'Exposition (IBE) aux MAC
- **Elaboration d'un questionnaire** pour recueil d'information sur
 - Les IBE disponibles en France
 - Les méthodes analytiques employées et les limites de quantification
 - Les contenants, volume urinaire minimum,
 - Les conditions de stockage et de transport
 - Le cout des dosages

-----> diffusion aux laboratoires de Pharmacologie et de Toxicologie Français et pays frontaliers *via* des listes de diffusion

La SBEP aux MAC « en Pratique »

1. Etapes préparatoires : avant l'intervention de SBEP

- La contamination des professionnels aux MAC = **sujet sensible**
- La SBEP nécessite
 - **Constitution d'un groupe de travail** multidisciplinaire animé / médecin du travail
 - **Réunions d'information**
 - Directeurs, CHSCT, cadres de santé, chefs de service, services de soins
 - Nécessité de constituer un **groupe d'exposition homogène** (GEH)
 - 2 études essentielles à mener en amont au sein de l'établissement de santé
- Etude de la consommation des MAC
 - (nature, fréquence)
 - Choix des IBE représentatif de l'activité
- Etude du circuit des MAC,
 - « déchets » à MAC et excréta
 - Identification des services et des professionnels à évaluer en priorité

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

2018 © Congrès National de Médecine et Santé au Travail, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est formellement interdite.

2. Elaboration d'un plan de prélèvements

2.1. Matrice biologique de choix : les urines

2. Elaboration d'un plan de prélèvements

2.2. Choix des indicateurs biologiques de l'exposition (IBE)

Cyclophosphamide

Dacarbazine

Daunorubicine

Doxorubicine

Epirubicine

Métabolite du 5-fluorouracile (FBAL)

Gemcitabine

Ifosfamide

Irinotecan

Méthotrexate

Sels de platine (carboplatine, cisplatine, oxaliplatine)

**11 IBE urinaires
spécifiques disponibles
en France**

2. Elaboration d'un plan de prélèvements

2.3. Choix des laboratoires

- 9 laboratoires disponibles

Nom de la structure et du laboratoire	Contacts
CHU de Bordeaux Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie	Dr M Canal-Raffin mireille.canal-raffin@u-bordeaux.fr Tél : 05 56 79 59 91 ou 05 57 57 15 60
CH Lariboisière Laboratoire de Toxicologie Biologique	Dr J Poupon joel.poupon@lrb.aphp.fr Tél : 01 49 95 66 00
CHRU de Lille Unité Fonctionnelle de Toxicologie – Centre de Biologie Pathologie	Pr D Allorge delphine.allorge@chru-lille.fr Tél : 03 20 44 49 60
CHU de Limoges Service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance	Dr S El Balkhi / Pr F Saint-Marcoux Souleiman.ElBalkhi@chu-limoges.fr Tél : 05 55 05 61 40
CH Lyon Sud Laboratoire de Pharmaco-Toxicologie	Pr J Guitton jerome.guitton@chu-lyon.fr Tél : 04 78 86 16 01
Institut de Cancérologie de l'Ouest Département de Biopathologie	Dr C Bobin-Dubigeon christine.bobin-dubigeon@univ-nantes.fr Tél : 02 40 67 99 60
ToxiLabo	A Seche / J Rousseau Direction@toxilabo.fr Tél : 02 51 77 70 82
CHU de Liège Service de Toxicologie Clinique, Médiolégale, de l'Environnement et en Entreprise	N Dubois c.charlier@chu.ac.be Tél : 00 32 4 666 76 83
Cliniques Universitaires St Luc Unité de Toxicologie Industrielle et Environnementale	Pr V Haufroid vincent.haufroid@uclouvain.be Tél : 00 32 2 764 67 28 ou 67 25

Critères de choix

- Sensibilité

Limite de quantification les plus basses possibles

- Spécificité

LC-MS/MS

- Accréditation

(pas contrôle qualité externe actuellement)

- Coût

2. Elaboration d'un plan de prélèvements

2.4. Choix du moment des prélèvements

- Caractère discontinue des expositions (début, milieu et / ou fin de poste)
- Voie d'exposition principale cutanée ---> pic d'absorption retardé
--> élimination urinaire à distance / fin de poste
- Proposition de 2 prélèvements
 - un en début de poste - début de cycle
 - un 6 à 10h après la fin de poste (ou au réveil)
- Urines des 24h *non conseillé* (effet de dilution)
- Pour les molécules à demi-vie comprise entre 20-50h
 - recueil des prélèvements **après plusieurs jours d'exposition**
 - ex - cyclophosphamide
 - épirubicine, doxorubicine
 - métabolite du 5-FU

3. Documents accompagnant le prélèvement

- **une prescription médicale obligatoire**
- **et la Fiche de Renseignements Médico-Professionnels (FRMP)**
- **Indispensable** pour l'interprétation des résultats de la SBEP
 - car permet de recueillir
 - Dates et heures de prélèvements
 - Date et heure d'exposition
 - MAC manipulés (nature, quantité)
 - Tâches effectuées (préparation, administration, soins à un patient traité...)
 - Conditions d'exposition
 - équipements de protection collective
 - équipements de protection individuelle

