



anses

Travaux exposant aux cytostatiques

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Mars 2021

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 14 juin 2021

AVIS
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de
l'alimentation, de l'environnement et du travail
relatif aux travaux exposant aux cytostatiques

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.
L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.
Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.
Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L. 1313-1 du code de la santé publique).
Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses a été saisie le 17 novembre 2017 par la Direction générale du travail pour la réalisation de l'expertise suivante : « Identification de nouveaux procédés cancérigènes à inscrire à l'arrêté du 5 janvier 1993 modifié fixant la liste des substances, préparations et procédés cancérigènes »

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Le code du travail définit, dans son article R4412-60, les agents chimiques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) comme étant :

- toute substance ou mélange répondant aux critères de classification dans la catégorie 1A ou 1B des substances ou mélanges CMR définis à l'annexe I du règlement (CE) n°1272/2008 relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges (CLP) ;
- toute substance, tout mélange ou tout procédé inscrit dans **un arrêté conjoint des ministres chargés du travail et de l'agriculture fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérigènes.**

Actuellement, la liste figurant dans cet arrêté¹ est essentiellement issue de la transposition de l'annexe I de la directive 2004/37/CE (à l'exception du formaldéhyde pour lequel la décision a été prise au niveau national) et comporte les procédés suivants :

- fabrication d'auramine ;
- travaux exposant aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) présents dans la suie, le goudron, la poix, la fumée ou les poussières de la houille ;
- travaux exposant aux poussières, fumées ou brouillards produits lors du grillage et de l'électroraffinage des mattes de nickel ;
- procédé à l'acide fort dans la fabrication d'alcool isopropylique ;
- travaux exposant aux poussières de bois inhalables ;
- travaux exposant au formaldéhyde ;
- travaux exposant à la poussière de silice cristalline alvéolaire issue de procédés de travail.

Dans le cadre des révisions de la directive 2004/37/CE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés aux cancérogènes ou mutagènes au travail en cours de discussions au niveau européen, la Direction générale du travail (DGT) a saisi l'Anses le 17 novembre 2017 afin d'apporter un avis sur de nouveaux procédés cancérogènes pouvant relever de cet arrêté.

L'Anses a été saisie, via un appui scientifique et technique, **dans un premier temps**, afin de déterminer si quatre procédés identifiés par la DGT (i.e. travaux exposant aux fumées de soudage, travaux exposant à la silice cristalline, travaux exposant aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et travaux exposant aux cytostatiques²) pour lesquels il y a une forte suspicion du caractère cancérogène (sans qu'il existe de cadre réglementaire clair pour le définir) conjugué à une forte occurrence en milieu professionnel, peuvent relever de cet arrêté.

Il était demandé à l'Anses d'indiquer, le cas échéant, s'il existe des données de nature à mieux préciser et/ou restreindre le champ de ces quatre procédés pour le premier trimestre 2018.

Les travaux menés sur ces quatre procédés ont fait l'objet d'une note d'appui scientifique et technique (AST) publiée le 20 avril 2018 qui indiquait, faute de pouvoir conclure dans les délais impartis, la nécessité de poursuivre/approfondir les travaux pour les travaux exposant aux fumées de soudage, aux HAP et aux cytostatiques.

En effet, concernant les cytostatiques, en raison de leur action sur la prolifération des cellules cibles atteintes par le cancer mais aussi sur celle des cellules saines, ils sont susceptibles de présenter des propriétés cancérogènes. Les classifications de plusieurs cytostatiques par le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) et le National Toxicology Program (NTP) renforcent cette hypothèse. En effet, parmi 47 substances évaluées par le CIRC (liste

¹ Il s'agit de l'arrêté du 26 octobre 2020 abrogeant l'arrêté du 5 janvier 1993

² Concernant les cytostatiques, il est à noter que même si les substances actives destinées à être formulées dans des médicaments remplissent les conditions listées par le règlement CLP, celui-ci ne s'applique pas aux médicaments humains et vétérinaires à l'état fini (article 1^{er} du règlement CLP).

non exhaustive) et identifiées comme étant *a priori* des cytostatiques, certaines³ sont à la fois classées dans le groupe 1 du CIRC (IARC 2012) et considérées comme des « cancérogènes connus pour l'Homme » (« known to be a human carcinogen ») par le NTP (NTP, 2016) et seraient donc cohérentes avec une classification cancérogène de catégorie 1A selon le règlement CLP (cf annexe 1). Cependant, dans la mesure où l'existence de modes d'action pharmacologiques variés et de différents classements peut suggérer des propriétés cancérogènes plus ou moins sévères en fonction du composé considéré, une investigation plus approfondie, objet du présent rapport, a été jugée nécessaire (Anses 2018).

Dans un second temps, il a également été demandé à l'Anses de proposer une méthode permettant de conclure à la classification d'un procédé cancérogène et de définir des critères de classification pour justifier de l'inclusion d'un procédé à l'arrêté. Ces travaux feront l'objet d'un rapport d'expertise collective de l'Anses ultérieurement.

Les présents travaux visent à déterminer la pertinence de recommander les travaux exposant aux cytostatiques pour une inclusion à l'arrêté fixant la liste des substances, mélanges ou procédés cancérogènes.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR). L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « Procédés cancérogènes ». Les travaux relatifs aux travaux exposant aux cytostatiques en vue d'une identification en tant que procédés cancérogènes ont été présentés au CES le 23 janvier 2020, le 18 septembre 2020 et le 22 octobre 2020.

Le rapport d'expertise collective a été validé pour mise en consultation publique par le CES VSR le 22 octobre 2020.

Le rapport d'expertise collective a fait l'objet d'une consultation publique du 04 novembre au 03 décembre 2020. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le GT « Procédés cancérogènes ». Le CES VSR a ensuite adopté la version finalisée le 11 décembre 2020.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

Afin d'améliorer la compréhension de la problématique des principes actifs des médicaments anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques en milieu professionnel, des auditions ont été réalisées afin de collecter des informations sur les expositions à ces principes actifs lors de la

³ l'azathioprine, le busulfan, le chlorambucile, le cyclophosphamide, le melphalan et le thiotépa

fabrication, du conditionnement, de la préparation, du transport et de la manipulation des médicaments mais aussi des expositions du fait de la contamination de l'environnement de travail ou *via* la gestion des déchets et des *excreta*. Ainsi, l'Anses a auditionné les personnes et organisations suivantes : deux personnes travaillant à l'École nationale vétérinaire de Maisons-Alfort (ENVA), des représentants du réseau européen de biosécurité (ou European Biosafety Network), une personne de l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS), deux personnes de l'Assistance publique des hôpitaux de Paris (AP-HP).

L'identification des principes actifs des médicaments anticancéreux cytostatiques / cytostatiques à usage humain et vétérinaire a été établie avec l'appui d'un expert du GT, par ailleurs membre de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) pour les médicaments à usage humain et d'une personne de l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV), externe au GT, pour les médicaments à usage vétérinaire.

Une première analyse et synthèse de la littérature scientifique a été réalisée le 17 février 2020 sur la base Pubmed afin de décrire les effets indésirables rapportés chez les travailleurs exposés aux anticancéreux. Une seconde recherche bibliographique a été menée sur le risque de cancers secondaires chez des patients traités par chimiothérapie, afin d'évaluer le potentiel cancérigène de principes actifs de médicaments anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques auxquels certaines catégories professionnelles peuvent être exposées. Plusieurs requêtes ont été réalisées avec l'aide d'une experte du groupe de travail et de l'institut national du cancer (INCA) sur deux moteurs de recherche (Pubmed et Web of Science) en mai et juin 2020.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES VSR

Périmètre de l'expertise et définition des substances d'intérêt

La demande émanant de la DGT portait sur la justification de l'inclusion des travaux exposant aux cytostatiques dans l'arrêté fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérigènes qui permet de transposer en droit français l'annexe I de la directive 2004/37/UE. Pour pouvoir être inclus dans l'arrêté, une substance, un mélange ou un procédé doit répondre aux critères de classification des agents cancérigènes 1A et 1B définis dans le règlement CLP ou à des critères pouvant être jugés équivalents à ces derniers. Il est à souligner que l'objectif de cette expertise n'était pas d'évaluer en détail les données de cancérigénicité au regard des critères de classification selon le règlement CLP mais de s'appuyer sur des évaluations de la cancérigénicité déjà existantes.

Les discussions au sein du groupe de travail ont, tout d'abord, conduit à cibler cette expertise sur « les principes actifs des médicaments anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques » ayant comme mécanisme d'action une cytotoxicité directe sur les cellules *via* des effets sur l'ADN ou sur des processus de réplication cellulaire. En effet, ces principes actifs sont capables d'induire des effets indésirables quel que soit le niveau d'exposition (effet sans seuil). Au contraire, pour les principes actifs qui agissent par un autre mécanisme, un niveau d'exposition significatif est nécessaire pour provoquer des effets indésirables (effet à seuil).

Par ailleurs, n'ont pas été retenus dans cette expertise, les principes actifs utilisés en hormonothérapie et en immunothérapie car considérés comme agissant par un autre mécanisme d'action. Les anticorps monoclonaux non conjugués n'ont également pas été retenus dans l'expertise en raison de leurs hauts poids moléculaires limitant leur absorption et donc le risque de survenue de cancers suite à une exposition professionnelle.

Expositions potentielles

De nombreux personnels sont potentiellement concernés par une exposition à ce type de principes actifs : de la fabrication à la manipulation, en passant par le transport, la gestion des déchets, le nettoyage... Ils sont utilisés en médecine humaine et vétérinaire dans les établissements de santé, en milieu hospitalier ou non : hôpitaux, unités oncologiques spécialisées, soins médicaux à domicile, hospices, maisons de soins, cliniques vétérinaires. Les principes actifs anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques peuvent aussi être utilisés dans d'autres services que celui de l'oncologie, comme ceux de la rhumatologie, l'immunologie, la néphrologie, la dermatologie, la gynécologie, etc. (Lepage 2016, Enva 2019, Ndaw 2019, Réseau européen de biosécurité 2019, Assistance publique des Hôpitaux de Paris 2020, Matinet, Rosankis, et Léonard 2020).

Description de la méthodologie mise en œuvre

La revue de la littérature n'a pas permis d'identifier des études épidémiologiques de qualité suffisante pour conclure de façon globale sur le caractère cancérigène des principes actifs anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques chez les travailleurs (Skov *et al* 1990 & 1992 ; Gabriele *et al* 1993 ; Szmyd et Haus 2011 ; Villarini *et al* 2016 ; Mahmoodi *et al* 2016 ; Ursini *et al* 2019). Il a donc été décidé de lister tous les principes actifs d'intérêt pour cette expertise et de documenter leurs classifications établies par différents organismes évaluant la cancérigénicité d'agents chimiques. Le groupe de travail a ensuite décidé d'établir une liste de substances actives cytotoxiques / cytostatiques, utilisées en médecine humaine et vétérinaire pouvant répondre aux critères devant être remplis en vue d'une inclusion dans l'arrêté.

Ainsi, le groupe de travail a retenu en première intention les agents classés en tant que cancérigènes de catégories 1A et 1B selon le règlement CLP et les agents classés par le CIRC dans les groupes 1 et 2A dont les critères de classification sont jugés équivalents à ceux du CLP (cf. Annexe 1). Dans le cas où les classifications du CIRC et de l'UE ne sont pas concordantes (c'est-à-dire : une classification en catégorie 1A ou 1B selon le CLP versus une classification en groupe 2B du CIRC, ou une classification en groupe 1 ou 2A du CIRC versus une classification en catégorie 2 selon le CLP), une évaluation au cas par cas de chacune des substances et des évaluations par le CLP et le CIRC doit être effectuée afin de statuer sur son inclusion ou non à l'arrêté.

Sont ensuite retenus en seconde intention pour inclusion les agents classés dans les catégories les plus élevées par l'US EPA, le NTP, l'ACGIH® et le SGH au Japon à savoir dans les catégories : « carcinogenic to Humans » pour l'US EPA, « known to be a human carcinogen » pour le NTP, « A1 » pour l'ACGIH® et « 1A » et « 1B » pour le SGH au Japon.

Par ailleurs, d'après un travail d'équivalence des systèmes de classification pour les agents cancérigènes réalisé à l'Anses, certains agents classés par le CIRC dans le groupe 2B peuvent s'apparenter à une classification en catégorie 1B du CLP (cf. Annexe 1). Cette approche par équivalence est principalement utilisée dans le cadre de travaux de priorisation ou de prévention sur le risque cancérigène. Le travail mené par les experts consiste à identifier les médicaments anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques dont le potentiel cancérigène est avéré ou supposé, d'après les termes du règlement CLP. C'est pourquoi les experts n'ont pas considéré que l'équivalence proposée entre le groupe 2B du CIRC et la catégorie 1B du règlement CLP soit pertinente pour les travaux de cette expertise. De plus, il peut être noté que les classifications dans le groupe 2B attribuées par le CIRC pour certains médicaments anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques sont en général basées sur des études de cancérigénicité non standard, réalisées par voie parentérale. D'après les critères de classification tels que précisés dans le règlement CLP, ce type d'études ne permet pas de classer des substances en tant que cancérigènes de catégories 1A ou 1B.

Les catégories de classifications « likely » de l'US EPA, « reasonably anticipated to be a human carcinogen » pour le NTP et « A2 » pour l'ACGIH® n'ont pas été jugées par les experts comme équivalentes à des catégories 1A ou 1B du règlement CLP. Elles n'ont donc pas été considérées pour établir la liste des agents cancérigènes à inclure dans l'arrêté.

Analyse et résultats

Au total, 18 substances sont proposées à ce jour pour une inclusion dans l'arrêté sur la base de leurs classifications CLP ou CIRC. Parmi elles, 11 appartiennent à la famille des alkylants (busulfan, carmustine, chlorambucile, chlorméthine [sous forme de chlorhydrate], cisplatine, cyclophosphamide, lomustine, melphalan, procarbazine [sous forme de chlorhydrate], thiotépa, tréosulfan), trois à la famille des anti-topoisomérases II (adriamycine ou doxorubicine [sous la forme de chlorhydrate], étoposide, téniposide), une inhibe l'ADN méthyl-transférase (azacitidine), une autre est un anti-métabolite (azathioprine) et la dernière, le trioxyde d'arsenic, n'appartient à aucune classe thérapeutique spécifique. En plus de ces substances, les experts ont souhaité ajouter à la liste la prednimustine (appartenant à la famille des alkylants) qui s'hydrolyse en chlorambucile, classé par le CIRC dans le groupe 1. Au moment de l'expertise, aucune substance n'était classée comme cancérigène dans les catégories supérieures de l'US EPA, du NTP, de l'ACGIH® et du SGH au Japon, sans avoir été au préalable identifiée comme cancérigène 1A ou 1B selon le CLP ou 1 ou 2A par le CIRC. Les substances ainsi répertoriées sont, dans la majorité des cas, des substances anticancéreuses cytotoxiques / cytostatiques connues depuis de nombreuses années. Or, de nouveaux traitements et médicaments apparaissent régulièrement sur le marché. La liste des substances à considérer ayant été définie à la date de réalisation de cette expertise, elle nécessitera une mise à jour en fonction de l'avancée des connaissances. Une veille est donc particulièrement importante pour les substances récemment mises sur le marché qui n'ont pas fait, à ce jour, l'objet d'une expertise de leur potentiel cancérigène par un organisme reconnu ou pour lesquelles très peu de données de toxicologie sont actuellement disponibles. Les experts tiennent également à souligner l'importance de produire des données de cancérigénicité pour ces nouvelles substances.

En plus de cette liste de substances considérées comme des cancérigènes, les experts se sont questionnés sur la possibilité d'inclure des classes thérapeutiques dans leur ensemble. Cependant, il a été constaté que, dans de nombreux cas, le niveau de détails des résultats de l'évaluation de la cancérigénicité faite par les agences du médicament synthétisés dans les résumés des caractéristiques produits (RCP) empêchait toute analyse critique. Ainsi, une identification de familles thérapeutiques potentiellement cancérigènes n'a pas pu aboutir. Une homogénéisation de la présentation des données incluses dans le RCP serait donc souhaitable afin de pouvoir exploiter ces conclusions systématiquement pour l'évaluation de la cancérigénicité des molécules.

En l'absence de données pertinentes investiguant une association entre une exposition professionnelle à des anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques et le risque de développer un cancer, les experts ont souhaité s'intéresser au risque de cancers secondaires chez des patients traités par chimiothérapie, afin d'évaluer le potentiel cancérigène de ces médicaments auxquels certaines catégories professionnelles peuvent être exposées pour identifier des familles thérapeutiques, des protocoles ou des principes actifs potentiellement cancérigènes.

Ainsi, la leucémie est le cancer chimio-induit le plus couramment rencontré et pour lequel les preuves s'accumulent sur l'implication des alkylants et des anti-topoisomérases (Inca 2013; Swerdlow *et al.* 2011 ; Iarc 2012). L'estimation du risque cancérigène des traitements de chimiothérapie à partir des données obtenues chez des patients est néanmoins complexifiée par le fait que ceux-ci sont multi-exposés (association de plusieurs médicaments, radiothérapie ou autres). En particulier, la prise en charge de nombreux cancers fait appel à des traitements de chimiothérapie couplés à des traitements de radiothérapie dont le potentiel cancérigène est clairement avéré (Iarc 2012 ; Franklin *et al.* 2015, Wong *et al.* 2014 ; Swerdlow *et al.* 2011). De plus, du fait du temps de latence entre la prise d'un traitement et l'apparition d'un cancer secondaire, certains risques décrits dans la littérature sont liés à la mise en œuvre de stratégies thérapeutiques qui ont évolué dans le temps et qui ne concernent pas les patients traités plus récemment (Al-Juhaishi, Khurana, et Shafer 2019; Inca 2013 ; Iarc 2012). A l'inverse, le recul nécessaire à l'évaluation de la cancérigénicité n'est pas suffisant pour les médicaments nouvellement mis sur le marché. Des préoccupations soulevées lors de l'analyse des RCP et des évaluations de la FDA⁴ ont conduit les experts à réaliser une analyse de la littérature spécifique pour huit anticancéreux. Le peu d'études identifiées n'apportent pas, à ce jour, de preuve adéquate d'une augmentation de cancers secondaires lors des traitements à la cladribine, au méthotrexate, à la mitoxantrone ou au pipobroman. Analysées dans leur ensemble, les données relatives au dabrafénib, à l'ibrutinib, au sorafénib et au vémurafénib suggèrent un risque accru de cancers cutanés avec ces inhibiteurs de tyrosines kinases (Hauschild *et al.* 2019 ; Coutre *et al.* 2019 ; Bond *et al.* 2020 ; Brose *et al.* 2014 ; Boussemart *et al.* 2016). Cependant, les preuves restent actuellement limitées pour pouvoir conclure sur les propriétés cancérigènes intrinsèques de ces substances au regard des critères définis dans cette expertise. Ces substances ne sont donc pas actuellement proposées pour une inclusion dans l'arrêté.

