

MAITRISE DES RISQUES

II.I. CHIMIOETHERAPIES
ANTICANCEREUSES : RISQUES POUR
LES MANIPULATEURS

Pr. D. Marzin, Institut Pasteur, Lille

Chimiothérapies Anticancéreuses Risques pour les Manipulateurs

D. MARZIN

**Institut Pasteur de Lille
Université Lille II**

- 1. Toxicité des cytostatiques**
- 2. Risques pour le personnel soignant**
 - a. Effets aigus et subaigus
 - b. Toxicité vis à vis des fonctions de reproduction
 - c. Risques cancérogènes
- 3. Surveillance de l'exposition**
 - a. Dosage des produits et des métabolites
 - b. Thioethers urinaires
 - c. Mutagenèse et surveillance
- 4. Limites des moyens de protections**

TOXICITE DES CYTOSTATIQUES CHEZ L'ADULTE TRAITE

1. TOXICITE HEMATOLOGIQUE

neutropénie en premier
thrombocytopénie
anémie moins fréquente
Dose dépendant

2. TOXICITE CUTANEE

Alopécie
Dose dépendant

3. FONCTIONS DE REPRODUCTION

Homme : troubles de la spermatogenèse : antimétabolites, agents alkylants
Femme: déficit en estrogène, aménorrhées, hypoplasie de l'endomètre, atrophie vaginale

4. TOXICITE GASTROINTESTINALE

4.1 Muqueuse buccale

inflammation
baisse de sécrétion salivaire
perte de goût

4.2 Vomissements - nausées

4.3 Gastro-entéocolites

hémorragies, diarrhées muqueuses, pertes hydriques

5. HEPATOTOXICITE

en relation avec la transformation métabolique

6. NEPHROTOXICITE

surtout cisplatine
- altération glomérulaire d'origine vasculaire
- altération tubulaire

7. **CARDIOTOXICITE**
surtout anthracyclines

8. **TOXICITE PULMONAIRE**
surtout bléomycine

9. **NEUROTOXICITE**
 - 9.1 Neuropathies
Alcaloïdes de la pervenche

 - 9.2. Ototoxicité
Cisplatine

10. **PROPRIETES CANCEROGENES**

Odds Ratio
Risques relatifs

RR = 1.8 (CI 95% 1.2 - 2.4)

RR = 8.6 (CI 95% 0.8 - 15.6)

N.S.

EFFETS AIGUS

Hépatotoxicité

Ero et al., Acta Med. Scand. 1983 ;214 :181-9

3 infirmières manipulant environ 500 unités/an de cytostatiques

- Augmentation ALAT, ASAT 3/3
- Hépatite avec nécrose 1/3
- Fibrose hépatique et stéatose 3/3
- Pas d'hépatite virale
- Retour à la normale à l'arrêt de l'exposition

Effets systémiques

Mc Diarmid et Egan, J. of Occ. Med. 1988, 30:984-987

1 interne en pharmacie

- Préparation de solutions de vincristine
- Usage de flux laminaire **horizontal**
- Dyspnée
- Œdème périorbital
- Diminution du volume d'expiration

1 infirmière

- Protection : gants
- Renverse 30 mg/250 ml carmustine (bras, cuisse)
- Diarrhée « explosive »
- Douleurs abdominales
- Vomissements

EFFETS AIGUS ET SUBAIGUS

ETUDES DE COHORTES

Valanis et al., Am. J. Hosp. Pharm. 1993 ;50:455-462

Recueil des effets rapportés par 4659 personnes (pharmaciens, infirmiers, aides saignantes)

	% de cas rapportés (3 mois)		
	Témoins	Peau non exposée	Peau exposée
Hommes			
Nombre	61	178	68
Gastro-intestinaux	25	21	31
Neurologiques	26	23	34
Allergiques	20	16	18
Infectieux	21	21	29
Cardiaques	30	20	43*
Systémique (général)	31	29	44*
Femmes			
Nombre	144	209	78
Gastro-intestinaux	38	38	52*
Neurologiques	40	37	45
Allergiques	23	24	37*
Infectieux	26	26	31
Cardiaques	38	33	42
Systémique (général)	46	39	54

*p < 0,05 par rapport au groupe témoin

EFFETS AIGUS

Valanis et al., Cancer Nurses 1993 ;16 :288-295

Recueil des effets rapportés

- 1932 infirmières
- 152 aides soignantes

préparation : 276

administration : 992

exposition excréta : 1301

Symptômes	Témoins	Peau non exposée	Peau exposée
Nombre	738	283	1063
Gastro-intestinaux	39	39	48*
Neurologiques	40	36	46
Allergiques	19	17	24*
Infectieux	25	31	31 *
Cardiaques	42	37	44*
Systémique (général)	51	45	58*

EFFETS SUR LE CYCLE MENSTRUEL

Shortridge et al., Cancer Nursing 1995, 18, 439-444

Questionnaire 1458 infirmières

% dysfonctionnement menstruel

Exposition	< 30 ans (n = 379)	30-39 ans (n = 825)	40-45 ans (n = 254)
Manipulation actuelle	26,2	30,4 ¹	31,6 ²
Manipulation ancienne	24,2	20,3	29,0
Excrétas seulement	22,2	22,9	7,7
Non exposés	26,2	22,5	20,6

¹ OR = 1.51 (1.05-2.18)

² OR = 1,83 (0,93 - 3,55)

TERATOGENICITE ET EMBRYOTOXICITE DE CERTAINS ANTICANCEREUX

	Térogène	Embryotoxique
Actinomycine	Oui	Oui
Adriamycine	Oui	Oui
BCNU	Oui	Oui
Myleran, Busulfan	Oui	Oui
Chlorambucil	Oui	Oui
CCNU	Oui	Oui
Csplatine	-	Oui
Cyclophosphamide	Oui	Oui
Dacarbazine	Oui	Oui
5FU	Oui	Oui
Melphalan	Oui	-
6-mercaptopurine	Oui	Oui
Procarbazine	Oui	Oui
Thiotepa	Oui	-
Vinblastine	Oui	Oui
Vincristine	Oui	Oui

BAISSE DE FERTILITE

Valanis et al., J. Occup. Environ. Med. 1997,39 :574-580

	Exposition possible de la peau	Exposition rapportée de la peau
	odds ratio (95 % CI)	odds ratio (95 % CI)
Homme et femme (220/11)*	1,5 (1,1 – 2,0)	1,5 (1,1 – 2,0)
Femmes (206/193)*	1,5 (1,1 – 2,0)	1,5 (1,1 -2,0)
Hommes (14/18)*	1,7 (0,5 – 5,4)	1,1 (0,4 – 3,1)

