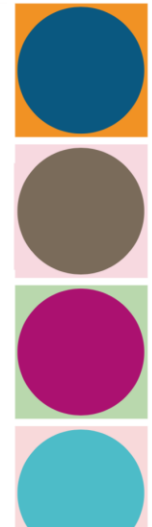
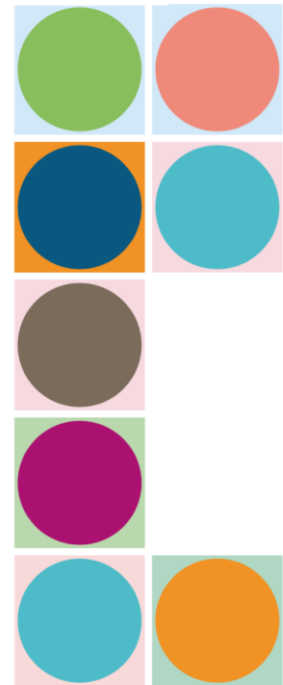


La prévention en milieu de travail lors de l'exposition à des médicaments classés dangereux

Dr Catherine Verdun-Esquer,
Dr Mireille Canal Raffin, Pr Antoine Villa
CHU de Bordeaux - AP-HM Marseille

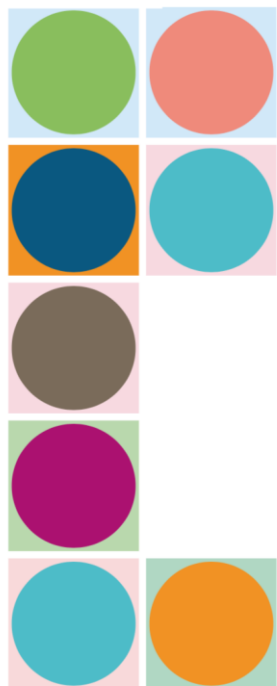


Les médicaments dangereux

- Médicaments = substances chimiques
 - Echappent à classification CLP
- NIOSH 2004 révision 2020
 - « Hazardous drugs in health care settings »
 - Anticancéreux
 - Et les autres : hormones, antiépileptiques...
- Nécessité de faire une évaluation du risque (danger/exposition) pour prévention adaptée
 - Quel danger : risque CMR ?
 - Évaluation de l'exposition des personnels
 - Quels moyens de prévention ?



NIOSH List of Hazardous Drugs
in Healthcare Settings, 2020



1- Evaluation du risque

Quel est le danger ? Exemple des anticancéreux



- *Médicaments anticancéreux (MAC) : cytotoxiques et cytostatiques*
- Effets connus chez les patients traités
 - Cancérogène et reprotoxique
- Chez les professionnels ?
 - Effets génotoxiques
 - Nombreuses études : test des comètes, micronoyaux, aberrations chromosomiques...
 - Effets cancérogènes
 - Peu d'études, évolution des moyens de prévention
 - Effets reprotoxiques
 - Vigilance

Dangerosité des médicaments anticancéreux (MAC)

Effets reprotoxiques chez les professionnels exposés :

- 24 études dont 3 méta-analyses

Excès de risque :

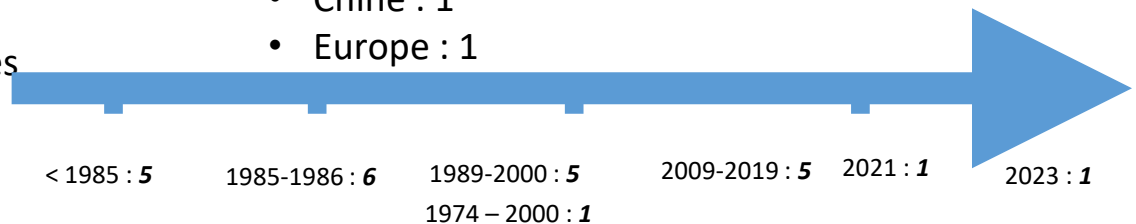
- **Troubles de la fertilité** : 3/4
 - Etude négative (2019)
- **Malformations** : 6/8
 - Dont une méta-analyse positive
- **Avortements** : 9/17
 - Dont 2/3 méta-analyses positives
- **GEU** : 1/2
- **Troubles menstruels** : 1/1
- **Petit poids à la naissance** : 0/2