⁴ Il s'agit de la Food and Drug Administration (soit l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux)

Par ailleurs, la réalisation de ces travaux d'expertise, au travers des différentes auditions menées (personnels de l'AP-HP, de l'école vétérinaire de Maisons-Alfort, du réseau européen de biosécurité et de l'INRS) et des contributions reçues lors de la consultation publique, a permis de mettre en évidence l'existence de réglementations, procédures, guides ou protocoles encadrant la manipulation de ces médicaments anticancéreux cytotoxiques/ cytostatiques dans le cadre de la prévention des risques professionnels. Ces documents (procédures mises en œuvre à l'AP-HP sur la manipulation des cytotoxiques lors de l'hospitalisation à domicile et à l'hôpital, procédure en cas de déversement accidentel, brochure de l'INRS, guide réglementaire des bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire élaboré par le conseil supérieur de l'ordre des vétérinaires) mériteraient d'être mutualisés en vue de l'élaboration d'un guide de bonnes pratiques national ou européen permettant de synthétiser les mesures de prévention à mettre en œuvre pour les différents types de professionnels potentiellement exposés aux principes actifs anticancéreux. La nécessité de sensibiliser et de former le personnel en contact avec ces principes actifs a également été indiquée lors des auditions. Ceci est d'autant plus important qu'un renouvellement fréquent du personnel est observé notamment dans les services hospitaliers ayant recours à ces médicaments (Enva 2019, Ndaw 2019, Réseau européen de biosécurité 2019, Assistance publique des Hôpitaux de Paris 2020, Labrèche *et al.* 2020).

Enfin, il faut souligner que cette expertise s'est intéressée uniquement au caractère cancérigène des principes actifs anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques. Cependant, d'autres types de principes actifs non considérés dans cette expertise peuvent aussi avoir des propriétés cancérigènes et /ou génotoxiques qui mériteraient d'être investiguées. Par ailleurs, du fait de leur cytotoxicité directe sur les cellules *via* des effets sur l'ADN ou sur des processus de réplication cellulaire, certains principes actifs de médicaments anticancéreux peuvent être à l'origine d'un risque d'infertilité et/ou d'effets tératogènes qui devraient être pris en compte pour la prévention des risques professionnels.

Recommandations

Au regard des éléments présentés dans le rapport, le CES émet des recommandations relatives à :

- la mise à jour de l'arrêté fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérigènes (voire de l'annexe I de la directive 2004/37/UE) ;
- la protection et la sensibilisation des professionnels potentiellement exposés aux substances actives cytotoxiques / cytostatiques cancérigènes ;
- l'amélioration des connaissances sur le risque cancérigène lié à une exposition à des médicaments anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques.

Afin de mettre à jour l'arrêté fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérigènes, le CES recommande :

d'ajouter à l'arrêté : les travaux exposant aux substances actives cytotoxiques / cytostatiques intervenant notamment dans le cadre de traitements anticancéreux à usage humain et

vétérinaire et considérées comme équivalentes à des cancérogènes de catégorie 1A ou 1B selon le règlement CLP.

- Les circonstances d'exposition à prendre en compte sont notamment les suivantes :
 - exposition lors de la fabrication, du conditionnement, de la préparation, du transport et de la manipulation des médicaments ;
 - exposition lors de la mise en œuvre de protocoles impliquant une ou plusieurs des substances listées ci-dessous ;
 - exposition du fait de la contamination de l'environnement de travail ou *via* la gestion des déchets et des *excreta*.

- La liste des substances actives à prendre en compte est la suivante :
 - adriamycine ou doxorubicine [n°CAS : 23214-92-8] (sous la forme de chlorhydrate dans la spécialité pharmaceutique [n°CAS : 25316-40-9])
 - azacitidine [n°CAS : 320-67-2]
 - azathioprine [n°CAS : 446-86-6]
 - busulfan [n°CAS : 55-98-1]
 - carmustine [n°CAS : 154-93-8]
 - chlorambucile [n°CAS : 305-03-3]
 - chlorméthine (tri) [n°CAS : 51-75-2] (sous la forme de chlorhydrate dans la spécialité pharmaceutique [n°CAS : 55-86-7])
 - cisplatine [n°CAS : 15663-27-1]
 - cyclophosphamide [n°CAS : 50-18-1]
 - étoposide [n°CAS : 33419-42-0]
 - lomustine [n°CAS : 13010-47-4]
 - melphalan [n°CAS : 29069-24-7]
 - prednismustine [n°CAS : 29069-24-7]
 - procarbazine [n°CAS : 671-16-9] (sous la forme de chlorhydrate dans la spécialité pharmaceutique [n°CAS : 366-70-1])
 - téniposide [n°CAS : 29767-20-2]
 - thiotépa [n°CAS : 52-24-4]
 - tréosulfan [n°CAS : 299-75-2]
 - trioxyde d'arsenic [n°CAS : 1327-53-3]

Afin de protéger et de sensibiliser les professionnels potentiellement exposés aux principes actifs des médicaments anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques à usage humain et vétérinaire, le CES recommande :

- conformément aux dispositions du code du travail,
 - de réaliser **au moins annuellement** une évaluation du risque de cancérogénicité pour les différents personnels impliqués afin de mettre en œuvre les moyens de prévention et de protection adéquats ;
 - de sensibiliser au risque cancérogène le personnel en contact avec ces substances, dès leur arrivée et régulièrement, de la fabrication dans l'industrie pharmaceutique, à la gestion des déchets et des *excreta* en incluant la manipulation (établissement de santé ou laboratoire de recherche) et le nettoyage, tant en médecine humaine (services d'oncologie et autres) qu'en médecine vétérinaire ;
- de mettre en place un suivi des expositions des professionnels notamment par la réalisation d'une surveillance biologique des expositions et de développer les outils associés; quand la surveillance biologique des expositions n'est pas possible, une

- surveillance environnementale de l'exposition *via* des mesures de contamination surfacique et/ou *via* des mesures atmosphériques doit être envisagée ;
- d'intégrer un module de formation sur le risque cancérigène lié à ces médicaments dans le *cursus* de formation des personnels de santé ;
 - de réaliser un guide national voire européen de bonnes pratiques à destination de tous les professionnels potentiellement exposés aux principes actifs anticancéreux, de la réception au nettoyage et à la gestion des déchets et *excreta*, afin de définir des procédures standardisées à appliquer dans les différentes situations d'exposition.

Afin d'améliorer les connaissances sur le risque cancérigène lié à l'exposition aux médicaments, le CES recommande :

- de prévoir et d'organiser la mise à jour de la liste de substances actives en menant une veille bibliographique sur les thérapies anticancéreuses, incluant notamment les nouvelles molécules ;
- d'étendre la réflexion à tous les principes actifs présentant un potentiel génotoxique et/ou une suspicion de potentiel cancérigène ;
- de proposer des substances actives médicamenteuses comme candidats potentiels à la classification selon le règlement CLP ;
- d'améliorer et harmoniser les conclusions de la section 5.3 des RCP relative à la génotoxicité et cancérigénicité des médicaments à usage humain.

Cette expertise s'est focalisée sur le caractère cancérigène de ces substances. Par ailleurs, ces principes actifs peuvent également présenter des effets sur la reproduction et le développement qui doivent être également pris en compte pour la prévention des risques professionnels.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail mène un cycle d'expertises en santé travail relatif à l'identification de procédés cancérigènes à inscrire dans la réglementation pour la protection des travailleurs. La finalité de ces travaux est la maîtrise des risques professionnels associés à la mise en œuvre de ces procédés afin de prévenir les effets mutagènes ou cancérigènes. Le présent avis concerne les travaux exposant à des principes actifs cytotoxiques et cytostatiques mis en œuvre en médecine humaine et vétérinaire.

L'Anses endosse les conclusions et les recommandations du CES « Valeurs sanitaires de référence ». L'Agence note que, si l'inscription de l'exposition à des principes actifs de produits de santé à la liste des procédés cancérigènes constituerait une première, cette situation n'est pas différente dans son principe, en termes de gestion des risques professionnels, de celle accompagnant l'utilisation de rayonnements ionisants à des fins médicales, diagnostiques ou thérapeutiques.

L'Anses souligne que le périmètre de cette expertise a été volontairement délimité aux principes actifs cytotoxiques / cytostatiques utilisés dans le traitement de cancers et agissant par une cytotoxicité directe sur les cellules *via* des effets sur l'ADN ou sur des processus de réplication cellulaire. Ce choix de se limiter aux traitements anticancéreux résulte d'une volonté

de pouvoir considérer les principales sources d'expositions dans un délai compatible avec les discussions entamées au niveau européen dans le cadre de la directive 2004/37/CE. Aussi, elle appelle l'attention, sur le fait que des principes actifs cytotoxiques / cytostatiques cancérigènes sont susceptibles d'être utilisés pour d'autres indications que le traitement de cancers et qu'ils ont également vocation à être considérés dans le cadre de la prévention des risques professionnels.

Par ailleurs, l'Anses a également noté qu'en médecine vétérinaire, il existe d'ores et déjà un encadrement réglementaire de l'emploi des médicaments anticancéreux présentant un profil cancérigène, mutagène et toxique pour la reproduction au travers de l'arrêté du 18 juin 2009 relatif aux bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire, dont le pendant n'existe pas en médecine humaine. N'ayant pas mené une évaluation de l'application de cette réglementation sur le terrain, les recommandations du présent avis ont été émises indépendamment de celle-ci. Les employeurs concernés pourront néanmoins s'appuyer sur les dispositions qu'ils mettent en œuvre pour les ré-examiner à la lumière de ces recommandations.

Enfin, l'Anses tient à souligner que certains principes actifs de médicaments cytotoxiques / cytostatiques peuvent également présenter des effets sur la reproduction et le développement qui doivent être également pris en compte dans le cadre de la prévention des risques professionnels, mais qui n'ont pas été traités dans le cadre du présent avis compte tenu de son périmètre.

Dr Roger Genet

MOTS-CLÉS

Cytotoxiques, cytostatiques, médicaments anticancéreux, cancérogène, médicaments dangereux, antinéoplasiques, exposition professionnelle

Cytotoxic, cytostatic, anticancer drugs, carcinogen, hazardous drugs, antineoplastics, occupational exposure

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des équivalences considérées entre la classification CLP et les autres systèmes de classification

Combinaison de preuves			CLP	CIRC	US EPA (2005)	ACGIH®	NTP
Données humaines	Données animales	Considérations additionnelles / Données mécanistiques					
Suffisantes			1A	1	<i>Carcinogenic to Humans</i>	A1	<i>Known</i>
	Suffisantes	Liste de considérations non exhaustive et non nécessairement satisfaite entièrement : - type de tumeur pertinent chez l'Homme - incidence de base faible chez les animaux - effets sur des sites multiples - évolution vers la malignité - effets apparaissant chez plusieurs espèces (une seule espèce peut suffire)	1B	2A	<i>Likely</i>	A2 ou A3 A2 est utilisée généralement quand <i>limited evidence in humans & sufficient evidence in animals</i>	RAHC
Limitées	Limitées (différent des autres organismes)	- effets apparaissant chez les deux sexes (un seul sexe peut suffire) - mécanisme d'action pertinent chez l'Homme	1B (Cas par Cas)	2B (Exceptionnellement 2A)			
Limitées			2				
	Limitées	Liste de considérations non exhaustive et non nécessairement satisfaite entièrement : - pas d'évolution vers la malignité - tumeurs spontanées à des fortes doses, ou chez des souches d'animaux sensibles ⁽¹⁾ - mécanisme d'action traduisant l'existence d'un seuil de toxicité	2 ou pas de classification ⁽¹⁾	2B ou 3	<i>Suggestive</i>	A3	Pas de classification
		Mutagénicité	2	2B ou 3	Pris en compte mais non suffisant pour assigner une catégorie		
		Appartient à une famille d'agents cancérrogènes (Selon le classement de la famille d'agent)	1A, 1B, 2	1 ou 2A	Pris en compte mais non suffisant pour assigner une catégorie		RAHC
		Mécanisme d'action non opérationnel chez l'Homme	Pas de classification	3 (si données animales suffisantes)	<i>Not likely</i>	A5	Pas de classification

RAHC : reasonably anticipated to be a human carcinogen

**Identification de travaux ou de procédés à inscrire à
l'arrêté fixant la liste des substances, mélanges et
procédés cancérogènes**

Expertise relative aux travaux exposant aux cytostatiques

Saisine n°2017-SA-0237

**RAPPORT
d'expertise collective**

Comité d'experts spécialisés « Valeurs sanitaires de référence »

Groupe de travail « Procédés cancérogènes »

Décembre 2020

Mots clés

Cytotoxiques, cytostatiques, principes actifs, médicaments, médicaments anticancéreux, cancérogènes, travaux, procédés, antinéoplasiques, expositions professionnelles

Cytotoxic, cytostatic, active principle ingredients, drugs, anticancer drugs, carcinogen, work, process, antineoplastics, occupational exposures

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL

Président

Jean-François DORE – Directeur de recherche émérite à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale à l'Inserm – Compétences : cancérologie, rayonnements UV

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'Université de Montréal – Compétences : chimiste toxicologue, hygiène industrielle

M. Matthew BURBANK – Pharmacien toxicologue, évaluateur non clinique à l'ANSM en oncologie – Compétences : toxicologie non-clinique, oncologie

Mme Alice DESBIOLLES - Médecin de santé publique à l'INCA - Compétences : facteurs de risques environnementaux et professionnels des cancers

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : toxicologie médicale, médecine du travail

Mme Martine GOLIRO – Ingénieur conseil à la CARSAT Midy-Pyrénées – Compétences : substitution des CMR en milieu professionnel, évaluation des risques professionnels

M. Pascal GUENEL - Directeur de recherche à l'INSERM - Compétences : épidémiologie des cancers

Mme Agnès KARINTHI – DOYON – Chargée de projets en risque chimique à l'AST Grand Lyon – Compétences : hygiène du travail, substitution des CMR en milieu professionnel, évaluation des risques professionnels – Démission du GT en mai 2020

M. Hubert MONNIER - Chercheur, responsable d'études à l'INRS Nancy – Compétences : procédés de traitement thermique de surface qui génèrent des HAP, génie des procédés

Mme Corinne PILORGET - Chargée de projets scientifiques à Santé Publique France / UMRESTTE Université Claude Bernard Lyon 1 – Compétences : matrices emploi-exposition en milieu professionnel, évaluation des expositions professionnelles

M. Raymond VINCENT - Retraité (anciennement Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications (INRS)) – Compétences : chimie, métrologie des polluants, évaluation des risques professionnels

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) (2017-2020)

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail 19 – Compétences : Médecine du travail, toxicologie

Vice-président

M. Raymond VINCENT - Retraité (anciennement Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications (INRS)) - Compétences : chimie, métrologie des polluants, évaluation des risques professionnels

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'Université de Montréal – Compétences : Chimiste toxicologue, hygiène industrielle

M. Stéphane BINET – Pharmacien toxicologue à la Direction des Études et Recherches à l'INRS – Compétences : toxicologie générale et industrielle

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, toxicologie générale

Mme Anne CHEVALIER – Retraîtée de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences : épidémiologie

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Section des Monographies du CIRC (IMO). Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Rex FITZGERALD – Expert en toxicologie réglementaire au Centre Suisse de Toxicologie Humaine Appliquée - Compétences : toxicologie de la reproduction, neurotoxicité du développement, évaluation des risques humains

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale, médecine du travail

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain. IREC – Compétences : médecine, toxicologie industrielle et environnementale

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

Mme Cécile KAIRO – Évaluateur de risques sanitaires à Santé publique France - Compétences : Docteur en pharmacie spécialisé en environnement, toxicologie générale et évaluation des risques

Mme Laila LAKHAL – Ingénieur INRA unité Toxalim - Compétences : Toxicologie, métabolisme, perturbateurs endocriniens

M. Frédéric LIRUSSI – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHRU de Besançon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité

Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe

« Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle

Mme Anne PLATEL – Maître de conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Laboratoire de Toxicologie Génétique, Institut Pasteur de Lille - Compétences : Toxicologie, Génotoxicité, QSAR

M. Henri SCHROEDER – Professeur associé à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine – Laboratoire CALBINOTOX, EA 7488 - Pharmacien neurobiologiste - Compétences : Neurotoxicité, polluants environne taux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève - Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

M. Claude VIAU – Professeur titulaire retraité, actuellement Professeur associé du Département de santé environnemental et santé au travail, École de santé publique à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, Indicateurs Biologiques d'Exposition, hygiène industrielle, métrologie des polluants – démission en juin 2020

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Lauranne VERINES-JOUIN – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Anses

Contribution scientifique

M Nabil BENHAJKASSEN – Interne en pharmacie - Anses

Mme Dominique BRUNET – Adjointe au chef de l'unité Evaluation des Substances chimiques – Anses

Mme Sandrine CHARLES – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Anses

M Christophe ROUSSELLE – Chef de l'unité Evaluation des Substances chimiques - Anses

Secrétariat administratif

Mme Patricia RAHYR – Anses

AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

Assistance publique des hôpitaux de Paris

M Eric CAUDRON – responsable d'une unité de production (pharmacie)

Mme Bénédicte MITTAINE-MARZAC - Responsable de la pharmacie à l'hospitalisation à domicile (HAD)

Ecole nationale vétérinaire de Maisons-Alfort

M. Jérémie BEGUIN – Consultant en cancérologie – Ecole nationale vétérinaire de Maisons-Alfort (ENVA)

M. Régis SALVETAT – Assistant de prévention - Ecole nationale vétérinaire de Maisons-Alfort (ENVA)

European Biosafety Network

M. Ian LINDSEY – Secrétaire – European Biosafety Network

M. Paul SESSINK – Chimiste et président de la société Exposure Control

M. Nicolas SIMON – Professeur en pharmacie clinique – Université de Lille

Experts en hygiène du travail

Mme Sophie NDaw - Responsable d'études – Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS)