* nombre d'exposés/nombre de témoins

Valanis et al., J. Occup. Environ. Med. 1997,39, 574-580

Exposition	Mortalité		
	< 20 sem grossesse	> 20 sem grossesse	Total
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Femme (n = 6041)			
Pendant la grossesse	1,5 (1,2 – 1,8)*	1,1 (0,5 – 2,2)	1,4 (1,2 – 1,7)*
? 2 ans avant	1,5 (1,3 – 1,9)*	0,8 (0,3 - 1,8)	1,5 (1,2 – 1,8)*
Homme (n = 704)			
Pendant la grossesse	1,3 (0,6 - 2,0)	-	1,3 (0,8 - 2,2)
? 2 ans avant	1 4 (0,7 - 3,0)	-	1,0 (0,5 - 2,2)

AVORTEMENTS

Selevan et al., **NEJM**, 1985; 313:1173-8

Avortements en cas d'exposition au 1^{er} semestre

	<u>Odds ratio</u>	<u>(95 % CI)</u>	<u>p</u>
Total	2,3	(1 e2 – 4 ,39)	p < 0,05
Doxorubicine	3,96	(1 931 – 11,97)	p<0,05
Cyclophosphamide	2,66	(1,25 - 5,71)	p<0,05
Fluorouracil	1,70	(0,55 - 5,21)	N.S.
Vincristine	2,46	(1,13 - 5,37)	p<0,05

AVORTEMENTS SPONTANES

1

Hemminki et al., J. of Epid. and Com. Health, 1985;39:141-147

	Odds ratio	Intervalle de confiance 95 %
< 1 fois/semaine	1,1	0,6 - 1,8
> 1 fois/semaine	0,8	0,3 - 1,7

mais faible nombre de naissances
 témoins 41 avortements/454
 exposés 12 avortements/163

McDonald et al., Br J Ind. Med. 1988;45:581-588

Médecins et infirmières manipulant des anticancéreux
8 cas observés pour 4,05 attendus p < 0,05

Stucker et al., Scand. J. Work. Environ. Health 1990; 16:102-7

	Non Exposées %	Exposées %	Rapport	Intervalle de confiance 95 %
Toutes grossesses	15,1	25,9	1,7	1,2 – 2,5
Primipares	10,3	22,7	2,2	1,2 – 4,1
Sans exposition Préalable -anesthésiques gazeux - HCHO	15,0	25,8	1,7	1,2 – 2,5
	11,9	25,5	2,1	1,3 – 3,4

EFFETS SUR LE POIDS DE NAISSANCE

> Stucker et al., Scand. J. Work. Envir. Health 1993, 19,
148-153

Exposés : 420 naissances

Témoins: 298 naissances

- 85 g (95 % CI: - 192,2 à 22,2 g) N.S.

après ajustement de l'âge de la gestation

- 56 g (95 % CI :- 155,1 à 43,1 g) N.S.

> Skov et al., Brit. J. of Ind. Med., 1992; 49:855-861

- 56 g mais N.S.

poids < 2,5 kg 1,06 (95 % CI : 0,42 - 2,67) N.S.

MALFORMATIONS

> Hemminki et al.,
Scand. J. Epid. Com. Health, 1985;39:141-147

Utilisation	Odds ratio	CI 95 %	P
< 1 fois/semaine	2	(0,7-5,3)	= 0,17
> 1 fois/semaine	4,7	(1,2 – 18,1)	= 0,02

	Cas	Témoins
< 1 fois/semaine	28,9 % ³	20,2 %
> 1 fois/semaine	21,1% ⁴	8,1 %

> Skov et al., Br. J. of Ind. Med. 1992;49:855-861

	Odds ratio	CI 95 %
Exposition moyenne	0,66	(0,15 - 2,81)
Forte exposition	1,36	(0,59 - 3,14)

³ oreille, face, cou, organes urinaires, côtes

⁴ fente palatine, système digestif, système génital, côtes

Exposition transplacentaire

Risques de cancérogenèse transgénérations

Etudes animales

Très nombreuses études

Anderson et al., Environ. Health Perspec., 2000 ; 108 :573-594

Exemples :

Peau

Souris papillomes	DMBA	60-120 mg/kg
Hamster mélanomes	ENU	0,5 mmol/kg

Poumon

Souris	DMBA	60 mg/kg
“	Uréthane	0,2-1 g/kg
“	UNQO	25 mg/kg
“	ENU	10-50 mg/kg
“	DMNA	7,5 mg/kg
“	AZT	12,5-200 mg/kg
Hamster	DENA	10-45 mg/kg

Ovaire

Souris	DMBA	60 mg/kg
“	Méthane	0,2 -0,5 g/kg
“	ENU	0
“	5-azacytidine	12,5-25 mg/kg

Lymphomes-leucémies

Souris	Uréthane	500 mg/kg
	DMBA	60 mg/kg
	ENU	60 mg/kg
	5-azacytidine	1-2 mg/kg
	AZT	12,5-25 mg/kg

Système nerveux

Souris	ENU	0,4-0,5 mmole/kg
Rat	ENU	5-40 mg/kg
Rat	MNU	40 mg/kg,
Rat	Azoxyméthane	20 mg/kg

Reins

Souris	ENU	0,5 mmole/kg
Rat	DMNA	1 mg/kg
Rat	MNU	40 mg/kg

Foie

Souris	DMBA	60 mg/kg
Souris	Uréthane	200-1000 mg/kg
Souris	ENU	10-60 mg/kg
Souris	5-azacytidine	1-2 mg/kg

Autres impacts: hypophyse, estomac, intestin, pancréas, testicules, thyroïde,

utérus, glandes mammaires, tissus mous.

Cancers animaux Transmission par le mâle

Espèce	Produit	Dose	Augmentation des tumeurs
Souris	Diéthyl stilbestrol	1 mg/kg	Femelles : utérus, ovaires, lymphomes Mâles : sans effet
	Uréthane	1,5 g/kg	
		8-14 jours ⁵	Poumons
		29-35 jours ⁶	Poumons
		36-42 jours ⁷	Poumons
		50-50 jours ⁸	Poumons
	60-80 jours ⁹	Sans effet	
Hamster	Diéthyl nitrosamine	<i>In utéro</i> 10 mg/kg	
		Jour 12	Sans effet
		Jour 13 ou 14	Larynx, trachée, tumeurs neuroendocrines, tumeurs multiples, utérus, lymphomes
Rat	ENU	80 mg/kg	
		7 j avant	Système nerveux
		21 j avant ²	Système nerveux
	Cyclophosphamide	28 j avant ³	Système nerveux
		3,5-52 mg/kg 30 jours ^{2 3}	utérus