Pays

- Etats unis : 7
- France : 4
- Canada : 2
- Finlande : 2
- Pays-bas : 2
- Danemark : 1
- Chine : 1
- Europe : 1

Professionnels étudiés

- Infirmières : 20 études
- Personnels de pharmacie : 2
- Médecin : 1



75% des études sont anciennes < 2000

Quelle exposition ?

Sources d'exposition

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

* **Le médicament lui-même**

Fabrication (industrie), **cartonnages et flacons issus de l'industrie**, poches de chimiothérapie, déchets d'administration

* **Le patient traité et ses excréta**

Urines, Selles, Vomissures, Sueur

* **L'environnement de travail** à travers les **surfaces contaminées**

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

Voies d'exposition, par contact direct ou indirect

* **Cutanéo-muqueuse** (*zones découvertes : mains, avant/bras, front*)

* **Orale** (*manque d'hygiène, activité main-bouche : tabagisme, onychophagie, portage d'objet à la bouche...*)

* **Respiratoire** (*aérosol, MAC volatile, accident exposant de type projection*)

* **Oculaire** (*accident exposant de type projections*)

Outils d'évaluation des expositions

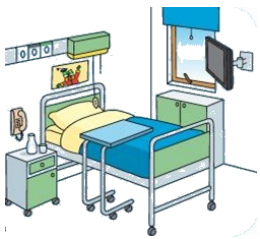
Les outils pour évaluer la contamination

Outils complémentaires



**Surveillance biologique de l'exposition
SBEP ou biométrie**

Surveillance de l'environnement de travail



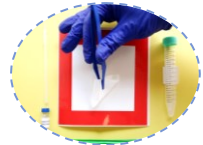
Contamination interne

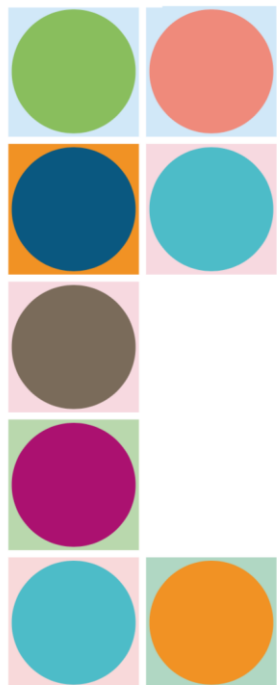
Contamination externe

urines

surfaces

Air ambiant





Quelle prévention ?

Réglementation qui bouge au niveau UE !

- DIRECTIVE (UE) 2022/431

- Le Parlement européen et le Conseil s'accordent sur le fait que :
 - Les médicaments dangereux relèvent du champ d'application de la directive 2004/37/CE*
 - S'ils contiennent une ou plusieurs substances répondant aux critères de classification comme :
 - Substances cancérigènes (catégories 1A ou 1B),
 - Mutagènes (catégories 1A ou 1B)
 - Toxiques pour la reproduction (catégories 1A ou 1B)
- **Toutes les exigences de la directive 2004/37/CE s'appliquent par voie de conséquence aux médicaments dangereux**



- Recommandations de prévention lors de l'exposition aux médicaments dangereux au travail (parues en 2023)
- Au plus tard 05/04/2025, élaboration d'une liste de médicaments dangereux qui répondent aux critères de classification des CMR 1A ou 1B