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Sigles et abréviations	9
Liste des tableaux.....	11
Liste des figures	12
1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise.....	13
1.1 Contexte.....	13
1.2 Objet de la saisine.....	13
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	15
1.3.1 Moyens mis en œuvre et organisation.....	15
1.3.2 Autres moyens mis en œuvre et organisation	15
1.4 Champ d'expertise de l'étude	16
1.5 Prévention des risques de conflits d'intérêts.	17
2 Les médicaments anticancéreux	18
2.1 Définitions	18
2.2 Classes thérapeutiques des principes actifs des médicaments anticancéreux	20
2.2.1 Chimiothérapie classique.....	20
2.2.2 Thérapie ciblée	25
2.2.3 L'hormonothérapie	28
2.2.4 L'immunothérapie	29
2.2.5 Autres traitements contre le cancer	29
2.3 Données d'exposition professionnelle	30
2.3.1 Expositions en médecine humaine	30
2.3.1.1 Types de personnels potentiellement exposés ou activités exposantes	30
2.3.1.2 Préparation et utilisation des médicaments.....	31
2.3.1.3 Evaluation des expositions	32
2.3.1.4 Moyens de protection et sensibilisation sur le risque cancérigène.....	33
2.3.2 Expositions en médecine vétérinaire	35
2.3.2.1 Types de personnels potentiellement exposés ou activités exposantes sur la base de l'audition de l'ENVA.....	35
2.3.2.2 Préparation des médicaments et moyens de protection sur la base de l'audition de l'ENVA.....	36
3 Le caractère cancérigène des principes actifs des médicaments anticancéreux cytotoxiques/ cytostatiques.....	38
3.1 Données chez les travailleurs exposés	38
3.2 Organismes évaluant les propriétés de cancérigénicité des principes actifs des médicaments anticancéreux	40
3.2.1 Les agences réglementaires en charge de l'autorisation de la mise sur le marché des médicaments à usage humain et vétérinaire (ANSM, ANMV, EMA, FDA)	40
3.2.2 Le système général harmonisé des Nations Unies	42
3.2.2.1 Le règlement CLP	43
3.2.2.2 Le système de classification du Japon	44
3.2.3 Le CIRC	44

3.2.4	Le NTP	44
3.2.5	L'US EPA	45
3.2.6	L'ACGIH®	45
3.3	Identification des principes actifs des médicaments anticancéreux cytotoxiques/cytostatiques avec un potentiel cancérigène.....	45
3.3.1	Méthodologie	45
3.3.2	Liste des principes actifs / protocoles anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques considérés équivalents à des cancérigènes de catégorie 1A et 1B selon le CLP.....	47
3.4	Pistes de réflexions complémentaires.....	49
3.4.1	Identification de classes thérapeutiques potentiellement cancérigènes	50
3.4.1.1	Méthodologie.....	50
3.4.1.2	Interprétation des résultats.....	50
3.4.2	Cancers secondaires	51
3.4.2.1	Méthodologie.....	51
3.4.2.2	Résultats des différentes recherches bibliographiques	53
3.4.2.2.1	<i>Par cancer primaire et/ou type de chimiothérapie</i>	53
3.4.2.2.2	<i>Par principe actif anticancéreux</i>	56
3.5	Conclusion.....	61
4	Recommandations	64
5	Bibliographie.....	67
ANNEXES	74
Annexe 1	: Lettre de saisine.....	75
Annexe 2	: Tableau récapitulatif des équivalences entre la classification CLP et les autres systèmes de classification.....	78
Annexe 3	: Résultat de l'approche par classe thérapeutique	79
Annexe 4	: Consultation publique	104
Annexe 5	: Suivi des actualisations du rapport.....	105

Sigles et abréviations

ABVD : Adriamycine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine

ACGIH®: American Conference of Governmental Industrial Hygienists

ACVBP : Adriamycine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone

ADC : Antibody-Drug Conjugates (ou conjugués anticorps-médicaments)

ADN : Acide désoxyribonucléique

AP-HP : Assistance publique des hôpitaux de Paris

ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AOP : Adverse Outcome Pathway (ou mécanisme de l'effet indésirable)

AST : Appui scientifique et technique

ASV : Auxiliaire spécialisé vétérinaire

BRCA : BReast Cancer (cancer du sein)

CAS : Chemical Abstracts Service

CES : Comité d'experts spécialisés

CE : Communauté Européenne

CI : Confidence interval (intervalle de confiance)

CIM : Classification internationale des maladies

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer

CLP : Classification, Labelling, Packaging (classification, étiquetage, emballage)

CMR : Cancérogène, mutagène, reprotoxique

CRPV : Centres régionaux de pharmacovigilance

DASRI : Déchets d'activités de soins à risques infectieux

DFG: German Research Foundation

DGT : Direction générale du travail

ECHA : European Chemicals Agency (agence européenne des produits chimiques)

EEE : Espace économique européen

EMA : European Medicines Agency (agence européenne des médicaments)

ENVA : Ecole nationale vétérinaire de Maisons-Alfort

EWG : Expert Working Group (ou groupe de travail d'experts)

FDA : Food and Drug Administration

FISH : Fluorescent in situ hybridation (ou hybridation in situ en fluorescence)

GC : Glucocorticoïdes

GCS : Greffe de cellules sanguines

GT : Groupe de travail

HAD : Hospitalisation à domicile

HAP : Hydrocarbure aromatique polycyclique

HCL : Hairy Cell Leukemia (ou leucémie à tricholeucocytes)

HDAC : Histone désacétylase

HER : Human Epidermal growth factor Receptor (ou récepteur du facteur de croissance épidermique humain)

IARC : International Agency for Research on Cancer (ou CIRC en français)

ICH : International Council for Harmonisation (of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) (ou conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain)

INCA : Institut national du cancer

INRS : Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

IRIS: Integrated Risk Information System

JSOH: Japanese Society for Occupational Health (ou société japonaise pour la santé au travail)

LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique

LAM : Leucémie aiguë myéloïde

LMC : Leucémie myéloïde chronique

LCT : Lymphocytes cutanés T

LEEM : Les entreprises du médicament

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinases (protéines kinases activées par le mitogène ou MAP kinases)

MOPP : Méchloréthamine, oncovine, procarbazine et prednisone

NDA : New Drug Application (demande d'autorisation de mise sur le marché)

NF : Norme française

NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health

NTP : National Toxicology Program

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

PARP : Poly(ADP-ribose) polymérase

PDGFR : Platelet Derived Growth Factor Receptor (ou récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes)

PIPAC : Chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosols

PML : ProMyelocytic Leukemia (ou leucémie aiguë promyélocytaire)

QSAR : Quantitative structure-activity relationship (ou relation quantitative structure activité)

RAHC : Reasonably anticipated human carcinogen

RAR : Récepteur de l'acide rétinoïque

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RoC : Report of Carcinogens

RR : Risque relatif

SGH : Système global harmonisé

SIR : Standardized incidence ratio (ou ratio standardisé d'incidence)

SMD : Syndromes myélodysplasiques

SUMER : Surveillance médicale des risques professionnels

VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (ou récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)

VICH: Veterinary International Conference on Harmonization (ou CIH, conférence internationale sur l'harmonisation)

UE : Union européenne

US EPA : United States Environmental Protection Agency

Liste des tableaux

Tableau 1 : Organismes et personnes auditionnés par l'Anses	15
Tableau 2 : Mots clés de la requête bibliographique	38
Tableau 3 : Liste des principes actifs anticancéreux considérés équivalents à des cancérogènes de catégorie 1A ou 1B selon le CLP.....	47
Tableau 4 : Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la classe thérapeutique des alkylants	79
Tableau 5: Liste des principes actifs des anticancéreux de la classe thérapeutique des antimétabolites	84
Tableau 6: Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la classe thérapeutique des anti-topoisomérases I et II.....	88
Tableau 7: Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la famille poison du fuseau	91
Tableau 8: Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la famille des inhibiteurs des histone-déacétylases	93

Tableau 9: Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la famille des inhibiteurs du protéasome	93
Tableau 10: Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la famille des inhibiteurs de l'ADN méthyl transférase	94
Tableau 11: Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la famille des inhibiteurs de tyrosines kinases	94
Tableau 12: Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la famille des inhibiteurs de PARP	101
Tableau 13 : Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la famille des inhibiteurs de la voie Hedgehog.....	102
Tableau 14 : Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux n'appartenant à aucune des familles précitées.....	102
Tableau 15 : Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la classe thérapeutique des anticorps monoclonaux conjugués	103

Liste des figures

Figure 1 : Mécanisme d'action des alkylants (Pourquier 2011).....	21
Figure 2 : Mécanisme d'action des antimétabolites (Avendano et Menendez 2008).....	22
Figure 3 : Mécanismes d'action des ADN topoisomérases de type I et II (Feron).....	23
Figure 4 : Mécanisme d'action des poisons du fuseau (Gisselbrecht 2016).....	24
Figure 5 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de protéines kinases (Merlin 2008).....	27

1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

1.1 Contexte

Le code du travail définit, dans son article R4412-60, les agents chimiques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) comme étant :

- toute substance ou mélange répondant aux critères de classification dans la catégorie 1A ou 1B des substances ou mélanges CMR définis à l'annexe I du règlement (CE) n°1272/2008 relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges (CLP) ;
- toute substance, tout mélange ou tout procédé inscrit dans **un arrêté conjoint des ministres chargés du travail et de l'agriculture fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérigènes.**

Actuellement, la liste figurant dans cet arrêté¹ est essentiellement issue de la transposition de directives européennes (à l'exception du formaldéhyde pour lequel la décision a été prise au niveau national) et comporte les procédés suivants :

- fabrication d'auramine ;
- travaux exposant aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) présents dans la suie, le goudron, la poix, la fumée ou les poussières de la houille ;
- travaux exposant aux poussières, fumées ou brouillards produits lors du grillage et de l'électroraffinage des mattes de nickel ;
- procédé à l'acide fort dans la fabrication d'alcool isopropylique ;
- travaux exposant aux poussières de bois inhalables ;
- travaux exposant au formaldéhyde ;
- travaux exposant à la poussière de silice cristalline alvéolaire issue de procédés de travail.

De ce classement découle l'application par les employeurs des dispositions réglementaires particulières applicables aux agents chimiques CMR, impliquant notamment une obligation de substitution dès que cela est techniquement possible.

1.2 Objet de la saisine

Compte-tenu de l'actualité réglementaire européenne concernant la révision de la directive 2004/37/CE relative à la protection des travailleurs contre les risques liés aux cancérigènes ou

¹ Il s'agit de l'arrêté du 26 octobre 2020 abrogeant l'arrêté du 5 janvier 1993.

mutagènes, la Direction générale du travail (DGT) a saisi l'Anses le 17 novembre 2017 afin d'apporter un avis sur de nouveaux procédés cancérigènes pouvant relever de cet arrêté. La saisine de la DGT se décline en deux temps.

Dans un premier temps, l'Anses a été saisie, via un appui scientifique et technique, afin de déterminer si quatre procédés identifiés par la DGT, pour lesquels il y a une forte suspicion du caractère cancérigène (sans qu'il existe de cadre réglementaire clair pour le définir) conjugué à une forte occurrence en milieu professionnel, peuvent relever de cet arrêté.

Les quatre procédés identifiés par la DGT étaient :

- les travaux exposant aux fumées de soudage ;
- les travaux exposant à la silice cristalline ;
- les travaux exposant aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ;
- les travaux exposant aux cytostatiques.

Il a également été demandé à l'Anses d'indiquer, le cas échéant, s'il existe des données de nature à mieux préciser et/ou restreindre le champ de ces quatre procédés pour le premier trimestre 2018. Les travaux menés sur ces quatre procédés ont ainsi fait l'objet d'une note d'appui scientifique et technique publiée le 20 avril 2018 (Anses 2018).

En ce qui concerne la demande relative aux travaux exposant aux cytostatiques, la note d'appui scientifique et technique avait conclu qu'une analyse plus approfondie était nécessaire afin de pouvoir se prononcer en vue d'une éventuelle inscription dans cet arrêté ainsi que sur une potentielle précision ou restriction du champ d'application.

En effet, en raison de leur action sur la prolifération des cellules cibles atteintes par le cancer mais aussi sur celle des cellules saines, les cytostatiques sont susceptibles de présenter des propriétés cancérigènes. Les classifications de plusieurs cytostatiques par le CIRC et le NTP renforcent cette hypothèse. En effet, parmi 47 substances évaluées par le CIRC (liste non exhaustive) et identifiées comme étant *a priori* des cytostatiques, certaines² sont à la fois classées dans le groupe 1 du CIRC (IARC 2012) et considérées comme des « cancérigènes connus pour l'Homme » (« known to be a human carcinogen ») par le NTP (NTP 2016) et seraient donc cohérentes avec une classification cancérigène de catégorie 1A selon le règlement CLP (cf Annexe 2). Cependant, dans la mesure où l'existence de modes d'action pharmacologiques variés et de différents classements peut suggérer des propriétés cancérigènes plus ou moins sévères en fonction du composé considéré, une investigation plus approfondie, objet du présent rapport, a été jugée nécessaire.

Dans un second temps, il est également demandé à l'Anses de proposer une méthode permettant de conclure à la classification d'un procédé cancérigène et de définir des critères de classification pour justifier de l'inclusion d'un procédé à l'arrêté. Ces travaux feront l'objet d'un avis de l'Anses ultérieurement.

Ainsi ces travaux d'expertise consistent à évaluer le caractère cancérigène intrinsèque de procédés ou de travaux afin de pouvoir justifier leur éventuelle inclusion à l'arrêté fixant la liste des substances, mélanges ou procédés cancérigènes.

² l'azathioprine, le busulfan, le chlorambucile, le cyclophosphamide, le melphalan et le thiotépa

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation

1.3.1 Moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a mis en place le groupe de travail (GT) « Procédés cancérigènes » le 29 mars 2019. L'Anses a confié au GT « Procédés cancérigènes », rattaché au comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs sanitaires de référence » l'instruction de cette saisine.

Les travaux d'expertise relatifs aux travaux exposant aux cytostatiques en vue d'une identification en tant que travaux ou procédés cancérigènes, objet du présent rapport, ont été suivis et présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques le 18 septembre et 22 octobre 2020.

Le rapport d'expertise collective a été validé pour mise en consultation publique par le CES VSR le 22 octobre 2020.

Le rapport d'expertise collective a fait l'objet d'une consultation publique du 04 novembre au 03 décembre 2020. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le GT « Procédés cancérigènes ». Le CES VSR a ensuite adopté la version finalisée le 11 décembre 2020.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

1.3.2 Autres moyens mis en œuvre et organisation

L'Anses a mené des auditions auprès de professionnels de santé en médecine humaine et vétérinaire, auprès du réseau européen de biosécurité et auprès d'une professionnelle de l'INRS spécialisée en évaluation des risques chimiques en entreprises afin de recueillir des informations sur les médicaments cytostatiques : leur utilisation, leur préparation, la formation et la sensibilisation au risque lié à la manipulation de ces produits, les études de contamination menées vis-à-vis de ces médicaments.

Le Tableau 1 présente les organismes et personnes contactés et auditionnés par l'Anses.

Tableau 1 : Organismes et personnes auditionnés par l'Anses

Auditionnés	Suivi
<u>Ecole nationale vétérinaire de Maisons-Alfort (ENVA) :</u> Dr Jérémy Béguin : consultant en cancérologie M. Régis Salvetat : assistant de prévention	audition le 23 septembre 2019
<u>Réseau européen de biosécurité</u> <u>(European Biosafety Network)</u> M. Nicolas Simon : professeur en pharmacie clinique M. Ian Lindsley : secrétaire du réseau M. Paul Sessink : chimiste et président de la société « Exposure Control »	audition le 17 octobre 2019

<u>Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS)</u> Mme Sophie NDaw : responsable d'études	audition le 2 décembre 2019
<u>Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) :</u> Mme Bénédicte Mittaine-Marzac : responsable de l'unité de liaison CHIMIO de l'hospitalisation à domicile (HAD) M. Eric Caudron : responsable d'une unité de production (pharmacie)	audition le 21 janvier 2020

Les auditions des professionnels de santé en médecine humaine et vétérinaire (ENVA et AP-HP) ont permis d'identifier des procédures existantes liées à la préparation des médicaments anticancéreux, à la formation et à l'information des professionnels manipulant ces produits ainsi que les procédures en lien avec le nettoyage et la gestion des déchets et *excreta*.

L'audition du réseau européen de biosécurité a permis d'aborder des aspects plus réglementaires et, notamment, des discussions en cours au niveau de la Commission Européenne en vue d'une inclusion de ces travaux dans la directive européenne 2004/37/CE sur les cancérigènes ou mutagènes³ au travail. La notion de médicaments dangereux « Hazardous Drugs », tels que définis par le NIOSH⁴, a également été abordée, couvrant un plus large panel de médicaments que les anticancéreux, et présentant un danger potentiel pour la santé humaine dont la cancérigénicité.

Enfin, Mme NDaw a présenté les différentes études menées par l'INRS en vue de caractériser les expositions professionnelles du personnel hospitalier aux médicaments cytotoxiques.

Les résultats de ces échanges sont présentés dans les différentes parties de ce rapport.

L'Anses a également contacté les entreprises du médicament (LEEM) ainsi que des praticiens hospitaliers en oncologie de l'AP-HP (autres que ceux mentionnés ci-dessus dans l'audition de l'AP-HP) afin de les auditionner. Ces derniers n'ont pas donné suite à la demande.

1.4 Champ d'expertise de l'étude

Ces travaux visent à déterminer la pertinence de recommander les travaux exposant aux cytostatiques pour une inclusion à l'arrêté fixant la liste des substances, mélanges ou procédés cancérigènes et s'intègrent dans le cadre de la saisine 2017-SA-0237.

