

Anti-cancéreux en médecine vétérinaire

Risques liés à leur utilisation et prévention

Cet article, rédigé à partir d'un travail de thèse (voir encadré « Pour en savoir plus », en fin d'article), tente de faire le point sur les risques liés à l'utilisation de cytotoxiques en médecine vétérinaire.

En résumé

Après avoir conclu, dans les années 90, à l'importance de la mise en place de précautions pour le manipulateur de produits cytotoxiques, par observation des services hospitaliers de cancérologie, les pouvoirs publics s'inquiètent aujourd'hui de l'utilisation de ces médicaments anticancéreux par les vétérinaires. Outre certains textes, prêts à paraître prochainement et à destination des praticiens, une enquête, menée par l'INRS et l'École vétérinaire de Lyon (ENVL) et faisant l'objet d'une thèse de doctorat, montre que les vétérinaires ne se protègent pas assez vis-à-vis de ces produits dont la toxicité est aujourd'hui reconnue.

Cet article met en parallèle les règles de base de manipulation (préparation et administration, gestion des déchets) de ces médicaments, et les résultats des questionnaires envoyés auprès de 134 praticiens français, avant de conclure sur la nécessité d'une sensibilisation aux risques par une formation en amont, aujourd'hui inexistante.

La cancérologie vétérinaire s'est remarquablement développée au cours de ces dernières années. L'utilisation des anticancéreux est en nette augmentation du fait de protocoles adaptés aux animaux de compagnie mais aussi parce que les propriétaires sont aujourd'hui plus sensibilisés, informés et donc demandeurs de ce type de traitements.

Or, la manipulation des cytotoxiques n'est pas sans danger pour les professionnels qui les utilisent et fait aujourd'hui l'objet d'interrogations et d'inquiétudes de la part des pouvoirs publics. En effet, la plupart de ces substances présentent à des degrés variables des risques mutagènes, cancérogènes et tératogènes d'après des données expérimentales et parfois épidémiologiques (tableau I).

BENOIT J*, PONCE F**, FALCY M*** ET KECK G****

* Ancien interne, École nationale vétérinaire de Lyon (ENVL)

** ENVL, Unité de médecine des carnivores

*** INRS, département Études et assistance médicales

**** ENVL, Unité de pharmacie toxicologie.

Cancérogénicité, tératogénicité, mutagénicité, effets généraux et locaux des agents cytotoxiques.

TABLEAU I

Composés	Cancérogénicité	Tératogénicité	Mutagénicité	Effets généraux	Effets locaux
Adriamycine**	+	+	+		Vésicant, irritant, allergisant
Chlorambucil*	+		+	+	
Cisplatine**	+	NA	+	Vertiges, urticaire, sensation ébrieuse	Allergisant
Cyclophosphamide*	+	+	+	Hépatite, céphalées, perte de cheveux	Irritant, allergisant
5- FU	IA	+	(+)		Irritant, inflammation si peau lésée, allergisant
Lomustine**	+	+	+		Vésicant, irritant cutané et nasal
Melphalan*	+	+	+		Irritant
Méthotrexate	IA	+	+		Irritant, allergisant
Mitoxantrone	IA				Irritant cutané et oculaire
Vinblastine	IA	+	-		Vésicant, irritant
Vincristine	IA	+	-	Hépatite, céphalées, perte de cheveux	Vésicant, irritant

* Produit reconnu cancérogène pour l'homme d'après la classification du CIRC

** Produit reconnu probablement cancérogène pour l'homme d'après la classification du CIRC

+ Données positives

(+) Données positives limitées

IA Données inadéquates (d'après les critères du CIRC)

NA Absence de donnée



Documents pour le Médecin du Travail N° 115 3^e trimestre 2008

(1) Agence française de sécurité sanitaire des aliments – Agence nationale du médicament vétérinaire

(2) Occupational Safety and Health Administration (USA)



Documents
pour le Médecin
du Travail
N° 115
3^e trimestre 2008

374

L'INRS, Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents de travail et des maladies professionnelles, travaille sur ce sujet depuis plusieurs années et conclut à l'importance de la mise en place de précautions pour le manipulateur de ces médicaments. Un partenariat entre l'AFSSA-ANMV⁽¹⁾ et l'Ordre vétérinaire va prochainement permettre la publication d'un document à destination des praticiens vétérinaires, autres utilisateurs de ces médicaments, parallèlement à un autre texte déjà paru, à destination de futurs laboratoires demandeurs d'autorisation de mise sur le marché.