⁵ spermatozoïdes

⁶ spermatides

⁷ spermatocytes

⁸ spermatogonies

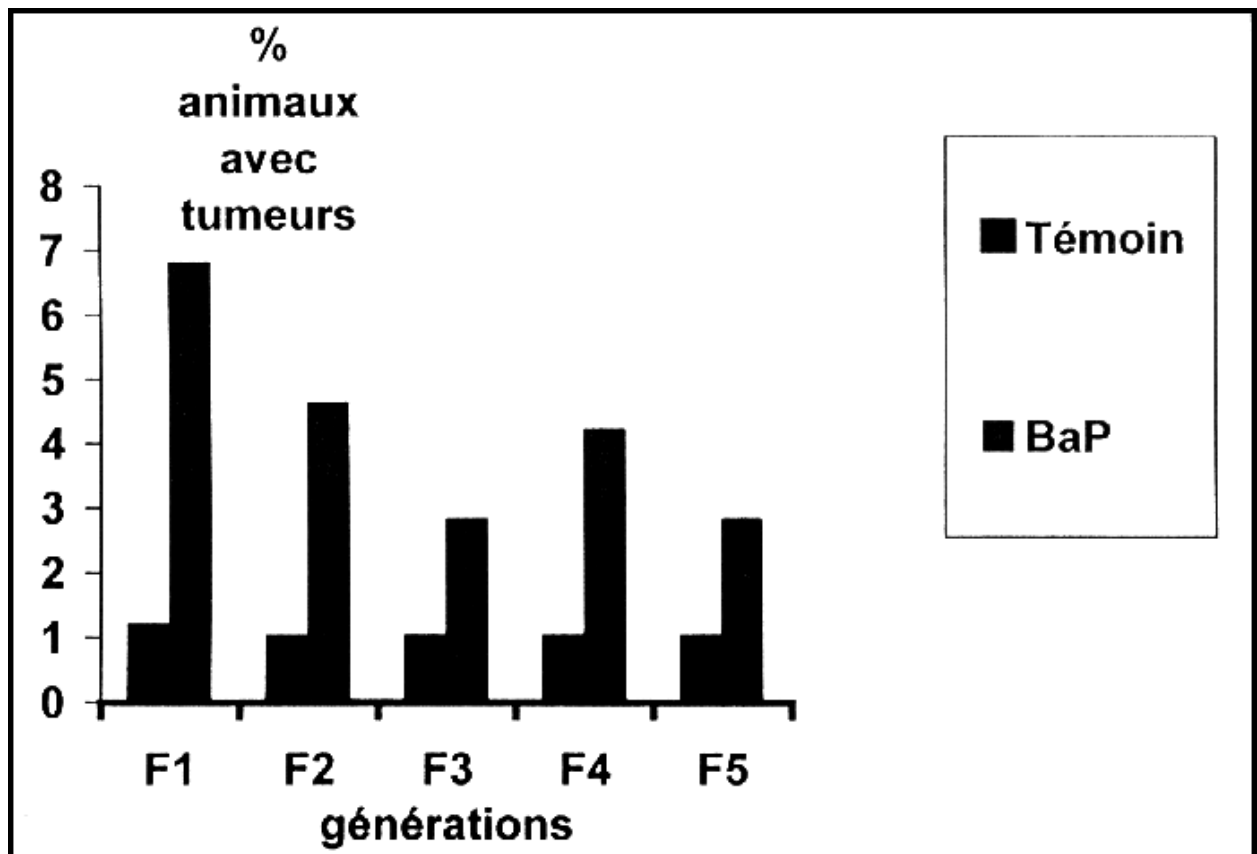
⁹ cellules souches

Anderson et al. *Envir. Health Persp*,2000 ; 108 :573-594

Cancérogénèse transgénération

d'après Turosov et al., 1990

Benzo[a]pyrène 150mg/kg-traitement maternel J18 et J19 de la gestation



Effets comportementaux

**traitement par cyclophosphamide (10 mg/kg x 15j)
accouplement 60j après le dernier traitement**

-F1

-baisse d'activité motrice

-F2

-baisse d'activité motrice

-baisse des capacités d'apprentissage

-baisse d'activité cholinestérases de l'hippocampe

-augmentation de mortalité néonatale

(Auroux et al, 1988, 1990; Dulioust, 1989)

Classification de cytostatiques par le IARC

<http://www.iarc.fr>

Classe 1 (produits cancérigènes pour l'homme)

Azathioprine

Chlorambucil

Méthyl CCNU (sémustine)

Cyclophosphamide

Etoposide

Melphalan

MOPP (moutarde azotée + vincristine + procarbazine + prednisone)

Tamoxifène

Thiotepa

Tréosulfan

Classe 2 A (produits probablement cancérigène pour l'homme)

Adriamycine

Azacitidine

BCNU

Chlorhydrate de procarbazine

CCNU

Chlorozotocine

Cisplatine

Etoposide

Teniposide

MALADIE DE HODGKIN

Traitement MOPP

- méchloréthamine
- vincristine
- procarbazine
- prednisone

Tucker et al., NEJM, 1 988;318:176-181

-Etude de 1 507 patients:

- * 83 cas de cancers
- * 15,9 cas attendus
- * risque relatif = 5,2 (CI 4,2 - 6,5)

-risque de développement de second cancer à 15 ans, 17,6 % comparé à 2,6 % de la population générale:

- * leucémies 3,2 %
- * tumeurs solides 13,2 %
- * lymphomes 1,6 %

CANCERS DU SEIN

Fisher et al., J. Clin. Oncol., 1985; 1 5:1640-1658

5299 patientes chirurgie + melphalan

- 27 leucémies (0,5 %)

- 7 syndromes myéloprolifératifs (0,1 %)

Risque relatif à 10 ans : 1,68 ± 0,33 % (p < 0,01)

Valagussa et al., J. Clin. Oncol., 1987;5:1138-1142

666 patientes chirurgie + (CPA + MTX + 5FU)

- 0 leucémie

- 21 cas de tumeurs solides (3,1 %)

Risque relatif à 10 ans 4,2 ± 1,03 % (p < 0,01)

CANCER CHEZ L'ENSEMBLE DES INFIRMIERES

Beaucoup d'études sur le risque pour l'ensemble des infirmières

Pers on et al., Cancer 1993 ;72 :1773-1778

Etude cas témoin chez des sujets atteints de lymphomes malins (Hodgkin et non-hodgkiniens)

Lymphomes Hodgkin : pas d'effet significatifs de la manipulation de cytostatiques

Lymphomes non Hodgkiniens
Infirmières

OR = 5,6 (CI 90 % 1,0 - 30)

King et al., Am. J. of Ind. Med. 1994;26:125-132

Etude des causes de mortalité chez les infirmières au Canada
Excès de cancer:

- Colon
- Sein
- Endomètre
- Cerveau
- Mélanomes
- Ovaires
- Système digestif

CANCER CHEZ L'ENSEMBLE DES INFIRMIERES

Peipers et al., Am. J.of Pub. Health, 1997;87:1539-1543

< **65 ans** : excès de cancers de la cavité nasale

> **65 ans** : excès de leucémie myéloïdes chroniques

CANCER CHEZ LES INFIRMIERES MANIPULANT DES CYTOSTATIQUES

Skov et al., Lancet 1990;336:1446

Exc@es de leucémies

RR = 2,85 (95 % CI: 0,51 - 16,02) NS

Skov et al., Br. J. of Ind. Med. 1992;49:855-861

Type de tumeur	Risque relatif	CI 95%
Tout type	1,20	0,65 - 2,01
Tissus lymphatiques et hématopoïétiques	5,37	1,11 – 15,7
Maladie de Hodgkin	8,35	0,21 - 46,5
Leucémies	10,65	1,29 – 38,5