³ Directive 2004/37/CE du Parlement Européen et du Conseil du 29 avril 2004 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail (sixième directive particulière au sens de l'article 16, paragraphe 1, de la directive 89/391/CEE du Conseil

⁴ <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>

1.5 Prévention des risques de conflits d'intérêts.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

2 Les médicaments anticancéreux

2.1 Définitions

La demande d'expertise de la DGT porte sur l'identification du caractère cancérigène des travaux exposant aux cytostatiques. Le choix du vocabulaire a été particulièrement discuté avec les experts afin de définir les substances pouvant être couvertes par cet intitulé pour une inscription à l'arrêté fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérigènes. Il est à noter que cet arrêté ne couvre pas les propriétés de danger autres que cancérigènes. Les agents mutagènes et toxiques pour la reproduction et le développement ne sont donc pas couverts par cette expertise.

La définition d'un **médicament** est commune à l'ensemble des pays de l'Union européenne. Elle est donc essentielle car elle détermine une grande partie des règles qui s'appliquent aux médicaments en Europe, en particulier en ce qui concerne leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Le code de la santé publique (article L.5111-1) définit ainsi le médicament : « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* » (Ministère des solidarités et de la 2018). Le médicament vétérinaire est en outre défini comme étant un médicament destiné à l'animal (article L. 5141-1 du même code).

Un médicament est donc composé d'un(e) ou plusieurs **principe(s) actif(s) ou substance(s) active(s)** qui lui confère(nt) ses propriétés thérapeutiques ou préventives et d'excipients qui sont des substances d'origine chimique ou naturelle facilitant l'utilisation du médicament (Ministère des solidarités et de la 2018).

Une substance **cytostatique** inhibe la division et la croissance des cellules mais n'entraîne pas directement la mort des cellules, contrairement à une substance cytotoxique. Leur point d'impact principal est dirigé contre toutes les structures qui participent à la division cellulaire. On distingue les cytostatiques phase-spécifique, cycle-spécifique et cycle-non spécifique (Jost *et al.* 2004).

Une substance **cytotoxique** induit la mort cellulaire en agissant à des endroits particuliers du cycle de croissance ou de réplication. Elle est plus susceptible d'affecter les cellules qui se développent rapidement, par exemple les cellules cancéreuses, les follicules pileux, la moelle osseuse et les cellules qui tapissent l'estomac et les intestins (National Cancer).

En fonction des pays et des interlocuteurs, la différenciation entre le terme cytostatique et cytotoxique n'est pas clairement définie. Ainsi, ces deux termes sont souvent utilisés par les professionnels de santé de façon indifférenciée pour désigner les mêmes médicaments.

Ces médicaments sont utilisés notamment pour traiter différents types de cancers. Dans cette indication, les médicaments sont en général administrés en association (chimiothérapie combinée) et en cycles répétés puisqu'en fonction du temps, les cellules se trouvent à divers stades du processus de division. Une fois le principe actif absorbé, il peut être à l'origine d'effets secondaires de type cancérigène, mutagène et toxique pour la reproduction (atteinte fœtale et diminution de la fertilité) tant pour les patients que pour les autres personnes qui y sont exposées. Ceci est particulièrement vrai pour la thérapie classique qui inclut des principes actifs agissant sans discrimination sur les cellules à division rapide des tissus normaux et sur les cellules tumorales. Depuis quelques années, des thérapies ciblées se développent. Elles permettent de détruire plus

spécifiquement les cellules malades et épargnent au maximum les cellules saines (Goldberg *et al.* 2000).

Cependant, les principes actifs utilisés pour traiter le cancer ne sont pas tous cytotoxiques ou cytostatiques. En particulier, l'immunothérapie ainsi que l'hormonothérapie, ne sont pas considérées comme des thérapies cytotoxiques / cytostatiques au sens strict. Les principes actifs utilisés dans ces thérapies agissent, soit pour interférer avec une voie hormonale intervenant de façon indirecte dans la croissance des cellules cancéreuses, soit pour stimuler ou utiliser le système immunitaire d'une manière ou d'une autre pour combattre le cancer.

Au-delà d'une indication dans le traitement du cancer, certains médicaments cytotoxiques / cytostatiques peuvent être utilisés dans un certain nombre d'autres maladies inflammatoires et auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques et pour des pathologies soignées en dermatologie...

Enfin, au cours des auditions réalisées, un terme plus général de « **hazardous drugs** » (médicaments dangereux) a été rapporté. Il est utilisé pour englober différents principes actifs, qu'ils soient cytotoxiques, cytostatiques ou non, et qui présentent un danger potentiel pour la santé humaine – par des effets de cancérogénicité, de mutagénicité, de toxicité pour la reproduction ou le développement ou des atteintes viscérales à faible dose. Le terme de médicaments dangereux est défini par le NIOSH et permet de mettre en place des mesures de prévention nécessaires pour protéger le personnel soignant susceptible d'être exposé lors des différentes phases de traitement (National Institute for Occupational and Health 2020).

Il a été initialement discuté avec les experts de prendre en compte les « médicaments anticancéreux » dans leur globalité sans considérer leurs mécanismes d'action sous-jacents. Cette proposition a été écartée car elle englobait des substances pouvant induire des effets indésirables, dont une cancérogénicité, via des mécanismes d'action variés, non comparables entre eux. En particulier, les experts estiment que l'exposition professionnelle attendue étant généralement faible, *a priori*, seuls les principes actifs cytotoxiques ou cytostatiques peuvent présenter un risque cancérogène lors de leur manipulation. En effet, ces substances agissant au niveau de l'ADN et/ou de la réplication cellulaire et donc par un mécanisme génotoxique sans seuil, elles sont susceptibles d'induire des effets indésirables quel que soit le niveau d'exposition. Au contraire, pour les principes actifs anticancéreux qui agissent par un autre mécanisme, un niveau d'exposition significatif est nécessaire pour provoquer des effets indésirables (effet à seuil). Le choix a été d'utiliser les termes « cytotoxiques » et « cytostatiques » dans la suite de l'expertise sans les différencier afin d'en faciliter l'interprétation par les professionnels concernés.

La majorité des principes actifs cytotoxiques / cytostatiques sont utilisés en tant qu'anticancéreux. Il est à noter que d'autres principes actifs (anticancéreux ou non) peuvent également, à doses supratherapeutiques, avoir un potentiel cytotoxique sur des cellules. Ces doses ne correspondant pas aux niveaux d'exposition attendus en milieu professionnel, il a donc été décidé de restreindre le champ de l'expertise aux anticancéreux. *A contrario*, les experts attirent l'attention sur le fait que, bien que l'indication principale des principes actifs cytotoxiques / cytostatiques soit le traitement de cancers, ils peuvent également être utilisés par des professionnels pour d'autres indications et pas uniquement dans les services d'oncologie. Ainsi, en prenant en compte ces divers éléments, il a été décidé de retenir comme cible pour cette expertise « **les principes actifs des médicaments anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques** ». Cet intitulé inclut donc l'exposition des professionnels à ces principes actifs y compris quand ils sont par ailleurs utilisés pour d'autres pathologies que le cancer.

2.2 Classes thérapeutiques des principes actifs des médicaments anticancéreux

Il existe de nombreux traitements contre le cancer, passant en particulier par le recours à la chirurgie, à la radiothérapie, à la transplantation de cellules et/ou aux médicaments pour le guérir, réduire la tumeur ou en arrêter la progression. En fonction de la situation clinique, un seul traitement ou une combinaison de traitements est possible.

L'objectif de la chirurgie est d'éliminer la tumeur ou la plus grande partie possible de la tumeur. Elle peut être effectuée avant ou après la thérapie médicamenteuse afin de faciliter la chirurgie ou après radiothérapie afin d'éliminer les cellules cancéreuses restantes.

La radiothérapie utilise des faisceaux d'énergie de grande puissance, comme les rayons X ou les protons, pour tuer les cellules cancéreuses. Les rayonnements utilisés pour la radiothérapie peuvent provenir d'une machine située à l'extérieur du corps (rayonnements externes) ou provenir d'une source placée à l'intérieur du corps du patient (curiethérapie) ou encore de la diffusion ciblée de radioisotopes émetteurs de rayonnements ionisants à courte portée (dénommées thérapies vectorisées).

Il existe aussi, dans le cadre de traitement de certains cancers hématologiques, la greffe de cellules souches (GCS), qui est une procédure dans laquelle un patient reçoit des cellules souches saines pour remplacer des cellules souches endommagées. Avant la transplantation, le patient reçoit de fortes doses de chimiothérapie, et parfois de radiothérapie, pour préparer le corps à la transplantation, ce qui est appelé "traitement de conditionnement". Une fois que les cellules souches sont infusées dans le sang du patient, elles se rendent à la moelle osseuse et commencent le processus de formation de nouvelles cellules sanguines saines, y compris les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes (Leukemia et Lymphomia 2018).

Ces trois familles de traitements du cancer ne font pas l'objet de la saisine et ne seront donc ni présentées ni discutées dans le rapport.

Dans la thérapie médicamenteuse pour le traitement des cancers, il faut distinguer la chimiothérapie classique (non ciblée) ou la thérapie ciblée, en monothérapie ou en combinaison, et éventuellement en association à de la radiothérapie ou de la greffe de cellules souches. Les principes actifs des médicaments anticancéreux sont présentés dans la suite du document selon leur classe thérapeutique.

2.2.1 Chimiothérapie classique

- ❖ Les agents **alkylants**, tels que les moutardes à l'azote, les nitroso-urées, les dérivés du platine, forment des liaisons covalentes avec les nucléotides de la chaîne ADN et inhibent ainsi la réplication. Du fait de leur action peu spécifique, ces substances sont utilisées dans de nombreuses indications anticancéreuses.

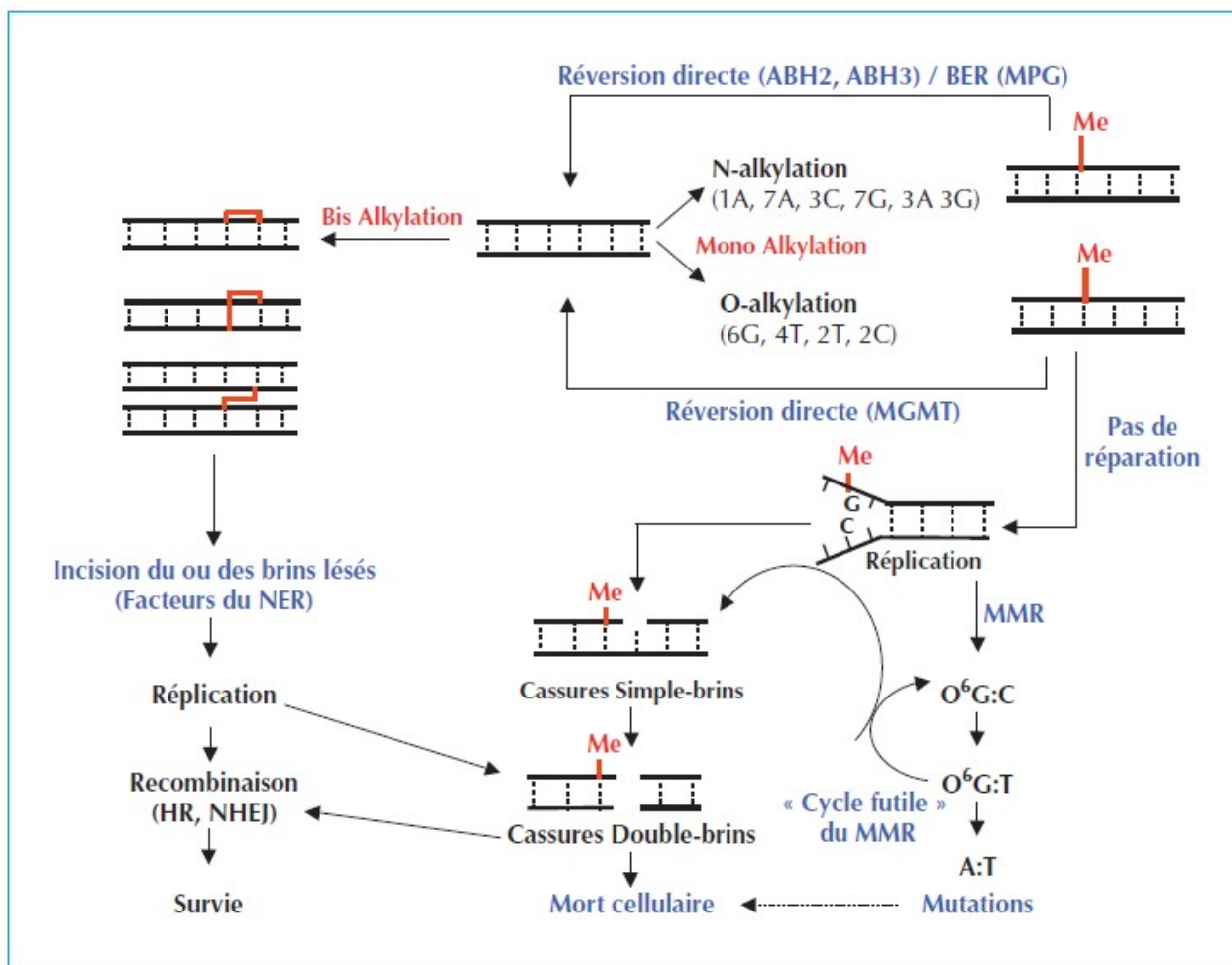


Figure 1 : Mécanisme d'action des alkylants (Pourquier 2011)

Les anticancéreux de la famille des alkylants actuellement identifiés sont les suivants : altrétamine, bendamustine (sous la forme de chlorhydrate), busulfan, carboplatine, carmustine, chlorambucile, chlorméthine (tri) (sous la forme de chlorhydrate), cisplatine, cyclophosphamide, dacarbazine (sous la forme de citrate), estramustine (phosphate), éthoglucide, fotémustine, hydroxycarbamide/hydroxyurée, ifosfamide, lomustine, melphalan, mitomycine C, oxaliplatine, pipobroman, prednimustine, procarbazine (sous la forme de chlorhydrate), streptozocine, témozolomide, thiotépa, trabectedine, tréosulfan, triaziquone/tris(éthylèneimino)quinone, uramustine.

- ❖ Les **antimétabolites** sont des analogues structuraux de composés indispensables à la synthèse des acides nucléiques. Il s'agit des antipurines, des antypyrimidines ou des antifoliques qui interagissent directement avec le métabolisme des folates. Ces derniers ont une plus grande affinité que les folates pour la dihydrofolate réductase et diminuent la transformation d'acide folique en tétrahydrofolate, essentiel pour la synthèse de l'ADN. Du fait de leur action peu spécifique, ces substances sont utilisées dans de nombreuses indications anticancéreuses.

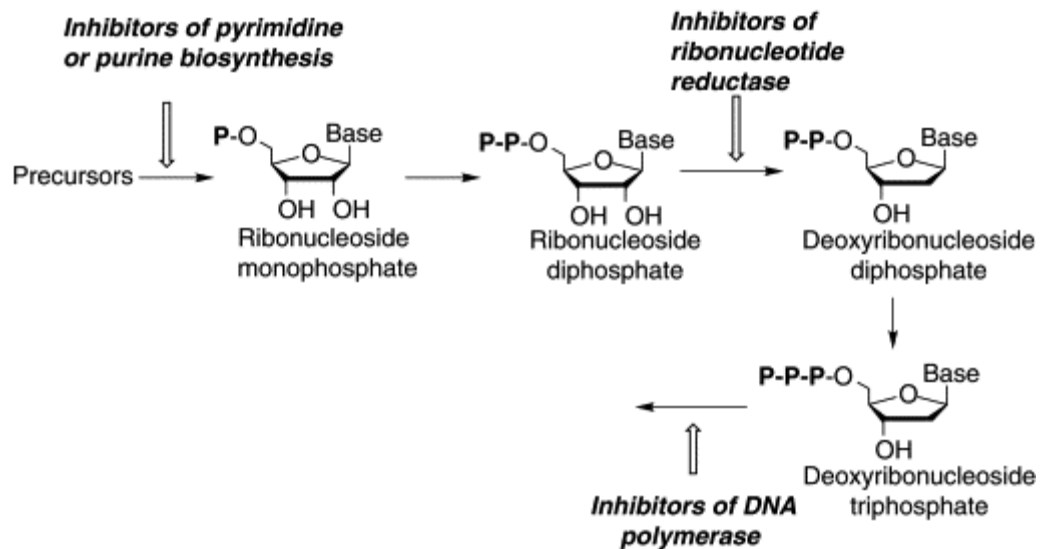


Figure 2 : Mécanisme d'action des antimétabolites (Avendano et Menendez 2008)

Les anticancéreux de la famille des antimétabolites actuellement identifiés sont les suivants : azathioprine, capécitabine, cladribine, clofarabine, cytarabine, décitabine, floxuridine, fludarabine (sous la forme de phosphate), fluorouracile, gemcitabine (sous la forme de chlorhydrate), mercaptopurine (sous la forme monohydratée), méthotrexate, mitoguazone (sous la forme de chlorhydrate), nélarabine, pémétréxed (sous la forme disodique), pentostatine, pralatrexate, raltitrexed, thioguanine, trifluridine / tipiracil (sous la forme de chlorhydrate).

- ❖ Les **inhibiteurs des ADN topoisomérase**s (de type I : ADN topo-isomérase et de type II : ADN gyrase) : ces enzymes sont des réparases (enzymes de réparation) qui contrôlent la structure topologique de l'ADN en générant des coupures transitoires dans celui-ci et en catalysant le passage des segments d'ADN à travers ces coupures avant de les refermer (Figure 3). Du fait de leur action peu spécifique, ces substances sont utilisées dans de nombreuses indications anticancéreuses.