Dans ce contexte et à la demande de l'INRS, l'École nationale vétérinaire de Lyon (ENVL), dans le cadre d'une thèse d'exercice pour le doctorat vétérinaire, a mené une enquête en 2004 sous la forme d'un questionnaire envoyé à de nombreux vétérinaires pour apprécier la façon dont ils utilisent au quotidien les produits anticancéreux cytotoxiques. Près de 64 % des 134 praticiens, sélectionnés dans l'annuaire Roy (Éditions du Point Vétérinaire), selon le classement par « spécialité » (pages vertes) en « cancérologie », « gériatrie » et « médecine interne », ont participé.

Le questionnaire évoquait, successivement, l'exposition des vétérinaires à ces médicaments, lors de leur préparation et leur administration, la gestion des déchets issus de ces traitements ainsi que la formation des vétérinaires à la manipulation des cytotoxiques.

Le but de cet article n'est pas de reprendre tous les moyens de protection possibles vis-à-vis des cytotoxiques (recommandations décrites depuis 1986 par l'OSHA⁽²⁾ puis reprises par de nombreuses autres organisations de sécurité du travail) mais plutôt de préciser les mesures de bases indispensables à tout praticien qui souhaite réaliser des chimiothérapies, selon des protocoles établis et avec du matériel de protection spécifique. Ces règles élémentaires assurent à la fois la protection du manipulateur, la stérilité des préparations injectables ainsi que la protection de l'environnement. Elles seront alors confrontées aux résultats du questionnaire.

La nécessité de l'utilisation de la chimiothérapie chez les animaux fait l'objet de réflexions diverses sur le plan de l'éthique mais la valeur affective attachée actuellement à l'animal incite de plus en plus les propriétaires à demander ces traitements, qui permettent d'améliorer considérablement la survie des animaux de compagnie atteints de cancers et ce dans de très bonnes conditions pour l'animal et son propriétaire.

Les progrès en thérapeutique anticancéreuse permettent de répondre à cette demande dans le respect le plus strict des personnes et des animaux traités en utilisant un panel de molécules peu nombreuses comparativement à celles utilisées chez l'homme mais ayant prouvé leur efficacité et une tolérance satisfaisante chez l'animal.

Les animaux pour lesquels l'administration de médicaments anticancéreux est envisageable sont :

- les carnivores domestiques: chiens, chats;
- les équidés: sous réserve de proscrire les formes pour application locale, qui représentent un risque important pour le manipulateur, et de ne réaliser les traitements qu'au sein d'établissements de soins vétérinaires. De plus, les équidés traités doivent être définitivement exclus de l'abattage à des fins de consommation humaine.

D'une façon générale, avant de proposer et de mettre en œuvre une thérapie anticancéreuse, il convient pour chaque cas de prendre en compte l'ensemble des éléments du contexte: conditions de vie de l'animal, contacts particulièrement rapprochés avec des personnes à risque, motivation du propriétaire, durée de vie de l'animal sous traitement... afin de préciser la balance bénéfique/risque.

Les formes injectables sont privilégiées car elles seront administrées sous contrôle du vétérinaire. Les formes orales sont à éviter dans la mesure du possible. Les formes destinées à l'application locale (pommades, etc.) sont proscrites.

Moment et lieu de la séance de chimiothérapie

Le lieu de la séance ne doit pas être choisi par facilité mais réfléchi en fonction de quelques notions de base. Même s'il n'est pas obligatoire de dédier un lieu à cette seule utilisation, il est en revanche indispensable que le local dans lequel se déroulent la préparation et l'administration des chimiothérapies soit **strictement réservé à cet usage pendant la séance**. Ce doit être un endroit isolé, calme, ventilé, de faible fréquentation, à l'abri des courants d'air: la salle de soins ou de préparation à la chirurgie (utilisée par 45 % des praticiens pour la préparation), ou la salle de chirurgie (5 %) devrait ainsi être préférée à la salle de consultation (choisie par 36 % des vétérinaires), trop passante, pour l'administration des produits mais surtout pour leur préparation. De ce fait, c'est l'horaire même de ces séances, souvent longues, qui doit être réfléchi et correspondre à un **moment de faible passage dans la clinique**.