**DIRECTIVE 2004/37/CE concerne la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail*

Recommandations nombreuses

- Recommandations internationales

- Nombreux référentiels au niveau international dont
 - Europe, 2023 (médicaments dangereux)
 - ISOPP, 2022 (MAC)
 - Canada ASSTSAS, 2021 (médicaments dangereux)
 - USA, NIOSH 2020
- *Recommandations non homogènes (Mathias, 2017)*



- Recommandations françaises

- Rapport d'expertise ANSES, 2021 (MAC, cancer)
- Recommandations ANSM : Bonnes Pratiques de Préparation, 2022
- Brochures INRS (ED6138, A818, A819, A820), 2018 (MAC)
- Vétérinaires arrêté du 18 juin 2009 (MAC)



1- Mesures de protection collective

1.1. Identification du médicament anticancéreux, et des déchets contaminés

Permet l'information de tous les intervenants autour du circuit du médicament



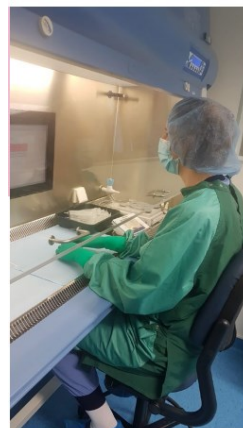
1- Mesures de protection collective

1.2. Pour la préparation & reconstitution des MAC dans des Unités Centralisées (URC)

- Les isolateurs
- Les hottes : attention au type de PSM, doit protéger préparation **et** préparateur : **PSMII** au minimum



Figure 10-2: HMP preparation in isolators (externally vented) at the Masaryk Memorial Cancer Institute, Czech Republic



- **Limiter la contamination extérieure** des poches / seringues après préparation : Suremballage mais attention !! devrait être mis en dehors de la hotte ou isolateur « tubing »



Attention aux phases d'entretien et maintenance

1- Mesures de protection collective

1.2. Pour la préparation & reconstitution des MAC dans des Unités Centralisées (URC)

- Les robots de préparation pharmaceutique

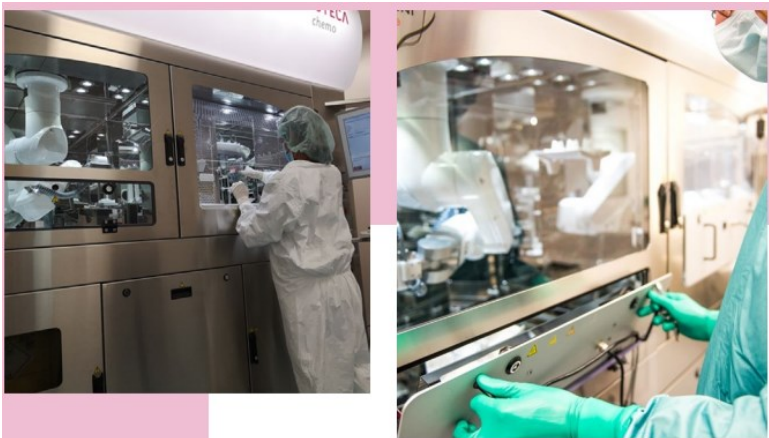


Figure 10-3: Preparation of infusion bags with HMPs in an automated robotic system at the Amsterdam UMC, The Netherlands. Operators are wearing PPE.

- Limiter la contamination extérieure des poches / seringues après préparation
Suremballage mais attention !! devrait être mis en dehors du robot

Attention aux phases d'entretien et maintenance

1- Mesures de protection collective

1.3. Pour l'administration des médicaments :

- systèmes de connections clos, sécurisés : CSTD (Closed-system transfer devices)

- Pour éviter l'aérosolisation et l'écoulement lors de préparation/administration des MAC (voie IV, IM, intra-vésicale...)
- Pour permettre une préparation sans aiguille (limite le risque de piqûre accidentelle)



Système luer-lock



ISOPP 2022 : A distinction must be made between a CSTD in the context of microbiological contamination versus chemical contamination and occupational exposure.