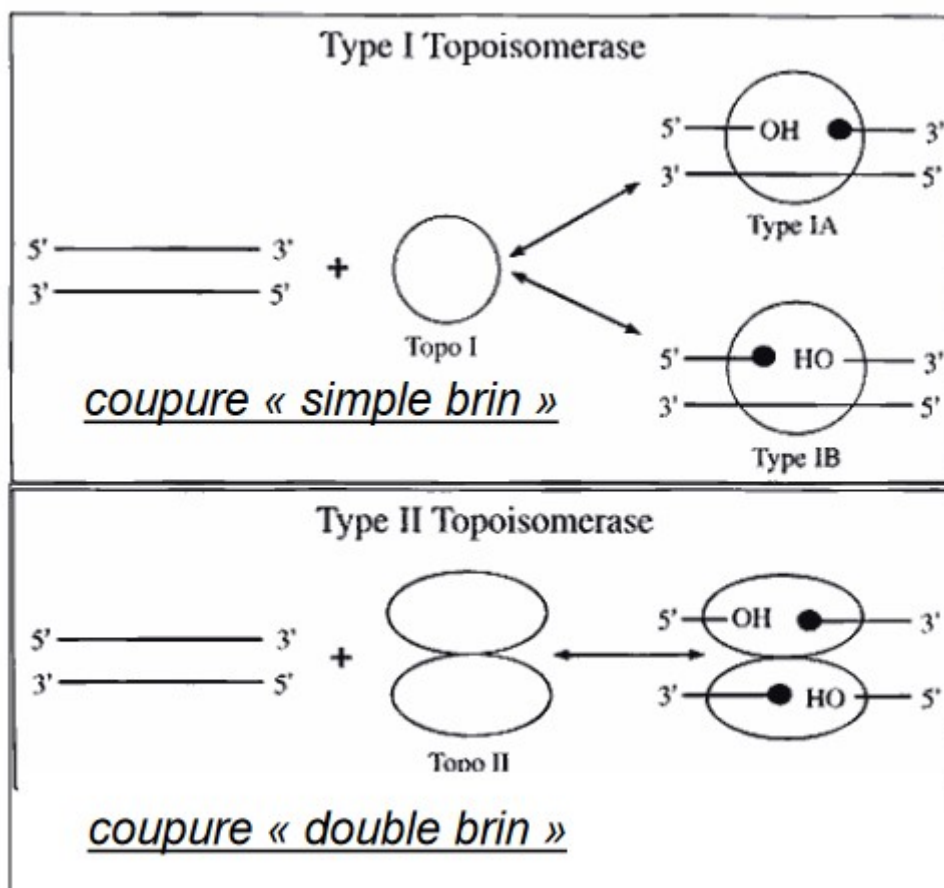


Figure 3 : Mécanismes d'action des ADN topoisomérases de type I et II (Feron)

La structure en hélice de l'ADN induit des contraintes topologiques que les topo-isomérases résolvent afin de permettre la séparation des deux brins de l'ADN lors des processus de transcription, de réplication et de réparation de l'ADN. Pour ce faire, les ADN topo-isomérases ouvrent et ferment les ponts phosphodiester de l'ADN en formant des complexes enzymatiques de clivage. Les ADN topo-isomérases sont classées en deux groupes fonctionnels suivant qu'elles ouvrent et referment les barrières topologiques (liaisons phosphodiester) sur un seul ou sur les deux brins de l'ADN. Les ADN topo-isomérases de type I (topo-isomérase 1 ou top 1) induisent des cassures sur un seul des deux brins d'ADN tandis que les ADN topo-isomérases de type II (topo-isomérase II ou top 2) induisent des coupures double-brins (Chen et Liu 1994).

Les anticancéreux de la famille des anti-topoisomérases actuellement identifiés sont les suivants : actinomycine D, adriamycine (doxorubicine) (sous la forme de chlorhydrate), amsacrine, bléomycine (sous la forme de sulfate), daunorubicine (sous la forme de chlorhydrate), épirubicine (sous la forme de chlorhydrate), étoposide, irinotécan (sous la forme de chlorhydrate trihydraté), mitoxantrone (sous la forme de chlorhydrate), pirarubicine, pixantrone (sous la forme de dimaléate), téniposide, valrubicine.

- ❖ Les **poisons du fuseau** possèdent un effet antimittotique par interaction directe avec l'ADN. Ils altèrent la division cellulaire lors de la mitose par perturbation du fuseau mitotique lors de la liaison à la tubuline. Du fait de leur action peu spécifique, ces substances sont utilisées dans de nombreuses indications anticancéreuses.

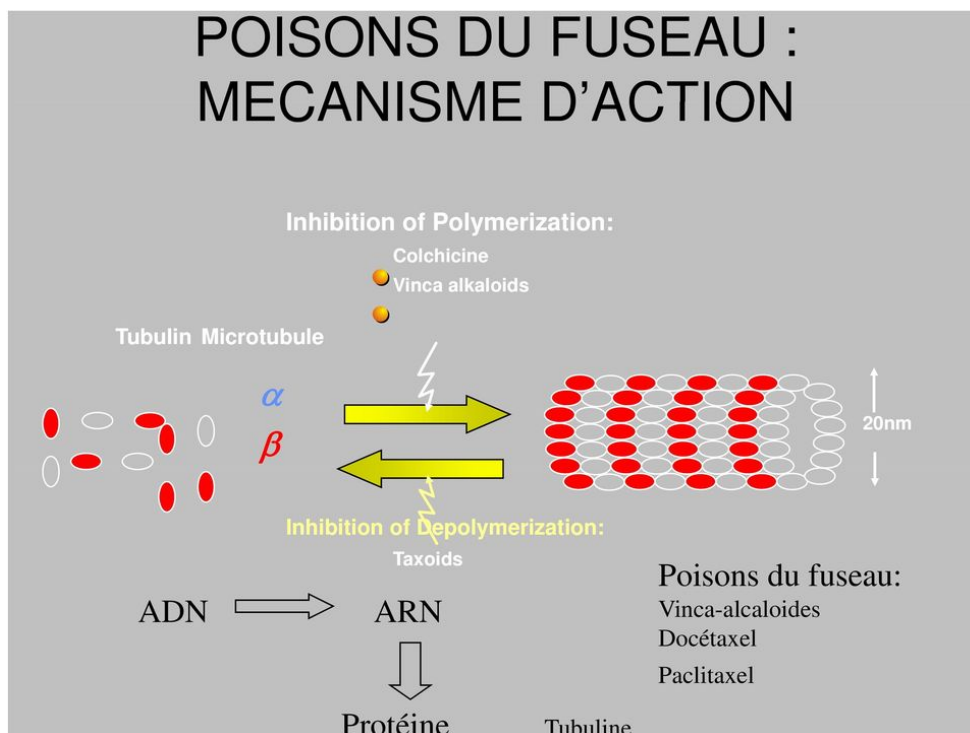


Figure 4 : Mécanisme d'action des poisons du fuseau (Gisselbrecht 2016)

Les anticancéreux de la famille des poisons du fuseau actuellement identifiés sont les suivants : cabazitaxel, docétaxel, éribuline (sous la forme de mésylate), navelbine (vinorelbine) (sous la forme de tartrate), paclitaxel, vinblastine (sulfate) / vinblastine, vincristine (sulfate) / vincristine, vindésine (sous la forme de sulfate), vinflunine (sous la forme de ditartrate)

Les principes actifs de ces quatre classes thérapeutiques (alkylants, antimétabolites, inhibiteurs des ADN topoisomérases, poisons du fuseau) sont des molécules cytotoxiques, du fait de leur mécanisme d'action et sont donc considérés dans cette expertise.

❖ Autres classes thérapeutiques

D'autres classes thérapeutiques sont utilisées en chimiothérapie classique telles que :

- **les inhibiteurs du protéasome** : ils constituent une classe particulière de médicaments faisant l'objet d'une recherche active et qui renouvelle l'arsenal thérapeutique dans le traitement de nombreuses pathologies cancéreuses. Ils bloquent l'action des protéasomes, complexes cellulaires impliqués dans la dégradation des protéines. Les inhibiteurs du protéasome sont utilisés pour le traitement de certains cancers, en particulier pour le traitement du myélome multiple. Les anticancéreux de cette famille actuellement identifiés sont les suivants : bortézomib (sous la forme d'ester boronique), carfilzomib, ixazomib (sous la forme de citrate) ;
- **les inhibiteurs des histones désacétylases (HDAC)** : ils permettent l'inhibition de l'enzyme catalysant la perte du groupement acétyle sur la queue N-terminale d'une histone. La désacétylation des histones joue un rôle important dans la régulation épigénétique de l'expression génétique dont l'altération pourrait favoriser l'initiation et la progression de tumeurs. Les HDAC sont utilisés à l'heure actuelle dans le traitement des leucémies et des

myélomes multiples. Les anticancéreux de cette famille actuellement identifiés sont les suivants : belinostat, panobinostat (sous la forme de lactate anhydre), romidepsine, vorinostat ;

- **les inhibiteurs de l'ADN méthyltransférase** : l'hyperméthylation affecte les gènes suppresseurs de tumeurs qui sont, par conséquent, anormalement réduits au silence. Ils ne peuvent donc plus freiner la croissance tumorale. Ainsi, l'action pharmacologique passerait par une réexpression des gènes suppresseurs de tumeurs et une restauration de leurs fonctions. A ce jour, seul un principe actif, l'azacitidine, est sur le marché ; la plupart étant en cours de développement.

Les principes actifs de ces trois classes thérapeutiques (les inhibiteurs du protéasome, les inhibiteurs des histones désacétylases (HDAC) et les inhibiteurs de l'ADN méthyltransférase) sont des molécules cytotoxiques, du fait de leur mécanisme d'action et sont donc considérés dans cette expertise.

Enfin, d'autres molécules possèdent une action anticancéreuse particulière n'appartenant à aucune des classes thérapeutiques listées ci-dessus, telles que :

- ❖ **le trioxyde d'arsenic** qui induit *in vitro* des altérations morphologiques et des fragmentations de l'ADN (acide désoxyribonucléique) caractéristiques de l'apoptose des cellules humaines de la leucémie promyélocytaire (cellules NB4). Le trioxyde d'arsenic provoque également la lésion ou la dégradation de la protéine de fusion PML (*ProMyelocytic Leukemia*)/RAR (récepteur de l'acide rétinoïque)-alpha. Il est utilisé dans la prise en charge de leucémies ;
- ❖ **le bexarotène** qui inhibe la croissance des lignées de cellules tumorales d'origine hématopoïétique et épithéliale. *In vivo*, le bexarotène cause une régression tumorale dans certains modèles animaux et empêche l'induction tumorale dans d'autres. Cependant, le mécanisme exact de l'action du bexarotène dans le traitement des lymphomes cutanés T (LCT) n'est pas connu ;
- ❖ **la miltéfosine** qui possède une action cytotoxique marquée sur les lignées cellulaires tumorales animales et humaines alors que des cellules normales, comme les macrophages, les cellules souches de la moelle osseuse, sont insensibles à la miltéfosine. En raison de sa similarité avec les constituants de la membrane à l'état normal, il est généralement admis que la miltéfosine exerce son action cytotoxique sur les cellules tumorales par le biais d'interactions avec les fonctions essentielles de leur membrane. Plusieurs études suggèrent qu'une des actions essentielles du produit est l'inhibition de la protéine kinase C, de la phospholipase C et de la biosynthèse de la phosphatidylcholine ;
- ❖ **l'omacétaxine** qui est un inhibiteur réversible de la traduction des protéines. Elle interagit avec le site ribosomique A et empêche le positionnement correct des chaînes latérales d'acides aminés des aminoacyl-ARNt entrants. Elle est actuellement utilisée dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques.

Ces quatre principes actifs (trioxyde d'arsenic, bexarotène, miltéfosine, omacétaxine) agissent par un mécanisme d'action cytotoxique et sont donc considérés dans cette expertise.

2.2.2 Thérapie ciblée

Des médicaments plus récents, dits de "**thérapie ciblée**" agissent plus spécifiquement sur les cellules des tumeurs ou celles de leur environnement. Une thérapie ciblée consiste en une attaque sélective des cellules cancéreuses en repérant chez elles une cible précise (récepteur, gène ou protéine) et en épargnant au maximum les cellules saines. Moins la cible est présente sur des cellules normales, plus le traitement sera sélectif. En conséquence, les effets secondaires seront

amoindris. Les principales cibles moléculaires actuellement visées par les traitements disponibles sont de trois types :

- les récepteurs : la famille des récepteurs membranaires HER (Human Epidermal growth factor Receptor) est constituée de quatre protéines (HER1, HER2, HER3, HER4). Ces récepteurs sont impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire. Leur surexpression dans les tissus tumoraux est corrélée à un mauvais pronostic dans de nombreuses formes de cancers ;
- la transduction du signal et les seconds messagers : processus par lequel une molécule extracellulaire va activer un récepteur membranaire créant ainsi une modification des molécules intracellulaires, entraînant secondairement une réponse de la cellule. Il s'ensuit une cascade de signaux à l'intérieur de la cellule : à chaque étape de la cascade, le signal peut être amplifié et, de ce fait, un signal très faible peut provoquer une réponse importante ;
- l'angiogenèse (processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants) : il s'agit d'un processus physiologique normal, notamment lors du développement embryonnaire, qui peut aussi être retrouvé de façon pathologique, pour la croissance des tumeurs malignes et le développement des métastases.

Il existe deux principales familles de médicaments en thérapie ciblée :

❖ **les anticorps monoclonaux (non conjugués ou conjugués à un cytotoxique)**

Les anticorps monoclonaux sont des protéines fabriquées par le système de défense de l'organisme (système immunitaire). Leur rôle est de repérer et de neutraliser certaines substances étrangères comme les cellules cancéreuses. Pour les neutraliser, l'anticorps se fixe sur l'antigène présent sur la surface de la cellule cancéreuse et permet son élimination par le système immunitaire. Les anticorps monoclonaux sont des anticorps produits en laboratoire, à partir d'un clone de cellule (plusieurs cellules identiques, d'où le terme monoclonal). Grâce à la recherche médicale, des anticorps monoclonaux « anticancer » ont pu être fabriqués. Ces anticorps ont la capacité de repérer et de bloquer certains mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses ou de repérer la cellule cancéreuse elle-même pour qu'elle soit détruite (Inca 2013).

Par ailleurs, il existe des anticorps monoclonaux conjugués (en anglais Antibody-drug conjugates ou ADC) qui représentent une classe de médicaments biopharmaceutiques conçus comme une thérapie ciblée pour le traitement des cancers. Il s'agit de molécules complexes composées d'un anticorps lié à une charge utile ou à une substance cytotoxique (anticancéreux) biologiquement active (Fitzpatrick Dimond 2010). Dans ces cas, un principe actif anticancéreux est couplé à un anticorps qui cible spécifiquement un certain antigène tumoral. Les anticorps se fixent aux antigènes à la surface des cellules cancéreuses. La réaction biochimique entre l'anticorps et la protéine cible déclenche un signal dans la cellule tumorale, qui absorbe ou internalise l'anticorps avec la cytotoxine liée. Après internalisation de l'ADC, le cytotoxique tue la cellule cancéreuse. Ce ciblage limite les effets secondaires et ouvre une fenêtre thérapeutique plus large que les autres agents chimiothérapeutiques (Chari *et al.* 1992, Birrer *et al.* 2019). Leur utilisation est en plein essor parmi l'arsenal thérapeutique actuel. Le concept du couplage d'un agent cytotoxique et d'un anticorps est considéré comme un moyen de conférer à des médicaments trop toxiques pour être utilisables chez l'Homme, une sélectivité pour les cellules tumorales ou de renforcer la puissance d'anticorps ayant une faible activité antitumorale intrinsèque. Deux classes d'agents sont actuellement utilisées : les inhibiteurs du fuseau mitotique (auristatines et dérivés de la maytansine) et les agents induisant des cassures du double brin d'ADN (calichéamycine et duocarmycine) (Adair *et al.* 2012).

Selon les classifications, les anticorps monoclonaux peuvent figurer parmi les médicaments cytostatiques (Jost *et al.* 2004). Néanmoins, ils n'agissent pas par un mécanisme anticancéreux cytotoxique tel que défini dans cette expertise, c'est-à-dire directement sur l'ADN ou sur les

fonctions de réplication. De plus, il s'agit de molécules biologiques à hauts poids moléculaires qui sont donc peu absorbées par voie inhalée, cutanée et orale. Il semble donc peu pertinent d'envisager une exposition entraînant une toxicité systémique avec cette catégorie de médicaments dans un cadre professionnel. **Ainsi, à ce jour, il a été décidé de ne pas prendre en compte les anticorps monoclonaux non conjugués dans le cadre des travaux de cette expertise.**

En ce qui concerne les anticorps conjugués, les agents cytotoxiques actuellement utilisés ne sont pas commercialisés isolément pour le traitement du cancer. Par ailleurs, il n'existe pas, à ce jour, de données permettant d'évaluer une éventuelle libération de l'agent cytotoxique associé, lors d'une exposition professionnelle au moment de la manipulation de l'anticorps conjugué. **Faute de pouvoir exclure toute libération de l'agent cytotoxique et donc toute exposition potentielle, il a donc été décidé de prendre en compte les anticorps monoclonaux conjugués dans le cadre des travaux de cette expertise.**

❖ les inhibiteurs des protéines kinases

Il s'agit de petites molécules qui ciblent des protéines kinases transmembranaires ou cytoplasmiques impliquées dans le processus de transduction du signal émanant du niveau extracellulaire. Elles jouent donc un rôle essentiel dans la prolifération de la croissance cellulaire tumorale, dans l'apoptose, l'angiogenèse et la diffusion métastatique. Il existe plusieurs cibles thérapeutiques pour ces principes actifs, incluant diverses protéines kinases impliquées dans la voie de signalisation des MAPK (mitogen-activated protein kinases), la famille des récepteurs au PDGF (platelet derived growth factor ou facteur de croissance plaquette-dérivé) et au VEGF (vascular endothelial growth factor ou facteur de croissance de l'endothélium vasculaire). Les inhibiteurs des protéines kinases sont capables de cibler une protéine kinase spécifiquement ou d'être multi-cibles. Parallèlement, ces principes actifs peuvent avoir une activité cliniquement importante quand la tyrosine kinase ciblée est activée par mutation et se comporte en gène-maître de la transformation et de la progression tumorale.

