

L'objectif de la présente note est de mettre en lumière l'importance d'inclure les médicaments dangereux (MD) et, plus particulièrement, les médicaments cytotoxiques, cytostatiques et antinéoplasiques dans la quatrième révision de la [directive 2004/37/CE](#) concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail (CMD).

Le cancer est une des causes majeures de décès liés au travail au sein de l'Union européenne, représentant plus de 100.000 décès chaque année (Musu & Vogel, 2018). Rien que dans le secteur des soins de santé, 12,7 millions de travailleurs en Europe (dont 7,3 millions d'infirmier(e)s) sont exposés à des MD mortels au travail.

Ces MD sont toutefois essentiels dans la lutte contre le cancer et d'autres maladies non cancéreuses, ce qui rend inapplicable aux MD l'obligation d'élimination/substitution définie dans la CMD. Cette note vise à soutenir que les MD devraient être reconnus comme des substances dangereuses et repris à l'Annexe I de la CMD. L'inclusion des MD à l'Annexe I permettrait la mise en place d'une législation contraignante, incluant la prévention de l'exposition via des systèmes technologiques clos, comme défini par la CMD, qui protégerait tous les travailleurs en contact direct ou indirect avec de telles substances.

## **Les médicaments dangereux et leurs effets sur la santé des travailleurs**

Les MD incluent les substances médicamenteuses associées à la génotoxicité, la carcinogénicité, la tératogénicité, l'altération de la fertilité ou la reprotoxicité, et/ou la toxicité sévère pour un organe à faibles doses chez les humains. L'ETUI a publié une autre note qui se concentre sur les effets des substances reprotoxiques sur les travailleurs au sein de l'Union européenne.

En particulier, les médicaments cytotoxiques, cytostatiques ou antinéoplasiques forment un groupe médicamenteux contenant des substances chimiques qui sont toxiques pour les cellules et qui inhibent la croissance ainsi que la multiplication cellulaire. Ces médicaments sont essentiellement utilisés pour traiter le cancer, mais aussi pour des pratiques non oncologiques visant à traiter des maladies non cancéreuses, comme la sclérose multiple, le psoriasis et le lupus érythémateux disséminé.

Les médicaments dangereux disponibles pour un usage courant sont généralement non sélectifs, ce qui signifie qu'ils ne font pas la différence entre les cellules malignes et les tissus sains normaux. Par conséquent, des dommages aux cellules (non tumorales) normales sont hautement probables. Les MD affectent donc les travailleurs qui manipulent de telles substances, que ce soit directement ou indirectement.

Les médicaments dangereux sont généralement vendus sous forme de poudre ou de solution concentrée qui permet au médicament de rester stable. De tels médicaments exigent une manipulation individuelle pour chaque patient avant d'être administrés via des perfusions ou injections en bolus. Cela peut engendrer des erreurs, des renversements, des blessures par aiguille et une (propagation de la) contamination, ce qui implique des risques sanitaires évidents pour les travailleurs atteints par le médicament via une absorption cutanée. De plus, les médicaments dangereux peuvent s'évaporer et former un gaz lors d'une manipulation normale, ce qui peut résulter en une inhalation des médicaments.

Dans de nombreux cas, les effets de l'exposition peuvent être subcliniques et ne se manifestent pas de manière évidente pendant des années, voire des générations, d'exposition continue. Par exemple, comme un cancer peut mettre des décennies à émerger, un cas de leucémie diagnostiqué chez un(e) infirmier(e) ou un(e) pharmacien(ne) aujourd'hui pourrait être la conséquence d'une exposition sur le lieu de travail dans les années 70 ou 80. Alors que les patients reçoivent des doses concentrées d'un nombre limité de médicaments cytotoxiques sur une période définie, les travailleurs peuvent être exposés à de faibles doses d'une large gamme de médicaments dangereux pendant des décennies, certains travailleurs y étant exposés chaque jour de travail, année après année.