Risques pour le personnel soignant

Effets aigus et subaigus

Toxicité vis à vis des fonctions de reproduction

Risques cancérogènes

Evaluation de l'élimination urinaire du cyclophosphamide

Hirst et al., Lancet, 1984 ;28 :186-188

Application cutanée 50 μ l (20 mg/ml) 5 sujets volontaires

Elimination

Sujets	24 heures (μ g)
A	0
B	11,9
C	1,4
D	7,9
E	16,5

Etude de 2 infirmières

Sans moyen de protection (pièce ouverte sans ventilation sans gants)
Préparation de 1,0 à 5,2 g/jour

	<u>Excrétion urinaire</u>
Infirmière 1	0,39 à 7,13 μ g/24 heures
Infirmière 2	0,35 à 9,08 μ g/24 heures

Evaluation d'exposition à l'Iphosphamide et au cyclophosphamide

Enslin et ai., Occup. Envir. Med., 1994 ;51 :229-233

21 infirmières ou personnels de pharmacie de 8 hôpitaux préparant les solutions CPA et/ou IPA

- Préparations moyennes CPA 3,9 g/j ; IFA 5,9 g/j sous flux laminaire avec utilisation de gants
- Recueil des urines de 24 heures

Excrétions

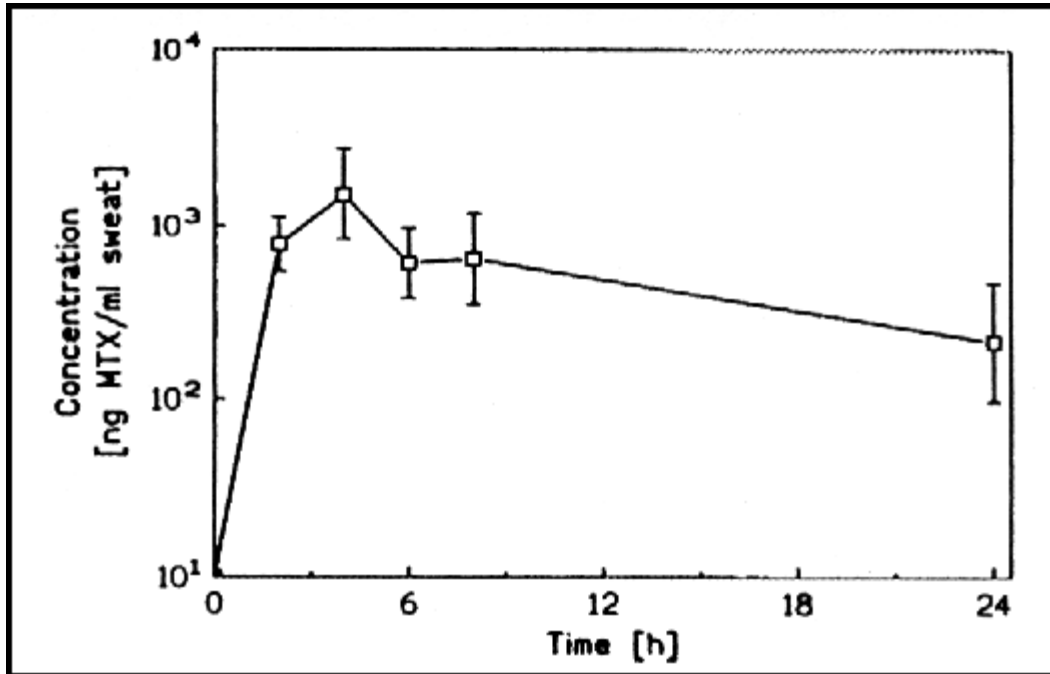
- CPA 4 urines positives/21
excrétion 3,5-38 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (moyenne 11,9 $\mu\text{g}/24\text{ h}$)
- IFA 12 urines positives/31 ;
excrétion 5-12,7 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (moyenne 9 $\mu\text{g}/24\text{ h}$)

Evaluation d'expositon

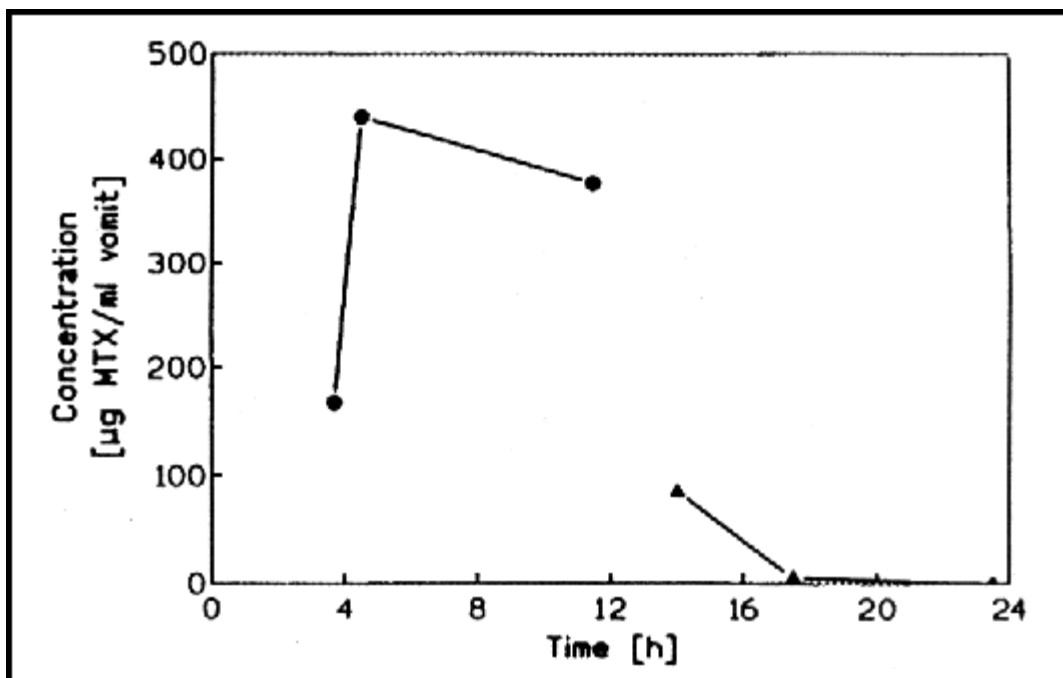
- CPA éliminé non transformé environ 11 %
 - * exposition environ 100 $\mu\text{g}/\text{jour}$
 - * 0,0025 % des quantités manipulées
- IPA éliminé non transformé à 45 %
 - * exposition environ 20 $\mu\text{g}/\text{jour}$
 - * 0,0004 % des quantités manipulées