- modes d'administration IV : tubulures en Y / procédures de branchement

Pour limiter le risque de déversement du MAC (risque de contamination des mains de l'opérateur et des surfaces)

Montage de tubulures en Y avec rinçage avant/après avec un soluté neutre

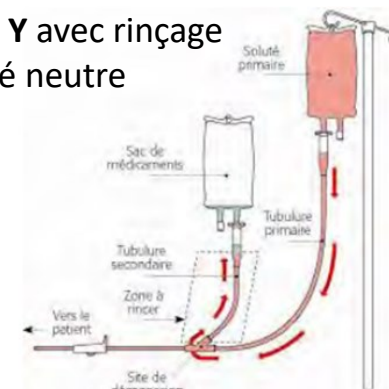


FIGURE 20
Rinçage de la tubulure par voie rétrograde

1- Mesures de protection collective

1.4. Décontamination des surfaces de travail



Un processus complexe & de nombreux facteurs impliqués

Différencier l'action de décontamination chimique du bionettoyage

Risque chimique

Risque biologique

2 modes de décontamination

Chimique

Physique

- dégradation chimique
- ou désactivation chimique

Par autre produit chimique (!! de moindre dangerosité)
la chaleur
ou la lumière ultraviolette

- mécanique
- ou de désorption

Attention à la toxicité potentielle des produits de dégradation générés

Implique également un processus de décontamination « mécanique » du fait de l'essuyage

Par essuyage avec une lingette et une solution de décontamination « détergent »

A ce jour, aucun produit seul n'est capable de décontaminer tous les MAC (recommandations ISOPP)

1- Mesures de protection collective

1.5. Mesures organisationnelles

L'ensemble de ces mesures de prévention collectives doit s'inscrire dans une gestion globale du risque, pluridisciplinaire :

- Questionnement de **l'organisation du travail**
- Collaboration entre les divers secteurs concernés et les divers métiers

- Exemples :
 - Discussion de la possibilité de l'étiquetage des poches, du montage de la tubulure en Y et purge à l'URCC
 - Possibilité d'augmenter le nombre de passage du personnel d'entretien

2. Mesures de protection individuelle



Table A4-1: Minimum PPE for different tasks (X=minimum PPE)

Task	Protective glove type B	Protective glove type A	Surgical gloves (double)	Protective glove type A & puncture class 3	Face shield / goggles	Protective gown	Protective coverall	Hair cover	Shoe cover	Respiratory protection FFP2	Respiratory protection FFP3	Face mask with P3 filter
Manufacturing	/	X	/	/	X	/	X	/	/	X	X	/
Preparation (pharmacy)	X	/	/	/	X	X	/	X	/	X	/	/
Preparation (outside pharmacy)	X	/	/	/	X	X	/	/	/	/	X	/
Transport (handling containers/boxes)	X	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Infusion administration procedures with barriers	X	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Infusion administration procedures without barriers	X	/	/	/	X	X	/	/	/	X	/	/
Aerosol administration procedures	X	/	/	/	X	X	/	/	/	/	X	/
Topical administration procedures	X	/	/	/	/	X	/	/	/	/	/	/
Injection administration procedures	X	/	/	/	X	X	/	/	/	/	/	/
Surgical procedures	/	/	X	/	X	X	/	/	/	X	/	/
Bladder installation procedures	X	/	/	/	X	X	/	/	/	/	/	/
Handling excreta	X	/	/	/	X	X	/	/	/	/	/	/
Handling laundry after administration procedures	X	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Table A4-1: Minimum PPE for different tasks (X=minimum PPE)