Outre le fait de représenter une sérieuse menace pour les professionnels de la santé, l'exposition des patients, visiteurs et membres de leur famille peut survenir par simple contact avec des surfaces de travail, des vêtements, des équipements médicaux, des excréments du patient et d'autres surfaces contaminées (Viegas et al., 2017). Vu qu'un nombre croissant de patients sont désormais traités à domicile, les MD peuvent aussi représenter une menace pour ceux qui travaillent à domicile, comme le personnel d'entretien, les aides familiales et les prestataires de soins (non rémunérés).

Le risque sanitaire lié à la manipulation de ces médicaments constitue donc une préoccupation majeure. Il existe de nombreuses preuves scientifiques probantes que les MD sont potentiellement des substances cancérigènes (qui peuvent causer un cancer), mais aussi mutagènes (qui peuvent modifier le matériel génétique) et reprotoxiques (qui peuvent affecter la fertilité masculine et féminine ainsi qu'affecter la santé de la génération suivante) (voir par exemple Musu & Vogel, 2018).

Parallèlement au nombre croissant de patients atteints d'un cancer, un nombre croissant de travailleurs doivent manipuler ces médicaments pendant les tâches de production, préparation et administration. L'exposition aux MD provoque donc des milliers de décès supplémentaires liés au cancer et des dizaines de milliers de fausses-couches, de problèmes de fertilité et de troubles congénitaux supplémentaires chaque année parmi les professionnels de la santé, les patients et leur personnel soignant (Nyman *et al.*, 2007; Ratner *et al.*, 2010; US Department of Health and Services, 2019). Des études indiquent que le personnel hospitalier qui manipule des substances cytotoxiques a trois fois plus de risque de développer une maladie maligne (Petralia *et al.*, 1999; Polovich & Giesecker, 2011; Skov *et al.*, 1992) et les infirmières exposées aux substances cytotoxiques ont deux fois plus de risque de faire une fausse-couche (Lawson *et al.*, 2012). Il est important de souligner que les travailleurs du secteur des soins de santé ont déjà été sérieusement débordés et négligés pendant la crise du COVID-19 vu le mépris systématique des normes SST. Les travailleurs font face à une accumulation de menaces et de risques au travail : les institutions européennes doivent adopter une position ferme quant à la protection de *tous* les travailleurs, y compris ceux du secteur des soins de santé.

Les travailleurs méritent d'être protégés par une législation *contraignante* à travers l'usage des meilleures technologies disponibles et avec des programmes de formation et d'apprentissage adéquats afin d'éviter les risques liés à l'exposition aux médicaments cytotoxiques et aux autres médicaments dangereux.

## **Comment assurer une manipulation sûre des MD**

Il est clair que les MD sont essentiels à la santé des patients, et ne peuvent donc pas (dans presque tous les cas) être substitués. Cependant, des mesures de prévention claires doivent être mises en place afin de permettre aux travailleurs d'effectuer leur devoir de la manière la plus sûre possible.

La manipulation des MD devrait inclure des protocoles obligatoires et des exigences minimales en termes de surveillance, de formation, de nettoyage et de décontamination efficace des surfaces. Des mesures préventives et de gestion des risques appropriées devraient être introduites dans l'ensemble du cycle de manipulation, de la préparation à l'élimination. Afin de manipuler les MD en toute sécurité, ils doivent être fabriqués, utilisés et éliminés dans un « système technologique clos ». Nous disposons de preuves claires que l'utilisation de systèmes technologiques clos et la décontamination des surfaces sont efficaces pour assurer la protection des travailleurs (voir par exemple European Biosafety Network, 2015; Harrison *et al.*, 2006; Siderov *et al.*, 2010; Yoshida *et al.*, 2009).

Actuellement, seule une petite minorité de travailleurs sont correctement protégés contre l'exposition aux MD, alors que la grande majorité des professionnels de la santé dans tous les secteurs – y compris ceux appartenant à des groupes professionnels à haut risque, comme les infirmier(e)s en oncologie, les pharmacien(ne)s et les technicien(ne)s en pharmacie, qui préparent et administrent régulièrement des MD – ne sont pas protégés par des systèmes clos et sont donc potentiellement exposés. Les MD arrivent souvent contaminés des unités de composition externes et sont transportés en interne pour finalement, dans la plupart des cas, être éliminés sans la protection d'un système clos. La chaîne de contamination et d'exposition existe donc dès l'arrivée du MD dans l'établissement médical.