Détermination de l'exposition au méthotrexate

Mader et al., Arch. Env. Health, 1996 ;51 :310-314



Concentration dans la sueur après perfusion de 20 g en 4 h (n=5)



Concentration en methothrexate dans les vomissements de 2 patients recevant (?) 17,5 g ou (?) 20 g en 4 h

Exposition du matériel et des locaux

Etude 5FU, méthotrexate (MTX) et cyclophosphamide (CPA)

Contamination du plan de travail :

2 hottes à la pharmacie et une dans le service patients externes étudiées 4 jours consécutifs avant et après préparation et après nettoyage

- MTX et CPA aucune contamination
- 5FU 2 mesures positives/24 pour la pharmacie
(0,2 et 0,5 ng/cm²)
- 7 positives/12 (0,2-1,8 ng/cm²): patients externes

Contamination du sol :

- MTX et CPA aucune contamination
- 5FU ng/cm²

Département	Jour 1		Jour4
	Début journée	Fin journée	Fin journée
<u>Pharmacie</u>			
Devant hotte 1	0,2	ND	ND
Devant hotte 2	ND	ND	ND
Centre de la pièce	3,1	1,1	ND
Entrée de la pièce	0,2	2,1	2,9
Extérieur de la pièce	5,5	3,3	10,7
<u>Patients externes</u>			
Devant la hotte	1,2	1,1	ND
Entrée de la pièce	2,6	3,1	2,9
Extérieur de la pièce	2,1	0,5	2,5

ND: non délectable (<0, 1 ng/cm²)

Sessink et al. Int Arch Occup Envir Health, 1992 ;64 :105-112

Contamination des gants

Gants servant à la préparation des produits

Département	CPA	5FU	MTX
<u>Pharmacie</u>			
Contaminées/paires utilisées	0/2	6/6	2/9
Valeurs extrêmes pg/gant	-	23-62	<6-49
<u>Patients externes</u>			
Contaminées/paires utilisées	0/2	2/3	0/5
Valeurs extrêmes pg/gant	-	<0,7-140	-

Gants utilisés pour nettoyer les hottes

Département	CPA	5FU	MTX
<u>Pharmacie</u>			
Contaminées/paires utilisées	1 / 6	3 / 4	2 / 4
Valeurs extrêmes pg/gant	11	< 0,7-18	<6-40

Sessink et al., Int Arch Occup Envi Health, 1 992;64:105-112

THIOETHERS URINAIRES

Principe

Les dérivés électrophiles réagissent avec le glutathion augmentation des thioéthers urinaires.

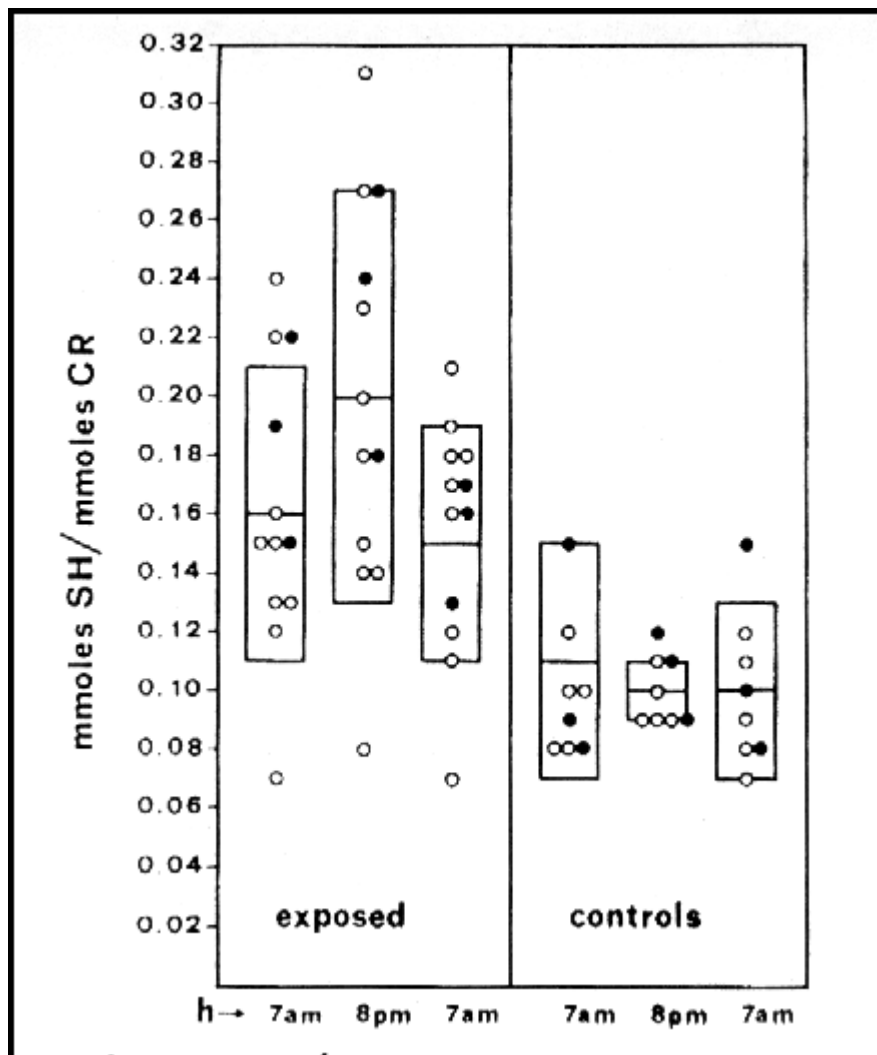
Résultats

Jagun et al., Lancet, 1982-.443-444

Témoins $1,5 \pm 1,9 \mu\text{mol/nmol}$ créatinine Infirmières :

- avant exposition $2,3 \pm 1,9 \mu\text{mol/nmol}$ créatinine ($p < 0,01$)
- après exposition $10,8 \pm 9,1 \mu\text{mol/nmol}$ créatinine ($p < 0,01$)

Sarto et al., Am. J. of Ind. Med., 1990; 18:689-695



? = fumeurs o = non fumeurs

Interférences

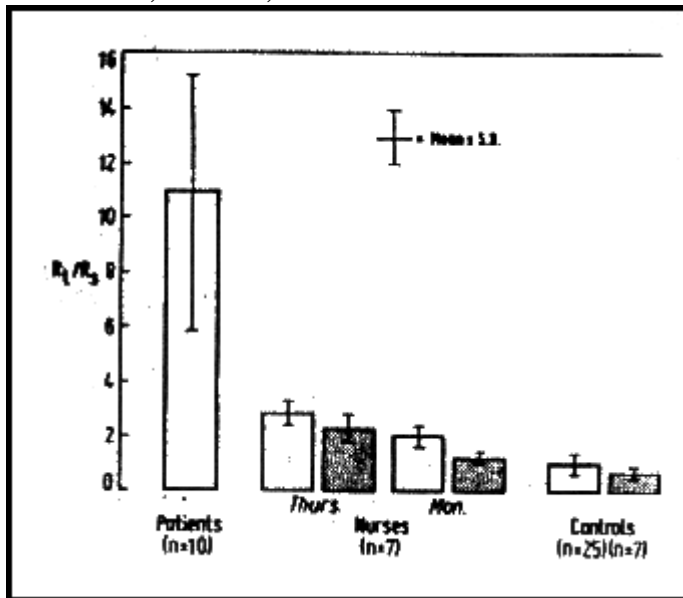
MUTAGENÈSE URINAIRE

Principe

Les cytostatiques sont excrétés au niveau urinaire en partie sous forme active ou activable, les urines sont testées après concentration sur résine par le test d'Ames.