Task	Protective glove type B	Protective glove type A	Surgical gloves (double)	Protective glove type A & puncture class 3	Face shield / goggles	Protective gown	Protective coverall	Hair cover	Shoe cover	Respiratory protection FFP2	Respiratory protection FFP3	Face mask with P3 filter
Cleaning administration area/ patient room / surfaces	X	/	/	/	/	X	/	/	/	/	/	/
Cleaning toilets / showers	/	X	/	/	X	/	X	X	X	X	/	/
Maintenance (for instance changing air filters, biosafety cabinets)	/	X	/	/	/	/	X	X	X	X	/	/
Incident handling (small liquid spill)	/	X	/	/	/	X	/	/	X	/	/	/
Incident handling (large liquid spill, powder, with dust or aerosol release)	/	/	/	X	X	/	X	X	X	/	X	X
Disposal of/handling hazardous waste	/	X	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Transport carts/ boxes/bags with contaminated laundry, hazardous waste	X	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Opening bags with contaminated laundry	X	/	/	/	/	/	/	/	/	X	/	/
Workplace monitoring	/	X	/	/	/	X	/	/	/	/	/	/

2. Mesures de protection individuelle

2.1. Gants de protection à usage unique : **attention au niveau de protection !**

- Norme Européenne **EN ISO 374-1 (2016)** pour les gants de protection contre les produits dangereux et les micro-organismes

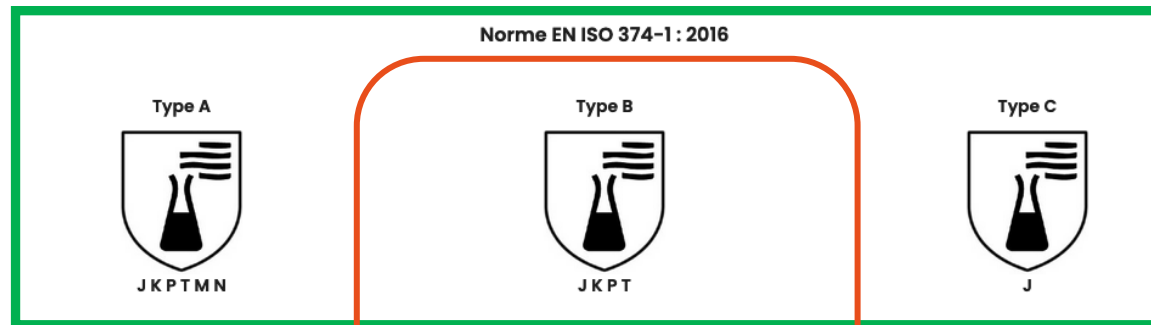
Test de **dégradation** par les produits chimiques : EN 374-4 (2013)

Test de perméation EN 16523-1 (2018)

18 produits chimiques testés (aucun médicament)



Classement des gants / temps de perméation / nb produits chimiques Pictogrammes sur les boîtes de gants



A (niveau 2) : **temps > 30 min**
pour **6 produits chimiques/18**

B (niveau 2) : **temps > 30 min**
pour **3 produits chimiques /18**

C (niveau 1) : **temps > 10 min**
pour **1 produit chimique/18**

- Aux USA : deux normes pour la protection du risque chimique ASTM F739-20 et **ASTM D6978** pour l'évaluation de la résistance des gants médicaux à la perméation par les MAC