Des études ont démontré que la contamination de surface est particulièrement répandue dans la préparation et l'administration des MD dans les zones cliniques et de back-office. La présence de MD a aussi pu être révélée sur les boutons des ascenseurs et dans les zones non cliniques au sein des établissements de soins. Le problème est réel et répandu, affectant tout le monde dans l'environnement médical, y compris les patients et les visiteurs ainsi que les travailleurs. Afin de garantir un environnement de travail sûr, outre l'exigence de manipuler les MD dans des systèmes technologiques clos, il convient d'entreprendre et de normaliser un contrôle efficace et constant de la contamination environnementale sur les lieux de travail (Korcowska *et al.*, 2020).

Les directives européennes qui incluent des protocoles obligatoires et des exigences minimales de surveillance, de formation, de nettoyage, de décontamination et de contrôle devraient aussi être approuvées et renforcées par une inclusion des médicaments dangereux, y compris les médicaments cytotoxiques, dans la CMD. Ceci devrait faire partie du prochain cadre stratégique SST qui doit être adopté par la Commission avant la fin de 2020.

## **Législation européenne pour la protection des travailleurs**

Un cadre législatif unifié est la condition *sine qua non* pour la protection de tous les travailleurs au sein de l'UE. Depuis l'adoption de la première directive relative aux agents cancérigènes en 1990, et plus encore depuis 2016, les États membres nationaux, les syndicats et le Parlement européen ont réclamé haut et fort l'expansion de la CMD à une gamme plus large d'agents cancérigènes et mutagènes. De plus, les employeurs se sont trouvés dans une position difficile à la suite du vide législatif. Le manque d'action au niveau européen a fini par engendrer des actions ailleurs. La législation nationale a tenté de combler les vides laissés au niveau européen, et le monde commercial pourrait vite être confronté à 28 réglementations nationales différentes (voire plus en tenant compte du niveau régional). Les deux initiatives dans le contexte espagnol sont un premier exemple,

une à Castilla-La Mancha (SESCAM, 2018) et une à Madrid (Comunidad de Madrid, 2018) qui ont introduit de nouveaux éléments de réglementation et de législation garantissant une vaste protection de tous les travailleurs qui manipulent ou sont en contact avec des médicaments dangereux. Malheureusement, dans une majorité de pays européens, il y a un manque de règles contraignantes cohérentes et systématiques. Le niveau de protection des travailleurs peut varier énormément d'un pays à l'autre et, parfois, d'un hôpital à l'autre. Une harmonisation européenne minimale est nécessaire dans un domaine aussi important.

## **Pourquoi la CMD est-elle le meilleur cadre ?**

Depuis 1990, quand la CE et le Conseil ont adopté la première directive relative aux agents cancérigènes (étendue aux agents mutagènes en 1999), il y a eu des avancées significatives au niveau de la protection de la santé des travailleurs via la réduction de l'exposition professionnelle aux agents chimiques pouvant provoquer un cancer ou des mutations. La CMD de 2004 était une consolidation de la directive de 1990 avec des amendements adoptés en 1997 et 1999. La CMD de 2004 a ensuite été révisée en trois « lots » entre 2017 et 2019, c'est le point de départ d'un processus continu d'amélioration du cadre légal européen pour éliminer les cancers liés au travail.

L'article 1.1 de la troisième révision de la CMD (Directive 2019/983 du 5 juin 2019) a introduit une obligation légale contraignante : « Au plus tard le 30 juin 2020, la Commission envisage, compte tenu de l'évolution récente des connaissances scientifiques, et après des consultations appropriées avec les parties prenantes, en particulier les praticiens et professionnels de la santé, de modifier la présente directive pour y inclure les médicaments dangereux, y compris les médicaments cytotoxiques, ou de proposer un instrument plus approprié pour garantir la sécurité au travail des travailleurs exposés à de tels médicaments. Sur cette base, la Commission présente, le cas échéant et après avoir consulté les partenaires sociaux, une proposition législative. »

Avec un certain retard, la Commission a organisé un processus de consultation, mais n'a pas encore publié de proposition officielle à l'heure actuelle.