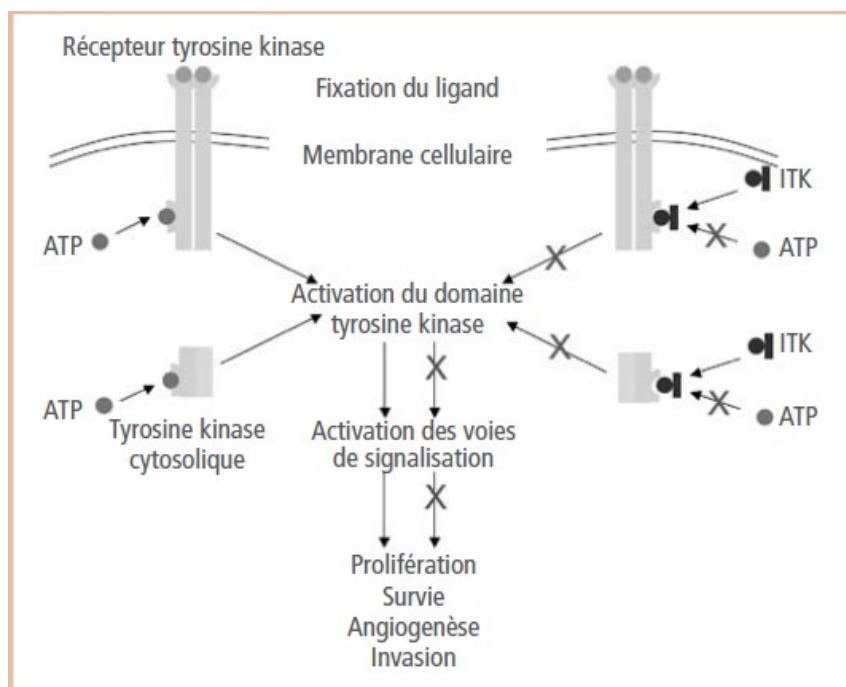


Figure 5 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de protéines kinases (Merlin 2008)

Les anticancéreux de la famille des inhibiteurs de protéines kinases actuellement identifiés sont les suivants : abémaciclib, afatinib (sous la forme de dimaléate), alectinib (sous la forme de chlorhydrate), axitinib, binimétinib, bosutinib (sous la forme de monohydrate), brigatinib, cabozantinib (sous la forme de (S)-malate), céritinib, crizotinib, dabrafénib (sous la forme de mésylate), dasatinib (sous la forme de monohydrate), encorafénib, erlotinib (sous la forme de chlorhydrate), évérolimus, géfitinib, ibrutinib, idécalisib, imatinib (sous la forme de mésylate), lapatinib (sous la forme de ditosylate monohydraté), larotrectinib (sous la forme de sulfate), masitinib, midostaurine, nilotinib (sous la forme de chlorhydrate monohydraté), nintédanib (sous la forme d'ésilate), osimertinib (sous la forme de mésylate), palbociclib, pazopanib (sous la forme de chlorhydrate), ponatinib (sous la forme de chlorhydrate), régorafénib, ribociclib (sous la forme de succinate), ruxolitinib (sous la forme de phosphate), sorafénib (sous la forme de tosylate), sunitinib (sous la forme de malate), tocéranib (sous la forme de phosphate), temsirolimus, tramétinib (sous la forme de diméthylsulfoxyde), vandétanib, vémurafénib.

Les principes actifs de cette classe thérapeutique (inhibiteurs de protéines kinases) ne ciblent pas spécifiquement l'ADN mais sont considérés comme des cytostatiques du fait de leur action sur les différentes voies de signalisation impliquées dans la survie et la prolifération cellulaire (Reeves 2016). Ces principes actifs sont donc considérés dans cette expertise.

❖ Autres classes thérapeutiques

D'autres classes thérapeutiques sont utilisées en thérapie ciblée telles que :

- **les inhibiteurs de la voie Hedgehog** : cette voie intervient dans la différenciation, la prolifération cellulaire et l'organogénèse lors du développement embryonnaire. Une surexpression de cette voie a été associée à l'apparition de carcinomes basocellulaires. A ce jour, un seul principe actif (le vismodégib) possède une autorisation de mise sur le marché, la plupart étant encore en cours de développement ;
- **les inhibiteurs de la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP)** : les PARP sont des enzymes impliquées dans la réparation de l'ADN pour les cassures simple brin. En agissant en synergie avec la perte de la fonction du gène *BRCA* (BReast CAncer) par les cellules tumorales, ces substances provoquent une importante instabilité génétique qui conduit à une mort cellulaire. Le bénéfice de ces substances a été démontré pour les cancers du sein et de l'ovaire chez les patientes porteuses de mutation germinale du gène *BRCA*. Les principes actifs de cette classe actuellement identifiés sont les suivants : niraparib, olaparib, rucaparib, talazoparib.

Les principes actifs de ces deux classes thérapeutiques (inhibiteurs de la voie Hedgehog et inhibiteurs de la poly(ADP-ribose) polymérase) sont des molécules cytotoxiques et sont donc considérés dans cette expertise.

2.2.3 L'hormonothérapie

Certains types de cancers sont alimentés par les hormones comme le cancer du sein et le cancer de la prostate. L'élimination de ces hormones ou le blocage de leurs effets peut entraîner l'arrêt de la croissance des cellules cancéreuses : ces traitements relèvent de l'hormonothérapie.

L'hormonothérapie se distingue des autres chimiothérapies anticancéreuses puisque son but principal est de supprimer les effets des hormones physiologiques afin d'inhiber la prolifération tumorale stimulée par les hormones. Il existe différentes catégories d'hormonothérapie ciblant :

- l'axe hypothalamo-hypophysaire, avec les analogues et les antagonistes de l'hormone de libération de la lutéinostimuline encore appelée hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH/GnRH) ;
- les glandes endocrines en agissant sur la synthèse des hormones (anti-aromatase, progestatif) ou en bloquant des récepteurs aux oestrogènes ou aux androgènes.

Les principes actifs appartenant à cette classe thérapeutique sont utilisés principalement dans deux pathologies cancéreuses : le cancer du sein et le cancer de la prostate.

Même si, selon les classifications, cette classe thérapeutique peut figurer parmi les cytostatiques (Jost *et al.* 2004), les experts ont considéré que le mécanisme d'action principal ne passe pas par une cytotoxicité directe. En effet, celui-ci consiste à bloquer la production ou l'action de certaines hormones naturellement produites par l'organisme, connues pour favoriser la croissance du cancer et n'exerce donc pas des effets directs sur l'ADN ou sur la réplication cellulaire.

L'hormonothérapie n'est donc pas considérée dans le cadre des travaux de cette expertise.

2.2.4 L'immunothérapie

L'immunothérapie, également appelée thérapie biologique, utilise le système immunitaire du corps pour combattre le cancer. Le cancer peut survivre parce que le système immunitaire ne le reconnaît pas comme un intrus. L'immunothérapie peut ainsi aider le système immunitaire à détecter les cellules cancéreuses et à les attaquer. Contrairement à la chimiothérapie, qui cherche à détruire la tumeur, l'immunothérapie aide le système immunitaire à reconnaître les cellules cancéreuses et à s'en débarrasser.

L'immunothérapie active peut être spécifique (vaccins tumoraux), non spécifique (cytokines, immunomodulateurs divers), passive (anticorps monoclonaux (également inclus dans la thérapie ciblée) ou cellules immunitaires cytotoxiques) ou adoptive (transfert de cellules).

Les glucocorticoïdes (GC) agissent par l'intermédiaire de leurs récepteurs dans le but d'arrêter la croissance et d'induire l'apoptose dans le tissu lymphoïde.

Ils constituent des traitements utiles, notamment, en association dans de nombreux protocoles de traitement anti-cancéreux.

L'identification du rôle des molécules CTLA-41 et PD-1, des récepteurs inhibiteurs des lymphocytes T (LT), dans le contrôle de la réponse immunitaire anti-tumorale, a révolutionné la prise en charge des cancers. En effet, ces récepteurs inhibiteurs, définissent ainsi des points de contrôle immunologique, communément nommés par l'anglicisme « immune checkpoints », indispensables pour éviter un retentissement délétère de la réponse immunitaire sur les tissus sains et ainsi garantir l'intégrité de l'hôte (Dieu-Nosjean et Caux 2019).

Cette classe thérapeutique n'ayant pas été considérée comme agissant par un mécanisme d'action cytotoxique direct, elle n'a pas été considérée dans le cadre des travaux de cette expertise.

2.2.5 Autres traitements contre le cancer

Pour traiter les cancers, il est également possible d'avoir recours à d'autres méthodes comme la phototoxicité, la cryoablation, l'ablation par radiofréquence... Ces autres traitements ne mettent pas en œuvre de molécules cytotoxiques et ne sont donc pas considérés dans les travaux de cette expertise.

2.3 Données d'exposition professionnelle

La saisine ne consiste pas à réaliser une évaluation des risques sanitaires ni à effectuer une étude d'impact d'une éventuelle évolution réglementaire pour les professionnels potentiellement exposés. La partie décrivant les expositions n'a donc pas vocation à être exhaustive.

Selon l'enquête SUMER 2017⁵, 91 900 salariés, soit 0,4% de l'ensemble des salariés français, sont exposés aux principes actifs des médicaments cytotoxiques / cytostatiques contre 49 400 (soit 0,2% de l'ensemble des salariés) en 2010. Ces chiffres concernent les « activités pour la santé humaine », la « recherche et le développement scientifique », les « autres activités spécialisées, scientifiques et techniques », la « production et distribution d'eau ; assainissement, gestion des déchets et dépollution » et enfin « l'industrie pharmaceutique » (intitulés propres à l'enquête SUMER). En 2017, les familles professionnelles des salariés les plus concernés par une exposition aux médicaments cytotoxiques sont les infirmiers et sage-femmes, les aides-soignants (incluant les assistants vétérinaires), les médecins et assimilés (incluant les vétérinaires et les pharmaciens), les professions paramédicales et les personnels d'études et de recherche. Toutefois, ces chiffres ne comptabilisent pas tous les professionnels pouvant être exposés à ces principes actifs et sous-estiment donc le nombre réel de personnes exposées. En effet, les travailleurs indépendants (dont notamment ceux intervenant dans les soins à domicile de patients ou lors de soins vétérinaires) ne sont pas intégrés, et donc comptabilisés, dans l'enquête SUMER (Matinet, Rosankis, et Léonard 2020).

Ces médicaments sont utilisés en médecine humaine mais également en médecine vétérinaire. Ils sont largement employés dans les établissements de santé, en milieu hospitalier ou non : hôpitaux, unités oncologiques spécialisées, hospices, maisons de soins, organisations caritatives et foyers, cliniques vétérinaires, pour le traitement des cancers et d'autres maladies. En médecine humaine, ils sont majoritairement utilisés à l'hôpital mais également à domicile (HAD ; hospitalisation à domicile ou par des infirmiers libéraux). Les principes actifs des médicaments anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques peuvent aussi être utilisés dans d'autres services que l'oncologie, comme la rhumatologie, l'immunologie, la néphrologie, la dermatologie, la gynécologie...(Lepage 2016, Enva 2019, Ndaw 2019, Réseau européen de biosécurité 2019, Assistance publique des Hôpitaux de Paris 2020, Matinet, Rosankis, et Léonard 2020)

Les données présentées ci-après proviennent de la littérature et des auditions réalisées dans le cadre de cette expertise concernant uniquement le milieu médical public (médecine humaine et vétérinaire). En effet, aucune audition avec le secteur pharmaceutique et les laboratoires de recherche n'a pu être menée. Les informations obtenues lors des auditions sont toutefois cohérentes avec les observations recensées au travers des différentes publications consultées.

2.3.1 Expositions en médecine humaine

2.3.1.1 Types de personnels potentiellement exposés ou activités exposantes

La préparation des médicaments en milieu pharmaceutique expose les professionnels en charge de cette préparation (Jeebhay, Mbuli, et Uebel 1993).

⁵https://dares.travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/dares_expositions_risques_professionnels_produits_chimiques-2.pdf

A l'hôpital, de nombreux types de professionnels peuvent être exposés aux principes actifs des médicaments anticancéreux. En effet, le personnel de la pharmacie (préparateurs en pharmacie, pharmaciens, etc.) ainsi que les infirmiers des services utilisateurs sont exposés mais également les agents de nettoyage, les coursiers chargés de livrer les poches de chimiothérapie dans le service dédié, les médecins, les aides-soignants. L'exposition aux principes actifs peut se faire dès la réception des médicaments jusqu'à la gestion des *excreta* et des déchets, sans oublier toutes les étapes de préparation, d'administration mais également de nettoyage des locaux et des linges souillés (Hall *et al.* 2017, NDaw, Denis, *et al.* 2018, NDaw, Robert, *et al.* 2018, NDaw *et al.* 2019, 2020a, Assistance publique des Hôpitaux de Paris 2020).

A l'AP-HP, dans le cadre de l'HAD, les médicaments anticancéreux sont administrés par des infirmiers de l'HAD soumis aux procédures mises en place par leur hôpital de rattachement.

Ces médicaments peuvent aussi être manipulés par d'autres professionnels en dehors de l'hôpital, comme les infirmiers libéraux, mais également par des professionnels travaillant dans des maisons de retraite ou autres établissements de santé. Le personnel chargé du nettoyage tel que le personnel de buanderie ou d'entretien ménager sans formation spécifique est également potentiellement exposé (Hall *et al.* 2017, Réseau européen de biosécurité 2019, Assistance publique des Hôpitaux de Paris 2020).

L'utilisation de ces médicaments et les données d'exposition associées dans les autres établissements de santé sont moins documentées et n'ont donc pu être décrites plus en détail ci-après.

2.3.1.2 Préparation et utilisation des médicaments

Depuis plusieurs années, en France, la préparation des médicaments anticancéreux est majoritairement centralisée dans les hôpitaux. Cette préparation centralisée s'effectue de plus en plus en système clos limitant ainsi l'exposition des professionnels (pharmaciens, préparateurs en pharmacie, etc.). Elle permet également de ne plus exposer les infirmiers lors de la préparation de ces médicaments (Enva 2019, NDaw 2019, Réseau européen de biosécurité 2019, Assistance publique des Hôpitaux de Paris 2020). En effet, pour la préparation des médicaments injectables, la préparation est réalisée en système clos selon les Bonnes Pratiques de Préparation (ANSM J.O. 21/11/2007). La définition d'un système clos selon les Bonnes Pratiques de Préparation est la suivante : "procédé de répartition aseptique permettant le prélèvement et le transfert d'un produit stérile vers un autre contenant stérile dans lequel les systèmes de fermeture des contenants et le matériel de transfert restent en place pendant toute la durée du processus de transfert, uniquement assuré par une aiguille stérile, une tubulure stérile ou tout autre dispositif de transfert stérile. Le transfert du produit stérile est réalisé de telle manière qu'il ne soit jamais en contact avec l'environnement." Cela correspond à un procédé de transfert aseptique où le produit est transféré sans ouverture de flacons de spécialité à l'aide de dispositifs de transferts stériles (aiguilles, spikes, tubulures...) vers des contenants finaux stériles (poches, seringues, diffuseurs) (Afssaps 2007).

Les isolateurs sont eux-mêmes des systèmes pouvant être considérés comme clos, quand ils n'échangent pas d'air avec leur environnement immédiat (évacuation de l'air de l'isolateur à l'extérieur du bâtiment et interface de l'isolateur avec des dispositifs de transfert étanches). Enfin, il est proposé sur le marché des dispositifs médicaux qualifiés de système clos qui peuvent être utilisés pour limiter les effets d'aérosolisation lors des étapes de transfert, lors de la préparation ou de l'administration. Ces derniers peuvent réduire le transfert de contaminations sur les surfaces sans toutefois totalement l'éliminer (Source GERPAC : consultation publique).

Lors de traitements à domicile, les médicaments anticancéreux notés « réserve hospitalière » dans l'AMM sont du ressort de l'HAD, ce qui est le cas de la majorité des solutions injectables. Les médicaments sont alors préparés à la pharmacie de l'hôpital puis les infirmiers réalisent l'administration à domicile. Pour certains médicaments anticancéreux, la mention « réserve

hospitalière » ne figure pas dans l'AMM et ils peuvent donc être disponibles en officine et administrés par des infirmiers libéraux. Les auditionnés ont indiqué qu'il était difficile de connaître tous les médicaments utilisés par les infirmiers libéraux (Assistance publique des Hôpitaux de Paris 2020). Ces derniers ne dépendent pas de l'HAD et ne sont donc pas soumis aux procédures liées à la manipulation, à la gestion des déchets, etc. mises en place pour l'HAD.

2.3.1.3 Evaluation des expositions

Très peu de données sont disponibles dans la littérature sur l'évaluation de l'exposition des professionnels fabricant ces médicaments en milieu pharmaceutique. Une étude de Jeebhay *et al.* en 1993 a étudié l'exposition de personnels impliqués dans la fabrication de chloramphénicol et d'azathioprine dans une industrie pharmaceutique en Afrique du Sud. L'exposition a été évaluée en mettant en place une surveillance biologique pour déterminer les quantités de chloramphénicol ou d'azathioprine absorbées par les travailleurs durant la fabrication de ces médicaments et en analysant l'air sortant des hottes de protection des travailleurs pour réaliser une évaluation quantitative des particules organiques présentes dans l'air du lieu de travail. Parmi les échantillons prélevés sur 17 travailleurs, aucune des deux substances n'a été retrouvée dans le sérum ou dans les urines avec les méthodes analytiques employées dans cette étude de 1993. Par ailleurs, les résultats de l'étude démontrent une contamination de l'environnement de travail via l'air analysé sortant des hottes (Jeebhay, Mbuli, et Uebel 1993).

A l'hôpital ou au domicile des patients (HAD et infirmiers libéraux), l'exposition des professionnels se fait majoritairement par contact cutané, principalement par les mains et les avant-bras *via* la contamination des surfaces et objets contaminés en agents anticancéreux. Les professionnels peuvent également être exposés par d'autres voies (inhalee, digestive après contact main-bouche...) (Lepage 2016, Hall *et al.* 2017, NDaw, Robert, *et al.* 2018, 2020a, Labrèche *et al.* 2020). La contamination peut se faire lors de la pose et du retrait de la poche contenant le traitement anticancéreux ; cependant, la plus grande source de contamination est le patient lui-même au travers de ses *excreta* (sueur, urines, etc.). Les principes actifs des médicaments anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques se retrouvent partout : portes, sols, toilettes, patères, accoudoirs... Les gants peuvent également représenter une source de contamination, en particulier s'ils sont mal utilisés (Ndaw 2019, Labrèche *et al.* 2020).