Résultats

Falk et al., Lancet, 1979:1250-1251



Souche TA 1 00

Témoins β à infirmières $p < 0,001$

Lundi β à mardi $p < 0,01$

Nombreuses études

Grandes variations

Sorsa et al., Mut. Res., 1985;54:135-149

Revue:

- 10 études
- 4 positives
- 1 faiblement positive
- 5 négatives

Limites

interférence des acides aminés urinaires,

- perte de produits à la concentration (ex: cisplatine)
- certains produits non mutagènes : méthothrexate
- certains produits non mutagènes sur ce modèle (vincristine)
- problèmes de cinétiques:
 - * élimination rapide
 - * élimination sous forme inactive

MUTATIONS GENIQUES

Principe

Mesure de la fréquence des mutants sur les lymphocytes T au locus HPRT (résistance à la thioguanine)

Résultats

Dubeau et al., Mut. Res., 1 994; 321:147-1 57

Personnes	Nombre	Fréquence de mutations x 10 ⁶	
Témoins	11	7,4 ± 1,8	
Exposés	11	16,6 ± 5,3	P < 0,01

Lanza et al., Int. Arch. Occup. Environ. Health, 1999;72:315-322

Personnes	Nombre	Fréquence de mutations x 10 ⁶
Témoins	13	6,24 ± 2,79
Exposés	26	8,27 ± 4,47

Limites

- Méthodologie lourde
- Efficacité de clonage dépend de l'exposition

CYTOGENETIQUE

1. Aberrations chromosomiques

Principe

Analyse de métaphases sur lymphocytes humains en culture.

Résultats

Oestreicher et al., Mut. Res., 1990;242:271-277

Personnels	Nombre	Type de lésions: pour 1 000 cellules	
		Dicentriques	acentriques
Non exposés	8	2,1 ± 0,5	9,9 ± 1,1
Exposés - avec protection	8	1,1 ± 0,4	11,2 ± 1,2
-sans protection	8	4,3 ± 0,7*	15,4 ± 1,4*

* $p < 0,01$ comparé aux non exposés

Milkown-Krauss et Horvat, Am. J. of Ind. Med., 1991

Personnels	Nombre	Aberrations/1 000 cellules	Acentriques/1000 cellules
Non exposés	8	1,56 ± 0,1	0,73 ± 0,17
Exposés	8	2,11 ± 0,4*	1,47 ± 0,11**

* $p < 0,01$

** $p < 0,001$

Limites

- Méthode lourde,
- Peu sensible,
- Mal adaptée pour les aneugènes.

CYTOGENETIQUE

2. Micronoyaux

Principe

Recherche de pertes de chromosomes ou de fragments sous forme de micronoyaux dans le cytoplasme après division cellulaire

Résultats

Anwar et al., *Mutagenesis*, 1994 ;9:315-317

Personnels	Fréquence de cellules avec micronoyaux/1000	
Exposés	5,42 ± 2,22	
Non exposés	10,5 ± 4,71	P < 0,001

Kasubar et al., *J. of Appl. Tox.*, 1999; 19:401-404

Personnels	Nombre	Fréquence de cellules avec micronoyaux/1000	
Non exposés	16	9	
Exposés	20	15	p < 0,05
Exposés < 14 ans	8	9	N.S.
Exposés > 20 ans	12	19	p < 0,05

Burgaz et al., *Mut. Res.*, 1999;439:97-104

Personnels	Nombre	Fréquence de cellules avec micronoyaux/1000	
Témoins	13	2,8 ± 1,6	
Témoins fumeurs	3	3,3 ± 2,1	p < 0,05
Témoins non fumeurs	10	3,3 ± 1,6	p < 0,05
Exposés	23	6,1 ± 3,2	p < 0,01
Exposés fumeurs	13	6,1 ± 3,2	p < 0,05
Exposés non fumeurs	10	6,1 ± 3,3	p < 0,05

Intérêt

-Test bien adapté à ce type de surveillance

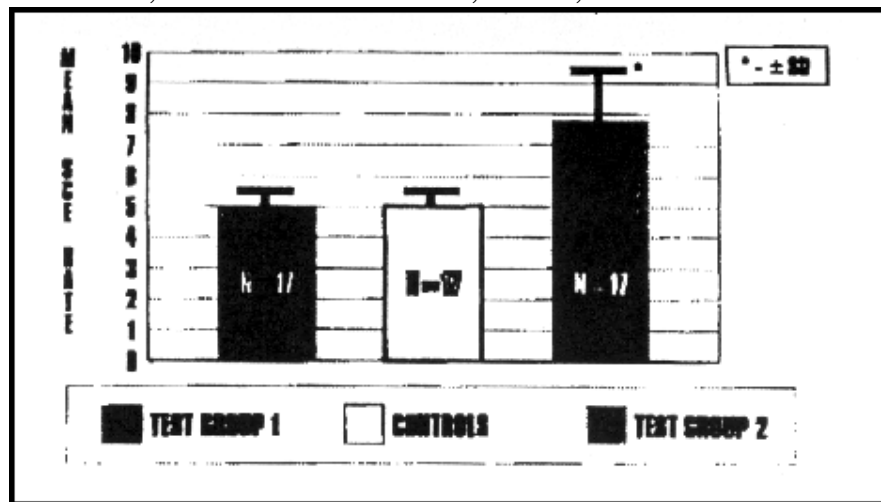
ECHANGES DE CHROMATIDES SOEURS

Principe

Une coloration spécifique du brin néoformé de l'ADN permet de marquer de façon différente les 2 chromatides et de mesurer les échanges reflétant des lésions primaires.