La CMD apporte une base solide pour des exigences minimales harmonisées au niveau européen en vue de la protection des travailleurs quant à l'exposition aux substances et aux processus de travail les plus dangereux. Une telle directive pourrait renforcer le système actuel, apporter une cohérence légale et un meilleur alignement des législations sur les produits chimiques au niveau européen. Le principe de base des mesures de prévention plus strictes de la CMD repose sur deux critères : le dommage sévère potentiel dû à l'exposition (pouvant donner lieu à la mort, à des maladies ou handicaps graves) et la longue période de latence entre l'exposition et le dommage, ce qui engendre une faible visibilité des risques.

Le fait que la CMD est l'élément approprié de la législation européenne pour aborder la protection des travailleurs exposés au MD a été remis en question, vu les obligations d'élimination/substitution émises par la directive et la suggestion erronée que des MD essentiels seraient retirés du marché et pourraient ne pas être disponibles pour traiter le cancer. L'objectif est toutefois de protéger les travailleurs d'une exposition aux MD sans remettre en question la disponibilité des traitements contre le cancer. La CMD est parfaitement adaptée à ces objectifs, car la hiérarchie des mesures de protection et de prévention obligatoires définie dans le texte légal permet la mise en place d'autres mesures quand l'élimination/substitution n'est pas possible.

Il est évident que l'obligation d'élimination/substitution définie dans la CMD ne s'applique pas aux MD, car ces médicaments sont nécessaires et essentiels pour traiter les patients. Toutes les autres dispositions dans la hiérarchie (comme l'utilisation d'un système clos et la réduction de l'exposition) sont donc la valeur ajoutée de la CMD pour mieux protéger les travailleurs exposés.

## **Action demandée au nom du Parlement européen – inclusion des MD à l'Annexe I de la DCM**

Afin d'assurer la protection de tous les travailleurs pouvant être en contact avec des MD, l'ETUI demande que le Parlement européen s'engage à protéger tous les travailleurs des MD, y compris ceux avec des effets cytotoxiques, à l'Annexe I de la CMD et présente l'amendement suivant :

*« Travaux exposant à des substances cancérigènes ou mutagènes résultant de la préparation, de l'administration ou de l'élimination de médicaments dangereux, y compris de médicaments cytotoxiques, et travaux exposant à des substances cancérigènes ou mutagènes dans le cadre d'activités de nettoyage, de transport, de blanchissage et d'élimination de médicaments dangereux ou de matériel contaminé par des médicaments dangereux, ainsi que dans le cadre de soins personnels dispensés à des patients dont le traitement comprend la prise de médicaments dangereux ».*

La raison pour laquelle l'ETUI défend l'inclusion des MD à l'Annexe I et pas à l'Annex III, qui fixe les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP), repose sur le fait que, même une exposition minimale aux MD peut sévèrement nuire à la santé et à la sécurité des travailleurs. Les niveaux seuils d'exposition aux médicaments dangereux ne peuvent pas être

calculés et, par conséquent, les contacts avec les MD devraient être évités à tous les niveaux.

Même si les VLEP peuvent être adaptées pour les sites de production des MD, il sera difficile, voire impossible, de fixer une limite d'exposition maximale pour les hôpitaux et les prestataires de soins à domicile. Déterminer une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) et, par conséquent, inclure une liste limitée de substances cytotoxiques à l'Annexe III ne permettrait pas une protection adéquate contre le risque de dommage toxique et génétique ainsi que de maladies mortelles pour différentes raisons : le développement rapide de nouveaux médicaments, notamment. De plus, étant donné que le mode d'exposition le plus fréquent aux MD est l'absorption cutanée et pas la transmission aérienne, les VLEP ne sont pas l'outil adéquat pour protéger les travailleurs de l'exposition aux MD.