Outre le choix du lieu, certaines **règles d'utilisation** sont également à respecter:

- l'accès de la pièce, particulièrement pendant la phase de préparation, doit être **limité au manipulateur** (turbulences d'air, déconcentration...);
- le lieu choisi doit posséder **tout le matériel et les produits nécessaires** à la préparation, à l'administra-

tion des produits, à la récupération des déchets et à la sécurité du personnel (*encadré 1*);

■ ouvrir les fenêtres pour «aérer» ne fait que favoriser la dispersion des aérosols formés et doit être **proscrit** pendant la séance;

■ il est, de plus, strictement **interdit de fumer, manger ou boire** dans ce local et pendant toute la séance.

Dans le cas de séances longues qui nécessitent l'hospitalisation d'animaux, les mêmes recommandations doivent être, dans la mesure du possible, adaptées au chenil pendant la durée du traitement.

Le vétérinaire, premier manipulateur des cytotoxiques

Première règle fondamentale, la manipulation des médicaments cytotoxiques ne doit être pratiquée que par une **personne formée et compétente**. De manière générale, il est préférable que ce soit le vétérinaire qui s'en charge, il peut également s'agir de l'assistante spécialisée vétérinaire (ASV) si celle-ci a été préalablement formée. Les résultats du questionnaire vont dans ce sens puisque les vétérinaires affirment à plus de 95 % être, en général, les seuls manipulateurs de ces produits. Les ASV seraient cependant sollicitées occasionnellement dans près de 14 % des cliniques (dans le cadre d'administration lente surtout: perfusion lente avec l'adriamycine par exemple).

Des **vêtements de protection individuelle** doivent alors être portés pour toutes les étapes qui nécessitent une manipulation de cytotoxiques. La tenue vestimentaire représente la protection individuelle de base vis-à-vis d'un éventuel contact avec ces médicaments cytotoxiques (absorption cutanée ou oculaire, ingestion, inhalation).

Une protection convenable impose le port d'une tenue comportant:

■ une **blouse à manches longues et poignets serrés**. Il n'est pas nécessaire que cette blouse soit à usage unique mais il est indispensable de la changer en cas de contamination par des produits anticancéreux;

■ un **masque jetable**: il s'agit d'un masque de protection permettant d'éviter la pénétration d'aérosols (solides ou liquides) par voie aérienne ou aérodigestive, ces masques sont classés au moins FFP2 (solides-liquides), le masque de type chirurgical à armature n'est quant à lui pas efficace;

■ une **paire de lunettes de protection** enveloppantes;

■ une **double paire de gants** en latex à usage unique. En cas de contamination, la paire extérieure pourra être changée sans risque de contact; en cas d'allergie au latex, il faut noter que les gants en nitrile offrent une bonne protection alors que les gants en vinyle ont un effet protecteur limité dans le temps;

■ une **coiffe** éventuellement.

Face à cette liste de protections individuelles indispensables et peu onéreuses pour une bonne pratique de la chimiothérapie, les résultats du questionnaire montrent que les praticiens vétérinaires ne se protègent pas suffisamment: si le port de la blouse est généralisé dans la profession (mais non spécifique à la manipulation des cytotoxiques), seuls 37 % des praticiens disent porter un masque (de type chirurgical en général), 81 % au moins une paire de gants et 9 % une coiffe lors de la préparation des produits cytotoxiques. Les praticiens semblent encore moins se protéger lors de l'administration des traitements: seuls 63 % des vétérinaires disent porter au moins une paire de gants pour cette étape.

Il faut enfin interdire la manipulation de ces produits par certaines catégories de personnes telles que les **femmes enceintes** ou encore **les enfants**.

Matériel nécessaire pour une séance de chimiothérapie

Vêtements de protection individuelle

- une blouse à manches longues et poignets serrés (+ une surblouse en plastique);
- un masque jetable type FFP2;
- une paire de lunettes de protection;
- une double paire de gants en latex et une paire de rechange;
- une coiffe.

Matériel de préparation et d'administration

- champ de soin;
- papier absorbant en cas de fuites;
- compresses imbibées d'alcool;
- matériel d'injection, de perfusion (aiguilles, seringues, poche de sérum, tubulures, robinets 3-voies,...);
- tous les flacons de médicaments;
- un dispositif de transfert;
- seringues, aiguilles à embout verrouillable;
- conteneur plastique pour objet tranchant et piquant;
- conteneur carton et plastique pour tous les autres déchets.