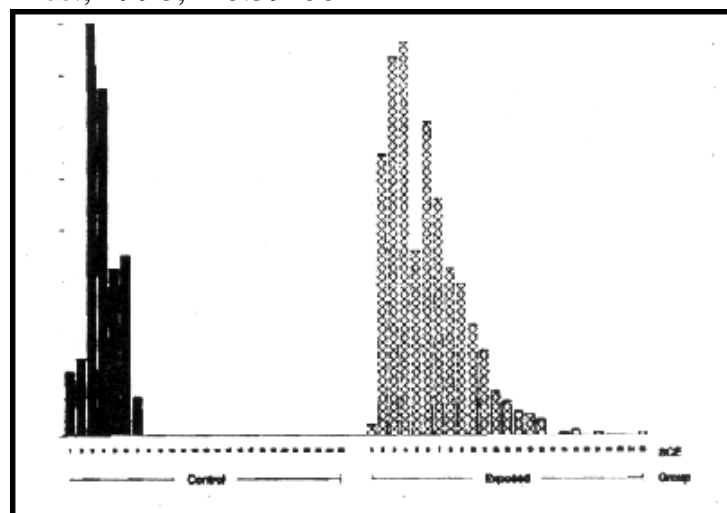
Résultats

Brumen et Horvat, Am. J. of Ind. Med., 1 996;30:67-71



Groupe 1 : personnel protégé - Groupe 2 : personnel non protégé

Fucic et al., Mut. Res., 1998;416:59-66



Augmentation des SCE Hfr

Lirmites

- Ne met pas en évidence les aneugènes
- Lourd à mettre en oeuvre
- Mécanismes complexes

TEST DES COMETES

Principe

Les cellules isolées et placées en milieu alcalin sont soumises à une électrophorèse permettant aux brins d'ADN cassés de migrer. Après coloration, on peut déterminer pour chaque cellule la quantité d'ADN ayant migré.

Résultats

Unedeger et al., Mut. Res., 1 999;439:277-285

Personnes	Niveau de lésions			
	0	+	++	+++
Non exposé	88,0	7,6	2,1	2,3
Exposé	68,8	18,4	8,1	4,7

$$x^2=674,8$$

$$p=0,0000$$

Les moyens de protection diminuent l'importance des cellules lésées.

Il existe une corrélation entre importance des lésions et durée d'exposition.

Limite:

Pas de mise en évidence des aneugènes

Surveillance de l'exposition

Dosage des produits et des métabolites

Thioethers urinaires

Mutagenèse et surveillance

Limites des moyens de protections

EVALUATION DES MOYENS DE PROTECTION (%)

Au moment de l'administration (n = 824)

Portez-vous ?	Oui	Non	Blanc
Des gants	91	7	2
Une blouse	21	77	2
Un masque	18	80	2
Des lunettes	3	95	2

Manipulation des excréta (n = 824)

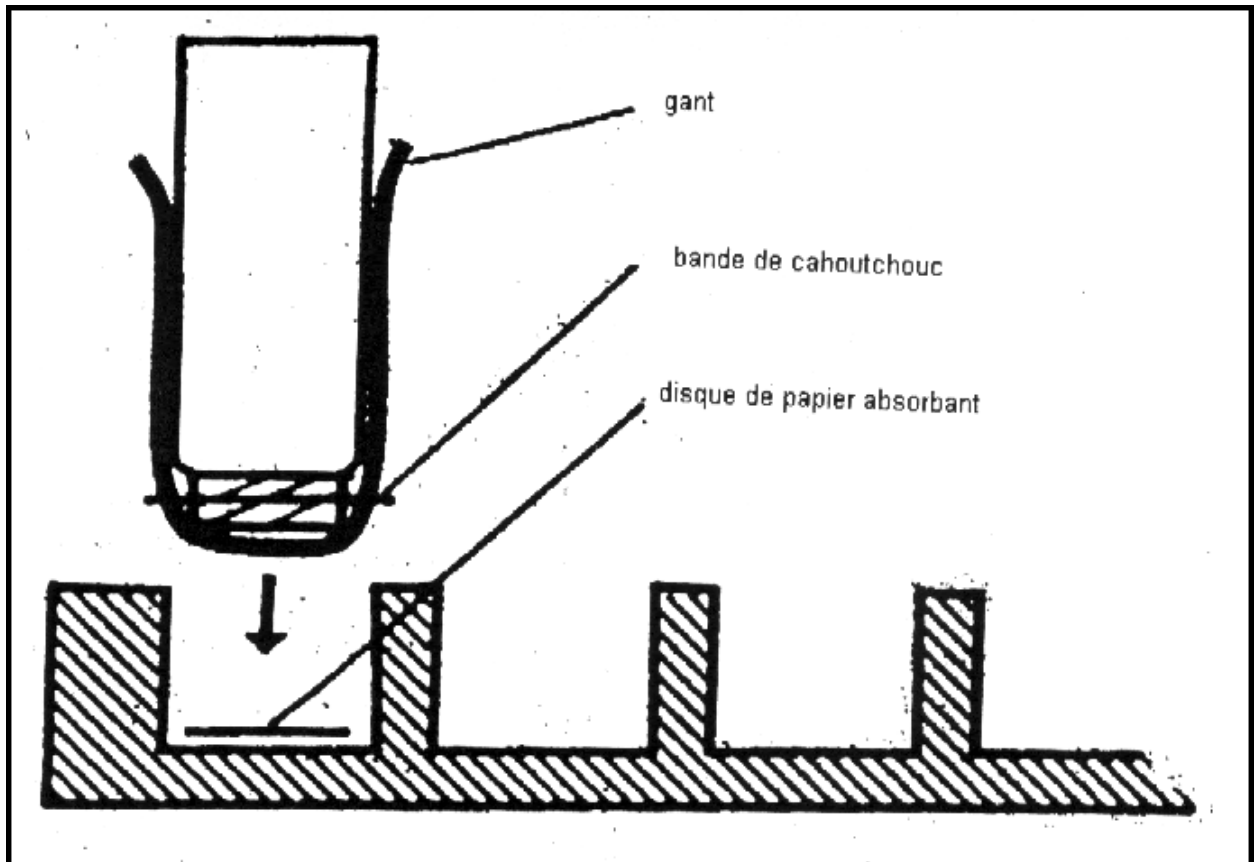
Portez-vous ?	Oui	Non	Blanc
Des gants	66	34	-
Une blouse	16	84	-
Un masque	12	87	1

Utilisation des gants

	Vrai	Faux	?	Blanc
Le latex protège mieux que le PVC	30	39	24	7
La perméabilité augmente en cas d'utilisation > 30 mn	48	39	9	4

Nieweg et al., Cancer Nursing, 1994, 17, 501-511

TEST POUR LA PERMEABILITE



Laidlaw et al, Am.J. Hosp. Pharm., 1984, 41, 2618-2623

PERMEABILITE A LA DOXORUBICINE DES GANTS EN PVC FIN

Marque	Gant n°	Perméabilité en fonction des doigts				
		1	2	3	4	5
I	1	-	-	++	++	+
	2	+	-	-	++	-
	3	+	++	++	-	-
	4	-	++	++	-	-
II	1	-	-	-	-	-
	2	-	-	++	-	-
	3	-	-	-	-	-
	4	++	-	-	-	-
III	1	++	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-
	4	++	++	-	++	-
IVV	1	-	++	-	-	-
	2	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	+
	1	+	++	++	-	+2++++ ++-
	3	+	++	-	+	++
	4	-	+	+	+	+
VI	1	-	-	+	-	-
	2	-	++	++	-	+
	3	-	++	-	++	-
	4	++	-	-	-	++