Pour toutes les raisons susmentionnées, les amendements législatifs au champ d'application de la CMD pour inclure les MD ne protégeraient effectivement les travailleurs de l'Union européenne que si de telles substances étaient incluses à l'Annexe I de la directive révisée (CMD4).

## Références & autres lectures

Comunidad de Madrid. 2018. Resolution From the Regional Deputy Minister for Health Which Dictates Instructions for Safe Manipulation Of Hazardous Medicines n 51/2018 - General Directorate of Health Care Coordination and General Directorate of Human Resources and Industrial Relationships.

European Biosafety Network. 2015. Preventing occupational exposure to cytotoxic and other hazardous drugs. [https://www.europeanbiosafetynetwork.eu/wp-content/uploads/2016/05/Exposure-to-Cytotoxic-Drugs\\_Recommendation\\_DINA4\\_10-03-16.pdf](https://www.europeanbiosafetynetwork.eu/wp-content/uploads/2016/05/Exposure-to-Cytotoxic-Drugs_Recommendation_DINA4_10-03-16.pdf).

Harrison, B.R., Peters, B.G. & Bing, M.R. 2006. Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 63(18):1736–1744.

Korcowska, E., Crul, M., Tuerk, J. & Meier, K. 2020. Environmental contamination with cytotoxic drugs in 15 hospitals from 11 European countries—results of the MASHA project: *European Journal of Oncology Pharmacy*. 3(2):e24.

Lawson, C.C., Rocheleau, C.M., Whelan, E.A., Lividoti Hibert, E.N., Grajewski, B., ... Richardson, J.W. (in press). Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 4:327.e1–8.

- Musu, T. & Vogel, L. 2018. Cancer and work: understanding occupational cancers and taking action to eliminate them. ETUI. <https://www.etui.org/sites/default/files/cancer-EN-WEB.pdf> Date of access: 03 Aug. 2020.
- Nyman, H., Jorgenson, J. & Slawson, M. 2007. Workplace Contamination with Antineoplastic Agents in a New Cancer Hospital Using a Closed-System Drug Transfer Device. *Hospital Pharmacy*. 42(3):219–225.
- Petralia, S.A., Dosemeci, M., Adams, E.E. & Zahm, S.H. 1999. Cancer mortality among women employed in health care occupations in 24 U.S. States, 1984-1993. *Journal of Industrial Medicine*. (36:159–165):7.
- Polovich, M. & Giesecker, K.E. 2011. Occupational Hazardous Drug Exposure Among Non-Oncology Nurses. 20(2):9.
- Ratner, P.A., Spinelli, J.J., Beking, K., Lorenzi, M., Chow, Y., ... Dimich-Ward, H. 2010. Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. *BMC Nursing*. 9(1):15.
- SESCAM. 2018. Guidelines for Action on the Risk of Exposure to Hazardous Drugs For Health Service Workers in Castile-La Mancha - SESCAM Occupational Risks Prevention Service. <https://www.europeanbiosafetynetwork.eu/wp-content/uploads/2019/03/Hazardous-drugs-Castilla-La-Mancha.pdf>.
- Siderov, J., Kirsa, S. & McLauchlan, R. 2010. Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 16(1):19–25.
- Skov, T., Maarup, B., Olsen, J., Rorth, M., Winthereik, H. & Lynge, E. 1992. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Occupational and Environmental Medicine*. 49(12):855–861.
- US Department of Health and Services. 2019. Occupational Exposure to Cancer Chemotherapy Agents and Adverse Health Outcomes. <https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/assessments/noncancer/completed/chemo/occupational/index.html> Date of access: 20 Aug. 2020.
- Viegas, S., Ladeira, C., Costa-Veiga, A., Perelman, J. & Gajski, G. 2017. Forgotten public health impacts of cancer – an overview. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. 68(4):287–297.
- Yoshida, J., Tei, G., Mochizuki, C., Mazu, Y., Koda, S. & Kumanda, S. 2009. Use of a Closed System Device to Reduce Occupational Contamination and Exposure to Antineoplastic Drugs in the Hospital Work Environment. *The Annals of Occupational Hygiene*.