2. Mesures de protection individuelle

2.1. Gants de protection à usage unique

 **Attention au niveau de protection**

 **demandez les fiches techniques aux fabricants**

Indice de performance à la perméation

CYTOTOXIQUE	Indice de performance à la perméation
Carmustine (BCNU), 3.3 mg/mi (3,300 ppm)	0
Cisplatine, 1.0 mg/ml (1,000 ppm)	5
Cyclophosphamide (Cytosan), 20.0 mg/ml (20,000ppm)	5
Dacarbazine (DTIC), 10.0 mg/m1(10,000 ppm)	5
Doxorubicin Hydrochloride, 2.0 mg/mi (2,000 ppm)	5
Etoposide (Toposar), 20.0 mg/m1 (20,000 ppm)	5
Fluorouracil, 50.0 mg/ml (50,000 ppm)	5
Paclitaxel (Taxol), 6.0 mg/mi (6,000 ppm)	5
Thiotepa, 10.0 mg/m1 (10,000 ppm)	0
Methotrexate, 25 mg/ml, (25,000 ppm)	5
Mitomycine C, 0.5 mg/ml (500 ppm)	5
Vincristine Sulfate, 1.0 mg/m1 (1,000 ppm)	5
Ifosfamide 50,0 mg/ml (50,000 ppm)	5
Mitoxantrone 2 mg/ml (2,000 ppm)	5

Tableau 1 — Indices de performance à la perméation

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

Pas de matière de gants en particulier recommandé UE

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

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

Exemple de fiche pour gants nitriles répondant à la norme européenne et ASTM D6978

Il est déconseillé d'utiliser

- le vinyle, le PVC
- les gants poudrés : la poudre pouvant adsorber les MAC et ensuite contaminer les surfaces

2. Mesures de protection individuelle

2.2. Port de masques

Quel type de masque ?

- INRS recommande port de masque chirurgical anti-projection (type IIR norme NF EN 14683)
- ISOPP, EU et ASSTSAS :
 - APR type FFP2 voire FFP3 ou équivalent (KN95)
 - Voire protection masque filtrant gaz vapeur dans certaines situations
- Chaque fois que risque de projection ou de génération d'un aérosol

Rappel

- Masque chirurgical Type IIR : efficacité de filtration bactérienne > 98 % d'un aérosol de taille moyenne 3 μm et résistant aux éclaboussures
- APR FFP2 : filtre au moins 94 % des aérosols solides et liquides de taille moyenne 0,6 μm (fuite totale vers l'intérieur < 8 %)

Respiratory protection

EU 2023

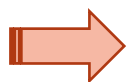
There are only a few HMPs with known measurable vapour pressure. The evaporation rate for these HMPs is low. If the procedures described in this guide are properly applied, it is highly unlikely that HMPs will be generated in vapour form in the work environment. If the risk assessment for an individual HMP (for instance the antineoplastic medicinal product Mustine) indicates that inhalation of a vapour is possible then specific respiratory protection is necessary and specialized advice is recommended.

Respiratory protection is needed in case of exposure to dust or aerosols. The following standards are relevant for the choice and use of respiratory protection devices (masks) for HMPs:

2. Mesures de protection individuelle

2.3 Port de surblouses, blouses manches longues

- En prévention de la contamination cutanée (avant-bras)
- Surblouse déperlante à manches longues et serrées aux poignets
- En pratique, indication large tout au long du circuit du médicament



Indication en fonction des études de poste et résultats de l'évaluation des risques



2.4 Attention aux retraits des EPI

- Dans un ordre précis
 - Protection des yeux/du visage, puis vêtement puis masque puis gants
- Formation au retrait des gants



2. Mesures de protection individuelle

2.5. La décontamination des mains

Les mains constituent

- une porte d'entrée dans l'organisme à nombreux agents chimiques dangereux
- et un vecteur de contamination

➡ Nécessité de se laver les mains après le port de gants, avant et après une tâche



- **Pas toujours applicable sur le terrain après chaque geste**
 - absence de points d'eau, recommandations contraires aux précautions standards d'hygiène
 - **Quid de la friction au gel hydro-alcoolique ?**
 - action de désinfection pour le risque biologique
 - mais pas d'action de décontamination chimique, ni de dégradation chimique
- pas de publication à ce jour sur l'effet du SHA / favorisation de la pénétration percutanée des MAC*

3. Mesures de prévention médicale

3.1. Suivi d'un salarié exposé → Surveillance individuelle renforcée Médicaments hors du champ du règlement CLP à ce jour

MAIS ils peuvent être évalués au titre des agents chimiques dangereux (article 4412-3, code du travail)

- Rechercher à l'interrogatoire des difficultés à concevoir
- Tracer les expositions à l'aide d'une biométrie urinaire
- Formation, information
- Bilan biologique (NFS, BR, BH) ?