ENCADRÉ 1

La préparation : une étape critique

La préparation des agents anticancéreux est la phase qui nécessite le plus d'attention lors d'une séance de chimiothérapie; cette étape, qui doit être **totale-ment maîtrisée** par le praticien, consiste en la reconstitution de produits et implique de **nombreux transferts**. La formation d'aérosols, le bris de verre, les fuites sont des «accidents» classiques de cette phase de préparation.

Le plan de travail doit obligatoirement être recouvert d'un **champ de soin** (une face absorbante et une face imperméable), élément indispensable et peu onéreux qui semble être utilisé par seulement 20 % des praticiens.

Afin d'éviter la formation d'aérosols, il est fortement recommandé d'utiliser des systèmes qui permettent le transfert et la reconstitution des cytotoxiques en évitant les contacts et les surpressions. Par exemple, l'utilisation de **dispositif de transfert** (Cytosafe®) permet également de limiter la formation d'aérosols alors que l'usage de seringues et aiguilles à **embout verrouillable** (Luer-Lock®) assure l'étanchéité du système.

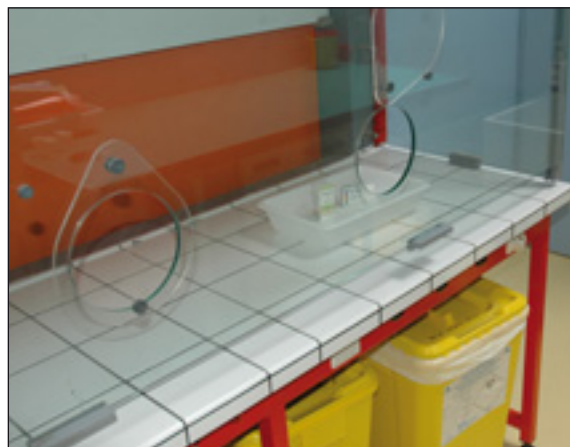
Les hottes à flux laminaire (*photo ci-contre*) représentent un moyen de prévention efficace qui doit être préconisée lorsque la fréquence des préparations est importante.

L'administration des médicaments

L'administration constitue la deuxième phase de la manipulation des cytotoxiques et comporte moins de risques que la préparation; le vétérinaire doit surtout prévenir des **fuites lors de l'injection** du produit anticancéreux préparé. Ainsi, ce sont les **phases de branchement et de débranchement** des seringues et tubulures au cathéter qui constituent les moments les plus à risque lors de l'administration.

Il faut également tenir compte du comportement de **l'animal qui doit rester calme** pendant la séance de chimiothérapie. Dans le cas contraire, une tranquillisation peut être envisagée.

L'administration devra suivre immédiatement la préparation. Elle se fait avec les mêmes règles que pour les autres transferts: en utilisant des **seringues à embout verrouillable** (système Luer-Lock®) qui vont assurer l'étanchéité des voies installées. Ce type de branchement connaît un véritable intérêt lors des ad-



© ENVL

Hotte à flux laminaire et conteneurs en plastique «déchets d'activités de soins à risques infectieux» destinés à l'incinération.

ministrations longues (adriamycine ou carboplatine) qui augmentent les risques de débranchement par l'animal. Trente pour cent des praticiens utilisent ce type de branchement pour l'administration des cytotoxiques.

L'utilisation de robinets 3-voies est indispensable afin de rincer avec du sérum physiologique le cathéter ou les tubulures de perfusion.

Enfin, si les manipulations les plus à risque sont celles des produits injectables (formation d'aérosols lors de la préparation, fuites...), les **formes orales** (comprimés de cyclophosphamide Endoxan®, gélules de lomustine Cecenu®) connaissent également des risques pour le manipulateur (vétérinaires, ASV et propriétaires lors des traitements à domicile): il ne faut utiliser que des **formes «intactes»**, c'est-à-dire éviter la section des comprimés et ne pas déconditionner des gélules. En cas de besoin, ces opérations seront réalisées par un pharmacien. Les résultats obtenus montrent que seuls 29 % des praticiens interrogés portent des gants lors de ces manipulations.

La gestion des déchets

Le traitement des déchets est la dernière étape de la manipulation des produits cytotoxiques et ne doit en aucun cas être négligé. Qu'il s'agisse de déchets hospitaliers (masques, blouses, gants, compresses, flacons, seringues, aiguilles, cathéters, tubulure de perfusion...) ou d'excréta animaux (vomissements, fèces, urines...), ces déchets sont à manipuler avec les **mêmes précautions** que le produit lui-même.