Perméabilité estimée basée sur le degré de coloration de la doxorubicine de disques mouillés après 30 minutes (+ + >1/2 disque, + = < 1/2 disque, - = non)

PERMEABILITE DES GANTS A DES CYTOTOXIQUES¹⁰

Produit	Concentration ⁿ¹¹ (mg/ml)	Souches de Salmonella	Latex chirurgical	PVC Pur	Latex examen	PVC fin
Carmustine	3,3	TA100	+	+	+	+
Thiotépa	10	TA100	+	+	+	+
Méchloréthamine hydrochloride	20	TA100	±	+	+	+
Cyclophosphamide	20	TA100	-	-	+	+
Paunorubicine hydrochloride	5	TA98	-	+	-	+
Doxorubicine	2	TA98	-	±	-	+
Mercaptopurine	10	TA100	-	±	-	+
Cisplatine	1	UTH8414	-	-	-	+
CHIP ¹²	5	TA100	-	-	-	+
Melphalan	10	TA100	-	-	-	+
Ifosfamide	50	TA100	-	-	-	+
Diaziquone	1	TA100	-	-	-	+
Téniposide	10	UTH8413	-	-	-	+
Etoposide	20	UTH8413	-	-	-	+
Mitoxantrone hydrochloride	2	TA98	-	-	-	+
Dacarbazine	10	TA100	-	-	-	+
Bléomycin sulfate	3	TA102	-	-	-	+
Mitomycine C	0,5	TA102	-	-	-	+
Fluorouracile	50	TA100	-	-	-	+
Floxuridine	100	TA100	-	-	-	+
PCNU ¹³	20	TA100	-	-	-	+

¹⁰ Déterminé par la mutagénicité ou la toxicité (fluorouracile et floxuridine) : + = perméable; ± = légère perméabilité, - = pas de perméabilité détectée

¹¹ concentration spécifiée du fabricant (excepté pour le méchloréthamine hydrochloride qui a été utilisé à 20 fois la concentration recommandée pour 1 % de perméabilité)

¹² Cis-cichloro-transdihydroxy-bis(isopropylamine)-platinum IV (produit en étude)

¹³ 1-(2-chloroéthyl)-3-(2,6-dioxo-3-piperidyl)-1-nitrosurea (id)

Laidlaw et al, Am.J. Hosp. Pharm., 1984, 41, 2618-2623

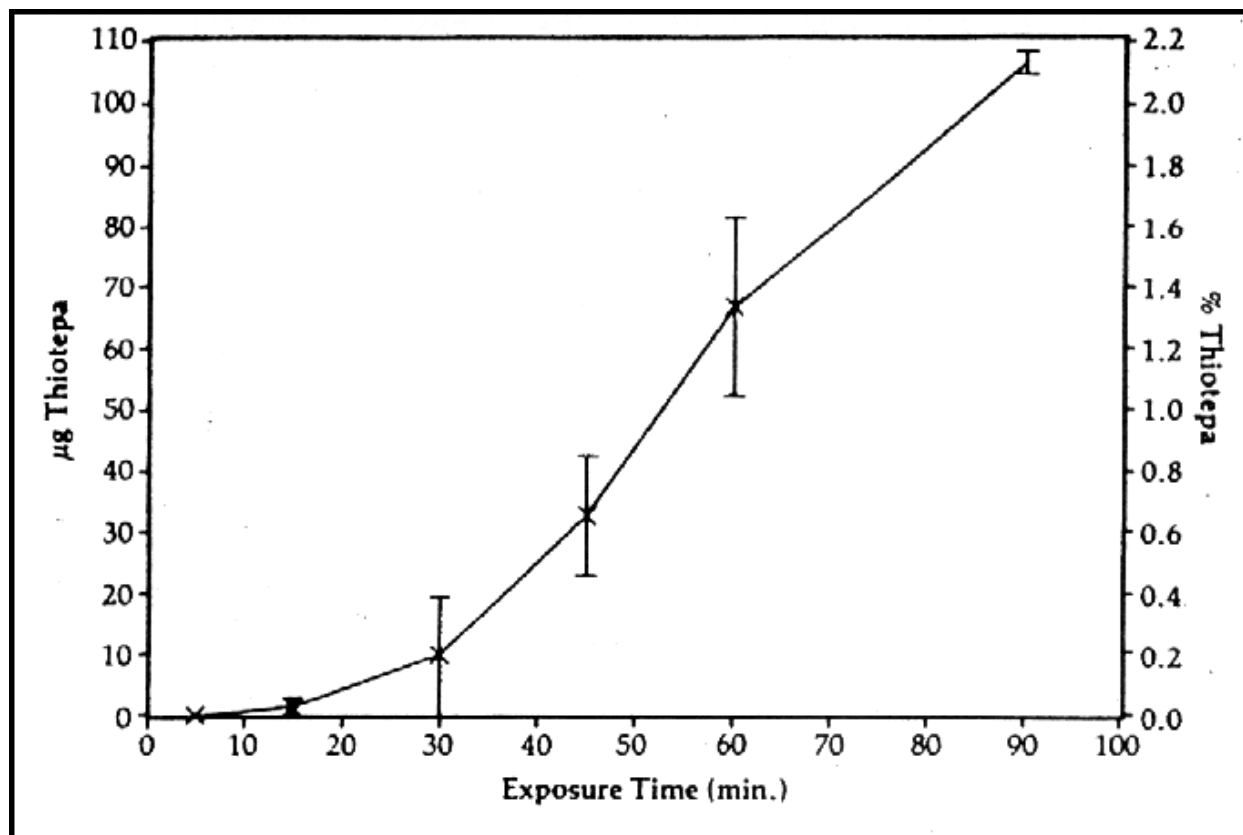
PERMEABILITE DES GANTS EN LATEX CHIRURGICAL AU THIOTEPA

Marque	Gant n°	Perméabilité de chaque doigt ¹⁴				
		1	2	3	4	5
I	1	0.0	21.4	8.6	1.1	0.0
	2	4.8	0.8	30.7	0.0	12.7
II	1	18.4	22.1	0.0	0.0	0.0
	2	2.5	18.9	10.4	0.0	0.0
III	1	42.4	7.9	25.1	10.1	22.9
	2	164.7	19.4	15.5	0.0	26.2
IV	1	0.0	0.0	0.0	0.0	7.9
	2	0.0	6.5	0.0	0.0	0.0

Laidlaw et al, Am.J. Hosp. Pharm., 1984, 41, 2618-2623

¹⁴ Déterminé par la mutagénicité des disques analysés après 30 mn d'incubation et exprimé en µg de thiotepa

PERMEABILITE DE GANTS EN LATEX CHIRURGICAL AU THIOTEPA



Laidlaw et al, Am.J. Hosp. Pharm., 1984, 41, 2618-2623