3. Documents accompagnant les prélèvements

Modèle de Fiche de Renseignements Médico-Professionnels (FRMP) adaptée/ MAC

VOLET A REMPLIR PAR LE MEDECIN OU L'INFIRMIER/IDE SANTE AU TRAVAIL	
Type d'analyse à effectuer	
IBE(s) à analyser : _____	
Milieu biologique collecté : _____	
MAC(s) concerné(s) : _____	
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 : _____	
Identification du Préleveur de l'échantillon	
Nom du préleveur : _____	
Qualité du préleveur : _____	
Téléphone : _____	
Recueil et transport de l'échantillon	
Date du prélèvement : ____/____/____ Heure du prélèvement : ____H	
Date d'envoi au laboratoire : ____/____/____	
Moment de prélèvement dans la journée : <input type="checkbox"/> Début <input type="checkbox"/> Fin de poste + 6 à 10 H	
Moment de prélèvement dans la semaine **: <input type="checkbox"/> J1 <input type="checkbox"/> J2 <input type="checkbox"/> J3 <input type="checkbox"/> J4 <input type="checkbox"/> J5	
Nature du prélèvement (matrice biologique et matériels utilisés) : _____	
Température de stockage : <input type="checkbox"/> ambiante <input type="checkbox"/> 4°C <input type="checkbox"/> -18°C <input type="checkbox"/> -80°C <input type="checkbox"/> Température de _____	
Renseignements individuels	
Nom : _____	
Prénom : _____	
Sexe : <input type="checkbox"/> Féminin <input type="checkbox"/> Masculin	
Date de naissance : ____/____/____	
Nom et adresse de l'employeur actuel : _____	
Tabagisme : <input type="checkbox"/> Fumeur <input type="checkbox"/> Non-Fumeur <input type="checkbox"/> Ex-Fumeur	
Nombre de cigarettes fumées dans les 24 heures avant le prélèvement : _____	
Alimentation au poste de travail : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Onychophagie : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	
Exposition extra-professionnelle :	
<input type="checkbox"/> Traitement personnel par MAC au cours des 6 derniers mois <input type="checkbox"/> Traitement par MAC d'un proche au domicile au cours des 6 derniers mois <input type="checkbox"/> Traitement d'un animal de compagnie par MAC au cours des 6 derniers mois	
si dosage de platine urinaire : <input type="checkbox"/> port d'une prothèse dentaire <input type="checkbox"/> port d'une prothèse mammaire	
Nature du poste de travail : _____	

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

4. Rendu des résultats par le médecin du travail

- **restitution individuelle**

- en face à face lors d'une consultation médicale pour les cas contaminés
- ou par courrier (cas non contaminés)

- **restitution collective**

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

Interprétation des résultats

- **un sujet est considéré** comme contaminé
 - si l'IBE au MAC est présent dans ses urines à une concentration \geq LQ de la méthode analytique.
- **limite de la SBEP : pas de valeur biologique d'interprétation (VBI)**
 - pas d'interprétation / risque pour la santé des personnels contaminés
 - résultats comparés aux limites de quantification (LQ) des méthodes analytiques
- **!! importance** de choisir les méthodes avec LQ les plus basses possibles
 - **pour réduire le nombre de cas faussement négatifs**

Interprétation des résultats

- Résultats : en **ng/g de créatinine urinaire** *pour tenir compte de la diurèse*
- Un cas de contamination doit constituer un signal d'alerte
 - Soit **défaillance des équipements de protection collective et/ou individuelle**
 - importance des données recueillies dans la FRMP
 - Soit **un environnement du travail contaminé (surfaces +++)**
 - réaliser des pvt's surfaciques pour étudier les zones contaminées
 - et/ou évaluer l'efficacité des décontaminations des surfaces

- **Intérêts de la SBEP aux MAC**

- **Traçabilité individuelle** (archivé dans le dossier médical)
- **Interprétation collective** (GEH)
- **Évaluation de l'efficacité des mesures** de protection collective et individuelle
- **Identifier les postes à risques**
- **Documenter les cas d'accidents exposant aux MAC**
 - Piqûres, déversement fuite de poches de chimiothérapie
 - Projection cutanée, oculaire de MAC ou excréta de patients traités

- Ce travail constitue **une aide pour les médecins du travail**
 - s'engageant dans une démarche de prévention des risques professionnels liés aux MAC.
- **Outils analytiques** actuels performants et disponibles en France
 - 11 IBE, 9 laboratoires



La SBEP aux MAC doit pouvoir se développer en France

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

Et pour en savoir plus...

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



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

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



Occupational exposure to antineoplastic drugs: Information for biological monitoring

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

mireille.canal-raffin@u-bordeaux.fr

Merci pour votre attention !