Recommandations ANSES (2021) pour tout professionnel

3.2. Conduite à tenir en cas de déversement accidentel

Rédiger un document sur la conduite à tenir à disposition des services (ex : affiche INRS AZ820)

Mettre en place un kit d'urgence en cas de déversement accidentel et accident exposant aux MAC



3. Mesures de prévention médicale

3.3. Cas d'une femme enceinte

Envisager le changement de poste voire de service

En cas d'impossibilité de changement de poste/service

→ Formation individuelle sur les dangers, les voies et sources d'exposition

- Ne pas exposer à de nouvelles molécules dans le cadre de protocole de recherche
- Ne pas participer à la décontamination des locaux en cas de déversement accidentel

→ Informations sur les équipements de protection individuelle

- Gants nitriles ou latex (vinyl à proscrire) + procédure de retrait des gants
- Décontamination des mains à l'eau et au savon (gel hydroalcoolique ne décontamine pas)
- Couvrir les avant-bras (surblouse ou blouse manche longue), +/- masque
- Nettoyage des surfaces (à l'heure actuelle pas de protocole standardisé)

→ Rappel des règles d'hygiène industrielles

- Ne pas porter de stylos à la bouche, pas d'onychophagie
- Ne pas utiliser son téléphone portable pendant le service.
- Changer quotidiennement sa tenue de travail
- Ne pas ramener sa tenue de travail au domicile
- Prendre son repas uniquement dans des espaces dédiés.

En conclusion

Des **recommandations européennes** pour la manipulation sécurisée des médicaments dangereux depuis 2023

Des **évolutions réglementaires** européennes en cours (2025)

→ ***Des actions à prévoir***

- Construire des procédures
- Mise en place de formations et d'informations : réfléchir à des modalités innovantes
- Evaluer l'adhésion aux recommandations
- Suivi au long court

→ **En l'absence de valeur toxicologique de référence, le principe ALARA s'applique**

→ **Importance de la mise en place de**

- La prévention primaire chez des professionnels en âge de procréer
- La déclaration précoce des grossesses

→ **Efficacité des recommandations ?**

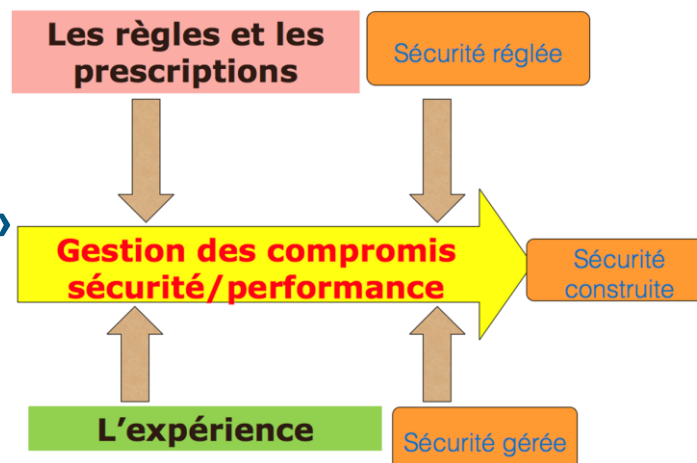
En conclusion

Gestion du risque chimique en lien avec les médicaments en pratique → tenir compte des réalités du terrain

- des poly-expositions (ex: MEOPA..)
- du risque biologique (limite du port de gants)
- des règles d'hygiène hospitalières (EOHH) en établissement de santé
- surcharge de travail (sous-effectif)
- manque d'EPI.....

→ **Compromis entre la « sécurité réglée»
et la « sécurité gérée »**

→ **Un travail pluridisciplinaire à mener**



Merci de votre attention