Plusieurs études évaluant l'exposition des travailleurs aux médicaments anticancéreux cytostatiques / cytotoxiques sont disponibles dans la littérature. Des études de biosurveillance ont été réalisées et ont permis de confirmer l'exposition des professionnels en milieu hospitalier. Des études sur l'évaluation de l'exposition liée à l'atmosphère ont été menées mais ne permettent pas de justifier des concentrations urinaires retrouvées chez les professionnels. Les données relatives à l'évaluation de l'exposition par voie cutanée ont permis de renforcer les constats d'une exposition majoritaire des professionnels par des surfaces contaminées (Lepage 2016). Plusieurs études ont analysé la présence de divers principes actifs anticancéreux sur différents types de surface au sein des hôpitaux (Connor *et al.* 1999, Lepage 2016, Ndaw 2019, Salch *et al.* 2019, Labrèche *et al.* 2020). Il en ressort que, malgré un nettoyage quotidien, les substances testées ont été retrouvées sur les surfaces (paillasse, sols mais aussi claviers d'ordinateurs, poignées de porte, robinetterie...) ainsi que sur les mains et le visage des professionnels exposés. Il est à noter que les substances testées sont très souvent les mêmes d'une étude à l'autre (le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le 5-fluorouracile, utilisés en chimiothérapie classique) (Salch *et al.* 2019).

Plusieurs études de biosurveillance ont été réalisées et ont montré la présence de principes actifs anticancéreux ou métabolites dans les urines de professionnels (infirmiers, pharmaciens, techniciens, personnels de services de soins, personnel de nettoyage) exposés en milieu hospitalier (Lepage 2016, Dugheri *et al.* 2018, Ndaw 2019, Labrèche *et al.* 2020). Une étude menée par l'INRS sur l'évaluation de l'exposition du personnel hospitalier aux médicaments cytotoxiques sur la période 2004-2008, a permis de suivre plus de 300 professionnels. Quatre molécules ont été recherchées : le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le méthotrexate et le 5-fluorouracile. Des prélèvements d'urines ont été réalisés pendant 5 jours dans les établissements,

augmentant ainsi la probabilité d'avoir des urines contaminées. Les principes actifs anticancéreux ont été quantifiés dans moins de 20% des échantillons mais plus de 50% des personnels suivis ont excrété au moins une fois des cytotoxiques dans leurs urines au cours des 5 jours de prélèvements urinaires (NDaw, Denis, *et al.* 2018, Ndaw 2019). Toutes ces études confirment une exposition des professionnels nécessitant la mise en place de moyens de prévention et de protection.

Une étude menée par l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité au travail (IRSST) au Canada a consisté à évaluer l'exposition potentielle des personnels en milieu hospitalier à des antinéoplasiques. Des prélèvements de surface dans trois départements d'oncologie (la pharmacie, la clinique externe et l'unité d'hospitalisation) et des prélèvements sur les mains de personnels infirmiers, de la pharmacie et du personnel de nettoyage ont été réalisés afin de rechercher la présence de dix substances actives sélectionnées sur la base des quantités préparées sur une année (5-fluorouracile, gemcitabine, cyclophosphamide, cytarabine, irinotécan, ifosfamide, paclitaxel, méthotrexate, docétaxel, vinorelbine). Au moins une de ces dix substances a été détectée dans 61% des 212 prélèvements de surface. Le cyclophosphamide et la gemcitabine sont les deux molécules les plus souvent identifiées, suivies par le 5-fluorouracile et l'irinotécan. Il ressort de l'étude que les sites les plus contaminés sont les planchers, les sièges des toilettes, les lavabos des patients et les couvercles des poubelles dédiées aux déchets de médicaments cytotoxiques / cytostatiques. Les prélèvements réalisés sur les mains ont montré la présence d'antineoplasiques chez 21% du personnel testé, soit 8 des 39 participants dont 6 chez le personnel infirmier, un à la pharmacie et un au service d'hygiène et de salubrité. Cette étude ainsi que d'autres sur les contaminations de surface mettent en évidence une exposition potentielle des professionnels sans toutefois démontrer l'exposition réelle à ces médicaments par les travailleurs (Labrèche *et al.* 2020).

Peu d'études se sont intéressées à l'exposition de ces professionnels par voie inhalée ou digestive. Une étude de Ametsbichler *et al.* de 2018 a consisté à mesurer la présence de platine dans des prélèvements d'air de l'environnement de travail de professionnels réalisant des chimiothérapies intrapéritonéales pressurisées par aérosols (PIPAC). Les prélèvements ont été effectués dans deux hôpitaux lors de 14 procédures PIPAC (12 procédures combinant cisplatine/doxorubicine, et 2 procédures avec de l'oxaliplatine). Les concentrations de platine retrouvées dans l'air étaient inférieures à 3,1 pg/m³ (Ametsbichler *et al.* 2018). L'étude de Fent *et al.* (2014) avait pour objectif de mesurer l'exposition aux poussières de travailleurs non équipés de protection respiratoire, dans des pharmacies, lors de la préparation de médicaments effectuée *via* un système automatisé. Des prélèvements individuels ont été réalisés dans trois pharmacies américaines à l'aide de pompes d'échantillonnage portées par les travailleurs ou, dans certains cas, *via* des mesures d'ambiance au niveau de la zone respiratoire du travailleur. Les échantillons d'air recueillis ont permis de démontrer la présence de particules inhalables avec des diamètres aérodynamiques, allant de moins de 1 µm à plus de 100 µm (Fent, Durgam, et Mueller 2014). A noter que les résultats de cette étude ne peuvent pas être extrapolés à des travailleurs en pharmacie en France car ce mode de préparation des médicaments par un système automatisé n'est pas mis en œuvre.

2.3.1.4 Moyens de protection et sensibilisation sur le risque cancérigène

Selon la littérature et les différentes auditions menées, il a été constaté qu'en France, le personnel hospitalier de la pharmacie était davantage sensibilisé aux risques liés à la manipulation de médicaments cytotoxiques / cytostatiques que les personnels intervenant dans les autres services de l'hôpital. La reconstitution des médicaments est, en général, réalisée, soit sous hotte à flux laminaire, soit dans un isolateur, limitant ainsi l'exposition. Dans les deux cas, le personnel est formé, porte deux (voire trois) paires de gants ainsi qu'une blouse (et parfois une surblouse) (Lepage 2016, Enva 2019, Ndaw 2019, Réseau européen de biosécurité 2019, Assistance publique des Hôpitaux de Paris 2020).

Le port de gants par les infirmiers hospitaliers semble également être généralisé lors de l'administration mais pas au moment du retrait de la perfusion. Il a été constaté que le personnel ne portait pas de gants à l'arrivée des chariots avec les préparations. Il semble que la notion de risque lié à la manipulation des médicaments anticancéreux soit peu présente chez les infirmiers surtout depuis qu'ils ne réalisent plus de préparation. Ils portent des gants davantage pour protéger le patient que pour se protéger eux-mêmes. Il est également à souligner que les personnels potentiellement exposés aux médicaments anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques dans les autres services que l'oncologie sont peu sensibilisés au risque cancérogène et mettent en œuvre, de ce fait, très peu de moyens de protection (NDaw, Robert, *et al.* 2018, Ndaw 2019, Assistance publique des Hôpitaux de Paris 2020).

De façon générale, même dans les services où le port de gants est mis en œuvre lors de certaines opérations (injection, retrait de la poche...), les professionnels restent exposés *via* une contamination des surfaces, comme en témoignent les traces de principes actifs retrouvés dans des prélèvements urinaires. De plus, l'existence de système clos permet de limiter l'exposition, toutefois ce dispositif est utilisé essentiellement dans les services de pharmacie. Ces systèmes doivent donc être accompagnés d'autres moyens de protection afin de protéger tous les professionnels exposés (Lepage 2016, NDaw, Robert, *et al.* 2018, Réseau européen de biosécurité 2019).

L'existence de procédures et de kits à utiliser en cas de déversement accidentel a pu être identifiée. Dans les services autres que l'oncologie, ce kit n'est pas systématiquement présent (Assistance publique des Hôpitaux de Paris 2020).

Concernant les professionnels exposés hors milieu hospitalier, aucune information sur les moyens de protection mis en œuvre n'a pu être collectée.

Les auditions menées ainsi que les publications disponibles sur ce sujet mettent en évidence un manque général de sensibilisation de tous les professionnels exposés, en dehors du personnel des pharmacies hospitalières et des infirmiers de l'HAD de l'AP-HP, sur le risque lié à ces médicaments. Cette méconnaissance du risque lié aux principes actifs anticancéreux semble encore plus marquée pour les professionnels libéraux, les personnels des laboratoires de recherche, les aides-soignants et les agents de nettoyage (hospitaliers ou non), qui n'ont pas de formation spécifique à ce risque. Dans les services d'oncologie il a été rapporté un fort renouvellement du personnel soignant rendant plus difficile la sensibilisation au risque lié à ces médicaments. De gros progrès peuvent donc être faits sur la sensibilisation et la formation du personnel, quel que soit l'établissement de santé ou le type de professionnel concerné. Afin d'aider à sensibiliser les professionnels, ajouter un module, actuellement inexistant, sur les risques liés à l'exposition à de telles substances dans le cursus de formation des infirmiers serait souhaitable (Lepage 2016, Ndaw 2019, Assistance publique des Hôpitaux de Paris 2020).

Enfin, plusieurs documents (tels que des procédures internes mises en œuvre à l'AP-HP sur la manipulation des cytotoxiques lors de l'hospitalisation à domicile et à l'hôpital, une procédure en cas de déversement accidentel ou une brochure⁶ de sensibilisation de l'INRS) encadrant la manipulation de ces médicaments anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques dans le cadre de la prévention des risques professionnels existent actuellement au niveau national pour guider les professionnels sur les bonnes pratiques à adopter vis-à-vis de ces principes actifs cytotoxiques / cytostatiques anticancéreux. Par ailleurs, plusieurs actions existent dans d'autres pays d'Europe et à l'international afin de sensibiliser et protéger les professionnels vis à vis de ces substances. En effet, en Espagne, les parties prenantes travaillent ensemble afin de produire un document pour

⁶ Médicaments cytotoxiques et soignants. Manipuler avec précaution ! 2e édition. ED 6138. Paris: INRS; 2018 : 4p

faire évoluer les comportements et aider les professionnels à se protéger. En Italie, un travail collégial est mené afin d'identifier et de partager au niveau national les meilleures pratiques mises en place pour réduire l'exposition des professionnels. L'étude menée par l'IRSSST a permis de mettre en évidence des recommandations de bonnes pratiques pour les professionnels manipulant ces médicaments (Réseau européen de biosécurité 2019, Labrèche *et al.* 2020). Plusieurs études (Dugheri *et al.* 2018) ont également eu pour objectif de proposer une surveillance biologique ou d'élaborer un protocole de biosurveillance des professionnels exposés aux médicaments anticancéreux, du fait de l'absence de réglementation et de guide européen sur la préparation et la manipulation de ces médicaments. Ces différentes actions représentent des leviers pour faire évoluer les pratiques de prévention et de protection de ces professionnels.

2.3.2 Expositions en médecine vétérinaire

L'usage des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire est réglementé par l'arrêté du 18 juin 2009 relatif aux bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire qui sont décrites dans l'annexe de cet arrêté.

Les règles du guide de bonnes pratiques d'emploi s'appliquent à tous les médicaments anticancéreux bénéficiant d'une AMM pour usage vétérinaire ou d'une AMM pour usage humain. Il s'agit des médicaments qui ne relèvent pas d'une catégorie de prescription restreinte ou de médicaments qui relèvent d'une catégorie de prescription restreinte (mentionnées à l'article R. 5121-77 du code de la santé publique) et qui sont accessibles aux vétérinaires dans les conditions de l'article R. 5141-122 du code de la santé publique.

En complément de cet arrêté fixant des règles de bonnes pratiques d'emploi dans son annexe, un guide réglementaire intitulé « bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire » a été élaboré par le conseil supérieur de l'ordre des vétérinaires afin de faciliter l'application par les vétérinaires de l'arrêté du 18 juin 2009 (Ordre National des 2009).

Il est composé de fiches techniques ayant pour but d'aider les vétérinaires praticiens à réduire les risques associés à l'utilisation de médicaments anticancéreux, en ciblant des étapes clés appartenant à deux processus se déroulant en parallèle : à savoir, d'une part, la gestion physique du médicament de la commande jusqu'à l'élimination des déchets et, d'autre part, l'utilisation *stricto sensu* du médicament liée à l'exercice de la médecine vétérinaire (prescription, administration, suivi des *excreta* et déchets, pharmacovigilance).

A la date de ces travaux, les médicaments vétérinaires actuellement autorisés dans l'indication de traitement des tumeurs et cancers chez les animaux (et bénéficiant donc d'une autorisation de mise sur le marché vétérinaire) agissent en tant qu'inhibiteurs/activateurs de protéines kinases (principes actifs : masitinib, tocéranibe et tiglato de tigilanol).

2.3.2.1 Types de personnels potentiellement exposés ou activités exposantes sur la base de l'audition de l'ENVA

Les médicaments anticancéreux sont également utilisés en médecine vétérinaire et tous les vétérinaires peuvent les prescrire. Cependant, pour pouvoir mettre en place de la chimiothérapie dans un établissement et administrer les molécules, les vétérinaires doivent être déclarés auprès de l'ordre des vétérinaires, en tant que vétérinaires responsables de la chimiothérapie au sein de la structure où ils exercent. L'administration doit se faire uniquement dans une clinique vétérinaire, disposant de locaux et de moyens d'injection particuliers.

Les personnes pouvant être exposées lors d'une chimiothérapie à l'ENVA sont le vétérinaire qui met en œuvre la chimiothérapie, l'assistant hospitalier, l'auxiliaire spécialisé vétérinaire (ASV) qui va faire les soins sur l'animal et l'agent de nettoyage. La chimiothérapie a lieu à jour fixe sur le site de Maisons-Alfort. Le personnel du site de Maisons-Alfort traite par chimiothérapie conventionnelle environ 7 animaux par semaine.

Le guide réglementaire de bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire indique la durée d'hospitalisation selon les molécules et le protocole mis en œuvre. De plus, il existe une période de surveillance accrue avec des consignes strictes à respecter ensuite par le propriétaire pendant une durée dépendant de la molécule utilisée. (Ordre National des 2009) La durée d'hospitalisation est calculée en fonction de la demi-vie des molécules autorisées avec une durée minimale obligatoire de 24 heures après la chimiothérapie. L'animal est gardé dans un chenil à part dédié à la chimiothérapie où se trouvent des bacs pour récupérer les urines et les selles. Les animaux ne peuvent pas sortir et les personnes qui entrent dans le chenil sont des personnes habilitées qui sont répertoriées afin d'assurer une traçabilité (Enva 2019). Les déchets sont considérés comme dangereux conformément au code de l'environnement et sont traités comme des déchets CMR. Les *excreta* sont, quant à eux, récupérés dans les boîtes de Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux (DASRI) spécifiques (Ministère de l'Agriculture et de la Pêche et Ministère de la Santé et des 2009, Enva 2019).

2.3.2.2 Préparation des médicaments et moyens de protection sur la base de l'audition de l'ENVA

Les vétérinaires peuvent utiliser en chimiothérapie des spécialités anticancéreuses à usage humain respectant le principe de la cascade. Celui-ci impose un ordre de priorité qui doit être respecté par le vétérinaire pour la prescription des médicaments (article L. 5143-4 du Code de la Santé Publique). Celui-ci doit prescrire, en premier lieu, un médicament vétérinaire approprié et disponible bénéficiant d'une AMM nationale ou communautaire pour usage vétérinaire. Lorsqu'un tel médicament n'existe pas, le vétérinaire peut prescrire (comme rappelé dans l'arrêté du 18 juin 2009⁷) :

- un médicament vétérinaire autorisé en France pour des animaux d'une autre espèce dans la même indication thérapeutique ou pour des animaux de la même espèce dans une indication thérapeutique différente ;
- si le médicament mentionné précédemment n'existe pas, un médicament vétérinaire autorisé en France pour des animaux d'une autre espèce dans une indication thérapeutique différente ;
- si les médicaments mentionnés précédemment n'existent pas, soit un médicament à usage humain autorisé, soit un médicament vétérinaire autorisé dans un autre Etat membre pour la même espèce ou pour une autre espèce, pour la même indication thérapeutique ou une indication thérapeutique différente ;
- à défaut des médicaments précités, une préparation magistrale.

Les médicaments sont commandés auprès de fournisseurs et arrivent, en majorité, prêts à l'emploi ou, dans certains cas, sous forme de poudre à mettre en solution. Cette reconstitution de produit est assez rare et dépend du fournisseur.

⁷ Arrêté du 18 juin 2009 relatif aux bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire

Au niveau des installations de préparation du traitement, malgré l'emploi, soit de structures avec des hottes, soit de systèmes clos d'injection, la contamination de l'environnement de travail peut se faire à l'issue de la préparation lorsque la seringue est poussée en pouvant faire perler une goutte et exposer le personnel. Néanmoins, les pratiques commencent à évoluer.

A l'ENVA, les infirmiers (deux personnes dédiées) et autres personnels sont formés par les vétérinaires à la prévention du risque lié à la manipulation des médicaments anticancéreux. Concernant le nettoyage, l'agent de nettoyage doit appliquer les mêmes précautions que la personne qui injecte, en termes de protection individuelle à mettre en œuvre. Les agents de nettoyage sont formés par l'équipe médicale.

3 Le caractère cancérogène des principes actifs des médicaments anticancéreux cytotoxiques/ cytostatiques

3.1 Données chez les travailleurs exposés

Une recherche bibliographique a été réalisée le 17 février 2020 sur la base Pubmed pour identifier les publications rapportant des effets secondaires chez les travailleurs exposés aux anticancéreux. Les mots clés renseignés étaient les suivants :

Tableau 2 : Mots clés de la requête bibliographique

Identité	Exposition	Type	Population
Cytotoxic drug OR cytotoxic chemotherapy OR cytostatic OR hazardous drug OR anti*cancer drug OR cytotoxic immunotherapy OR cytotoxic chemotherapeutics OR cytotoxic veterinary drug	occupational	/	professional OR nurse OR hospital OR pharmacist OR laboratory pharmaceutical OR veterinary

Cent quatre vingt sept publications ont été identifiées. Parmi elles, 56 ont été jugées potentiellement d'intérêt pour cette expertise sur la base du titre et du résumé. Après lecture de ces articles, 18 publications ont été retenues. Deux publications supplémentaires ont été identifiées à partir de la bibliographie des articles retenus. Enfin, deux autres publications ont été portées à la connaissance de l'Anses lors de la consultation publique.

Sur la base de cette recherche bibliographique, les données disponibles ne sont pas suffisantes pour conclure quant à l'association entre des travaux exposant à des cytotoxiques et l'occurrence de cancers. Les articles suivants peuvent néanmoins être mentionnés.