Tout le **matériel contaminé** ou **potentiellement contaminé** (aiguilles, seringues, tubulure, gants,

masque, flacons, papier absorbant, compresses...) sera placé dans des conteneurs destinés à l'incinération.

Tout comme les déchets de matériels hospitaliers, les **excréta des animaux** sous chimiothérapie anticancéreuse sont également des matières cytotoxiques à risque puisque l'on y retrouve métabolites et principes actifs cytotoxiques en grande quantité pendant au moins 72 heures après l'administration. Une hospitalisation d'environ 48 heures après l'administration d'un agent anticancéreux est donc recommandée avec récupération des excréta solides et liquides. De ce fait, la manipulation de ce type de déchets nécessite le port de protections individuelles, de la même manière que pour les autres manipulations. Enfin, le matériel non jetable ou les surfaces contaminés (plan de travail, cages...) seront nettoyés avec de l'eau de javel en laissant un contact d'au moins une demi-heure.

Conclusion

Les résultats de cette enquête mettent en évidence que certaines mesures de protection s'avèrent indispensables pour les vétérinaires. Sans forcément nécessiter une réglementation spécifique, de nombreuses précautions peuvent et doivent être prises à tous les niveaux de la manipulation des cytotoxiques. Afin d'être efficace sur l'ensemble de l'exercice d'un praticien, il est important que la nécessité de ces dispositions soit comprise, qu'elles soient acceptées et systématiques. La confection d'une trousse de chimiothérapie, de fiches

de manipulation, de fiches de mesures à prendre en cas d'incident permettraient à chaque structure de connaître un niveau de sécurité accru pour l'utilisation de ces produits.

En outre, il semble nécessaire qu'une formation soit effectuée dans les écoles nationales vétérinaires sur les risques de la manipulation des cytotoxiques, les étapes clés de cette manipulation et les moyens de gérer ces risques. Une formation théorique mais aussi pratique en consultation de cancérologie, comme cela est déjà dispensé dans certaines écoles vétérinaires françaises, permettra aux étudiants de se familiariser avec ces produits de plus en plus utilisés à l'heure actuelle, au même titre que les règles de radioprotection en imagerie médicale vétérinaire, aujourd'hui admises par tous.

Points à retenir

Les cytotoxiques utilisés en médecine vétérinaire présentent des risques pour leurs utilisateurs mais aussi pour l'entourage humain direct des animaux.

L'indication des chimiothérapies chez l'animal doit être correctement posée.

Des mesures de prévention doivent être mises en place (mesures organisationnelles et équipements de protection individuelle).

La toxicité de chaque molécule doit être évaluée au vu des connaissances établies et selon la classification du CIRC.

Pour en savoir plus

[1] **KINOO J** - Préparation dans les unités de soins et au domicile des patients In : Husson MC, Becker A (Eds) - Médicaments anticancéreux : de la préparation à l'administration. Optimisation. Cachan : Editions médicales internationales ; 1995 : 1519 p.

[2] **AHRENS R, BEAUDOIN L, EICKMANN U, FALCY M ET AL** - Sécurité dans la manipulation des cytostatiques. Documentation de base : documents de travail destinés aux fonctionnels de sécurité. ISSA Prevention Series 2019 (F). Hambourg : Comité international de l'AISS pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles dans le secteur de santé ; 1996 : 93 p.

[3] **OGLIVIE GK, MOORE A** - Manuel pratique de cancérologie vétérinaire. Paris :

Masson ; 1997 : 558 p.

[4] **PICOT A, ZERBIB JC, CASTEGNARO M, GUÉRY J** - Sécurité et Prévention. Risques liés à la manipulation des produits cancérogènes. Liste réactualisée des produits génotoxiques classés par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC de Lyon) et réglementation française sur les produits cancérogènes. Association toxicologie CNAM, 2006 "<http://atctoxicologie.free.fr/archi/bibli/circ.pdf>"

[5] **BENOIT J** - Étude et prévention des risques liés à la manipulation des cytostatiques en médecine vétérinaire. Enquête auprès de 134 praticiens. Thèse pour le doctorat en médecine vétérinaire. Marcy l'Étoile : École nationale vétérinaire de Lyon ; 2005 : 228 p.