Skov *et al.* ont mené une étude cas-témoin dans une cohorte de 21 781 médecins au Danemark. Vingt cas de leucémies et 25 cas de lymphomes non Hodgkiniens ont été identifiés. En considérant un emploi d'au moins 6 mois dans un service où des patients étaient traités par des anticancéreux, il ne restait plus que 5 cas et 16 témoins. Les risques relatifs obtenus n'étaient pas statistiquement significatifs et les intervalles de confiance larges (RR = 1,39 [95% CI : 0,41 - 4,45] pour les leucémies et les lymphômes non-Hodgkiniens) (Skov *et al.* 1990). En 1992, ces mêmes auteurs ont étudié le risque de cancers chez des infirmières travaillant dans des services d'oncologie au Danemark. Au total, 794 infirmières manipulant des médicaments anticancéreux (non spécifiés) ont été incluses jusqu'à décembre 1987 (soit 5636 personnes-année). Le nombre de cancers totaux observés (14) était similaire au taux attendu dans la population générale danoise (11,69). Un risque relatif statistiquement significatif a été obtenu pour les leucémies (code CIM-7 : 204) (RR = 10,65 [95% CI : 1,29-38,5]), celui-ci basé uniquement sur 2 cas observés, le premier chez une infirmière exposée pendant une semaine à des médicaments anticancéreux et la deuxième pendant 4 mois à hauteur de 5 traitements par semaine. Aucune information n'était disponible par rapport à de potentiels facteurs confondants (Skov *et al.* 1992). Gabriele *et al.* ont rapporté un cas de carcinome du nasopharynx chez une infirmière manipulant des agents cytotoxiques / cytostatiques (principalement du cyclophosphamide, méthotrexate, doxorubicine,

vincristine et bléomycine), sans équipement de protection, pendant 7 ans (Gabriele *et al.* 1993). Les auteurs suggèrent que ces substances ont pu jouer un rôle dans l'apparition de ce cancer. Dranitsaris *et al.* ont réalisé une revue systématique de la littérature entre 1966 et 2004 pour identifier si le personnel de soin en oncologie était à risque de développer, entre autres, des cancers (Dranitsaris *et al.* 2005). Seules deux publications ont été retenues par les auteurs sur la base de leurs critères d'inclusion : Gunnarsdottir *et al.* (1997) rapportant sept cas de cancers du sein chez des infirmières et Skov *et al.* (1992) déjà citée au dessus (Skov *et al.* 1992, Gunnarsdottir *et al.* 1997). Sur la base de ces études et de leurs limites méthodologiques, Dranitsaris *et al.* ont considéré que les données disponibles ne permettaient pas d'évaluer le risque cancérigène des agents cytotoxiques pour le personnel de soin en oncologie. Une étude de cohorte prospective a été conduite par Ratner *et al.* chez des infirmières (n = 56 213), employées entre 1974 et 2000, au Canada. En fonction de la méthode utilisée pour estimer les expositions aux anticancéreux, une augmentation statistiquement significative de cancer du sein (RR = 1,83 ; [95% CI : 1,03-3,23], 12 cas) ou du rectum (RR = 1,87 ; [95% CI : 1,07-3,29], 14 cas) a été observée dans certains sous-groupes d'exposition, en considérant une période de latence de 10 ans (Ratner *et al.* 2010). Enfin, Szmyd & Haus ont étudié 100 médecins et infirmiers, parmi lesquels ils ont rapporté 9 cas de cancers pouvant résulter d'une exposition professionnelle à des agents antinéoplasiques. Cependant, cette étude est en polonais et n'a donc pas pu être analysée de façon adéquate (Szmyd et Haus 2011).

La recherche bibliographique a permis d'identifier de nombreuses études publiées depuis les années 70 qui font état d'effets génotoxiques chez des travailleurs manipulant des médicaments antinéoplasiques. La majorité des publications identifiées sur ce sujet est reprise dans la méta-analyse réalisée par Villarini *et al.* en 2016 (Villarini *et al.* 2016).

Les investigations ne concernent que des personnels de soin hospitalier et en particulier, les infirmiers. Ainsi, il n'existe aucune étude investiguant des effets chez d'autres professionnels potentiellement exposés aux substances cytotoxiques / cytostatiques anticancéreuses (tels que les travailleurs dans l'industrie pharmaceutique, le personnel de soin à domicile, le personnel soignant en médecine vétérinaire, le personnel chargé du nettoyage, etc.). Dans la plupart des cas, l'exposition aux médicaments anticancéreux a été estimée au moyen d'un questionnaire (durée, fréquence, type de médicament manipulé, etc.). Quand l'information est rapportée dans les publications, il est noté que les travailleurs sont exposés à plus d'un principe actif cytotoxique / cytostatique, appartenant en général à plusieurs classes thérapeutiques (alkylant, anti-topoisomérase, poison du fuseau, etc.).

En 2016, Villarini *et al.* ont réalisé une revue de la littérature ainsi qu'une méta-analyse des publications évaluant l'exposition professionnelle à des médicaments anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques et l'induction de dommages génétiques détectés au moyen du test du micronoyau sur lymphocytes. Vingt-quatre publications ont été identifiées entre 1988 et 2015. Parmi ces publications, 15 montrent une augmentation de la fréquence de micronoyaux chez les professionnels de santé considérés (principalement des infirmiers et des pharmaciens). Les études ne montrant pas d'effet génotoxique sont en général les plus anciennes. La méta-analyse confirme l'association entre une exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux et des dommages cytogénétiques (méta-estimation de 1,67 [95% CI : 1,41-1,98]). Une grande hétérogénéité statistique entre les études a néanmoins été notée par les auteurs, celle-ci pouvant être liée à des caractéristiques différentes chez les participants et dans les expositions (Villarini *et al.* 2016).

Dans certaines études, le test du micronoyau a été réalisé sur cellules buccales. D'autres marqueurs de génotoxicité ont également été investigués, incluant des échanges de chromatides sœurs, des aberrations chromosomiques, des tests des comètes ou des analyses FISH (fluorescent *in situ* hybridation) sur lymphocytes circulants. En général, les résultats de ces différents tests se sont révélés plutôt concordants (Goloni-Bertollo *et al.* 1992, Undeđer *et al.* 1999, McDiarmid, Rogers, et Oliver 2014, Villarini *et al.* 2016).

Depuis cette méta-analyse, quelques articles plus récents ont été identifiés lors de la recherche bibliographique. Une augmentation de la fréquence d'aberrations chromosomiques, d'échanges de chromatides sœurs et de micronoyaux, a été observée au niveau des lymphocytes périphériques de personnels de soin dans un hôpital en Iran (Mahmoodi *et al.* 2016). Ursini *et al.* ont rapporté une augmentation de la fréquence de micronoyaux et d'aberrations chromosomiques au niveau des lymphocytes ou des cellules buccales chez des techniciens et des infirmiers travaillant dans des hôpitaux en Italie. Cette analyse a été complétée par des mesures d'exposition au niveau des surfaces et du personnel de soin pour plusieurs anticancéreux. Une association a été trouvée entre les niveaux en gemcitabine détectés sur les vêtements de protection des préparateurs et la réponse génotoxique (Ursini *et al.* 2019). Ces nouvelles études confirment les résultats obtenus dans la méta-analyse de Villarini *et al.* 2016.

En conclusion, il existe des publications rapportant une augmentation de dommages cytogénétiques chez des travailleurs manipulant des médicaments anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques. Elles consistent principalement en l'étude du potentiel génotoxique dans les lymphocytes périphériques. Certains résultats contradictoires retrouvés dans la littérature peuvent s'expliquer par des différences dans les conditions de travail (par exemple : mesure de protection individuelle et/ou collective *versus* aucune protection) ou dans les caractéristiques des populations analysées (par exemple, fumeurs *versus* non fumeurs).

La revue de la littérature montre que peu d'études épidémiologiques étudient le lien entre une exposition professionnelle aux principes actifs anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques et l'apparition de cancers. Les études ne sont pas de qualité suffisante pour permettre aux experts de conclure quant aux propriétés cancérigènes des principes actifs anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques sur cette base. Il a donc été décidé de lister tous les principes actifs d'intérêt pour cette expertise et de documenter leur classification établie par différents organismes évaluant le caractère cancérigène d'agents chimiques.

3.2 Organismes évaluant les propriétés de cancérigénicité des principes actifs des médicaments anticancéreux

3.2.1 Les agences réglementaires en charge de l'autorisation de la mise sur le marché des médicaments à usage humain et vétérinaire (ANSM, ANMV, EMA, FDA)

Au niveau national, l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) et l'ANMV (Agence nationale du médicament vétérinaire au sein de l'Anses) sont les autorités compétentes pour évaluer la sécurité d'emploi des médicaments respectivement à usages humain et vétérinaire. Au sein de l'Union européenne (UE) et de l'Espace économique européen (EEE), il s'agit de l'agence européenne des médicaments (EMA) qui contribue à protéger et à promouvoir la santé humaine et animale en évaluant et en contrôlant les médicaments. Aux Etats-Unis, cette mission est du ressort de la FDA (Food and Drug Administration ou Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux).

Le développement d'un médicament inclut, entre autres, la réalisation de tests précliniques chez des animaux et d'essais cliniques. Ces informations sont intégrées dans un dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) déposé par les laboratoires pharmaceutiques. L'AMM est délivrée par les autorités compétentes européennes (Commission européenne, après avis de l'EMA) ou nationale (ANSM ou ANMV). De façon similaire, une demande (NDA, New Drug Application) est déposée auprès de la FDA pour obtenir une autorisation de mise sur le marché d'un produit médical aux Etats-Unis.

Concernant les données à fournir dans un dossier de demande d'AMM, il existe des lignes directrices scientifiques pour les médicaments à usages humain et vétérinaire qui sont harmonisées par le Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) et vétérinaire (VICH). Ces lignes directrices sont intégrées dans le corpus législatif et réglementaire de l'Union Européenne. De ces lignes directrices découlent les applications permettant d'évaluer le potentiel cancérigène d'un médicament (Branch 2005). En particulier pour les médicaments humains, la ligne directrice ICH S1A « The Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals » définit les conditions selon lesquelles les études de cancérigénicité doivent être menées pour éviter l'utilisation abusive d'animaux dans les essais (European Medicines 1996). Les critères de décision dépendent de la durée de traitement/d'exposition, de l'indication et de la population concernée. Pour les médicaments anticancéreux, les études sont requises dans le cas de traitement des cancers primaires assurant une espérance de vie significative ou lorsque l'on envisage une thérapie adjuvante ou une utilisation prolongée dans des pathologies non cancéreuses. Il fait également partie des principes d'identifier des préoccupations particulières pour les candidats médicaments, telles que :

- un potentiel cancérigène démontré pour la classe thérapeutique et pertinent pour l'Homme ;
- une relation structure-activité suggérant un potentiel cancérigène ;
- des lésions pré-néoplasiques patentes dans les études de toxicité préalables ;
- une rétention tissulaire du produit ou de ses métabolites entraînant une réaction locale ou toute autre réaction physiopathologique ;
- un potentiel génotoxique : la fixation des dommages à l'ADN, sous la forme de mutations géniques, de lésions chromosomiques ou de recombinaison, peut jouer un rôle dans le processus multi-étapes de la cancérogenèse. Ainsi, les études de génotoxicité, comprenant en général deux tests *in vitro* et un test *in vivo*, sont utilisées pour la prédiction et l'interprétation de la cancérigénicité.

Les résultats des études de génotoxicité, de toxicocinétique et des études mécanistiques sont désormais appliqués de manière systématique dans l'évaluation préclinique de la sécurité. Ces données supplémentaires sont importantes non seulement pour considérer s'il convient de réaliser des études de cancérigénicité mais aussi pour interpréter les résultats des études quant à la pertinence pour la sécurité humaine. Étant donné que les études de cancérigénicité sont longues et nécessitent des ressources intensives, elles ne devraient être effectuées que lorsque l'exposition humaine justifie la nécessité de ces informations. La ligne directrice ICH S1B « Carcinogenicity: testing for carcinogenicity of pharmaceuticals » fournit des orientations sur les approches d'évaluation du potentiel cancérigène des produits pharmaceutiques (Ema 1998). Elle englobe tous les agents pharmaceutiques qui doivent être soumis à des tests de cancérigénicité comme indiqué dans la ligne directrice ICH S1A.

Parmi les différents types de médicaments, les produits anticancéreux représentent un cas particulier pour la réalisation des études de cancérigénicité. En effet, étant donné que les tumeurs malignes mettent la vie en danger, que le taux de mortalité lié à ces maladies est élevé et que les thérapies existantes ont une efficacité limitée, il est souhaitable de fournir aux patients de nouveaux médicaments anticancéreux efficaces le plus rapidement possible. La ligne directrice ICH S9 « non clinical evaluation for anticancer Pharmaceuticals » vise à aider à la conception d'études non cliniques pour le développement de produits pharmaceutiques anticancéreux (Ema 2010). En pratique, cette mise à disposition précoce des produits anticancéreux permet de s'affranchir de certains tests. Ainsi, les études de cancérigénicité ne sont pas nécessaires pour soutenir la commercialisation de produits thérapeutiques destinés à traiter les patients atteints d'un cancer avancé.

Récemment, le document guide ICH S1 « Regulatory notice on changes to core guideline on rodent carcinogenicity testing of pharmaceuticals » a été élaboré en vue de modifier les lignes

directrices actuelles de l'ICH S1A et B sur les essais de cancérogénicité sur les rongeurs (Ema 2016a). Cette modification potentielle vise à introduire une approche plus globale pour traiter le risque de cancérogénicité des molécules pharmaceutiques pour l'Homme. Elle vise également à définir les conditions dans lesquelles des études de cancérogénicité de deux ans sur les rats apportent une valeur ajoutée à cette évaluation. Le GT S1 de l'ICH (S1 EWG) suggère que la connaissance des cibles et des voies pharmacologiques ainsi que les données toxicologiques et autres peuvent, dans certains cas, fournir des informations suffisantes pour anticiper les résultats des études de cancérogénicité sur deux ans chez le rat et la valeur potentielle de la prévision du risque de cancérogénicité pour l'Homme d'un produit pharmaceutique donné. De ce fait, il peut être envisagé que les laboratoires pharmaceutiques apportent une justification de "demande de dérogation" à l'étude de cancérogénicité de deux ans chez le rat. Les facteurs à prendre en considération dans cette approche par le poids de la preuve incluent des connaissances de la cible et de la voie pharmacologique du médicament, les données des tests de génotoxicité, les résultats histopathologiques des études de toxicité répétée ainsi que les marges d'exposition en découlant, le profil métabolique et de distribution, les preuves de perturbation hormonale, les études sur souris transgéniques et les effets sur le système immunitaire (une immunosuppression pouvant être un facteur causal de tumorigénèse).

Concernant les données à fournir dans un dossier de demande d'AMM de médicaments vétérinaires, le règlement (UE) 2019/6 du Parlement Européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires précise que la décision de mener ou non des études de cancérogénicité doit se fonder sur les résultats des études de génotoxicité, les rapports structure-activité et les conclusions des études de toxicité systémique qui pourraient être pertinents pour les études à plus long terme des lésions néoplasiques. Il y a lieu de prendre en considération toute spécificité d'espèce connue du mécanisme de toxicité, ainsi que toute différence de métabolisme entre les espèces utilisées pour les études, les espèces animales de destination et les êtres humains. Lorsque des études de cancérogénicité sont nécessaires, une étude de deux ans sur le rat et une étude de dix-huit mois sur la souris sont habituellement requises. Sous réserve d'une justification scientifique appropriée, les études de cancérogénicité peuvent être menées sur une seule espèce de rongeurs, de préférence le rat. Ces études doivent suivre les recommandations des lignes directrices VICH GL28 « Studies to evaluate the safety of veterinary drugs in human: carcinogenicity testing », OCDE Test guideline n°451 "Carcinogenicity studies" et OCDE Test guideline n°453 "Combined chronic/carcinogenicity studies".

Lorsqu'une AMM est délivrée par les autorités compétentes, elle est accompagnée d'un résumé des caractéristiques du produit (RCP) et d'une notice pour le patient pour un médicament à usage humain ou pour le propriétaire de l'animal dans le cas d'un médicament vétérinaire. Le RCP est un document destiné aux professionnels de santé. Il est disponible en libre accès sur internet. Il résume notamment les propriétés pharmacologiques, pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ainsi que les données de sécurité préclinique et clinique, dont les données relatives aux propriétés de cancérogénicité. Il est rédigé par les autorités compétentes et le laboratoire pharmaceutique lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Même si les agences réglementaires en charge de l'autorisation de la mise sur le marché des médicaments évaluent les données soumises par les laboratoires pharmaceutiques, elles ne se prononcent pas sur une classification du potentiel cancérogène intrinsèque des principes actifs des médicaments, contrairement aux systèmes / organismes listés ci-dessous.

3.2.2 Le système général harmonisé des Nations Unies

Le Système Général Harmonisé (SGH) des Nations Unies a été développé depuis le début des années 90 au sein des Nations Unies. Il s'agit d'un ensemble de recommandations internationales visant à l'harmonisation des systèmes de classification et d'étiquetage des produits chimiques à travers le monde. Le SGH permet à chaque région du monde choisissant de l'appliquer, d'utiliser

les mêmes critères techniques et les mêmes symboles pour qualifier les dangers d'un produit chimique. Il est régulièrement mis à jour, la dernière version datant de 2019 (version 8).

3.2.2.1 Le règlement CLP

Le règlement relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage (dit règlement CLP) [(CE) n° 1272/2008] est la référence officielle pour mettre en application le SGH au sein de l'Union européenne (UE).

Depuis le 1er juin 2015, il représente l'unique réglementation en vigueur dans l'UE pour la classification et l'étiquetage des substances et des mélanges. Même si les substances actives destinées à être formulées dans des médicaments remplissent les conditions listées par le règlement CLP, celui-ci ne s'applique pas aux médicaments humains et vétérinaires à l'état fini (article 1^{er} du règlement CLP).

Son objectif est d'assurer la protection des travailleurs, des consommateurs et de l'environnement, en identifiant les dangers qu'une substance ou un mélange de substances peut présenter du fait de ses propriétés physico-chimiques, de ses effets sur la santé et sur l'environnement.

Sa mise en œuvre relève de la compétence de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) qui délivre un avis sur une proposition de classification, réalisée par un Etat membre ou un industriel, à la Commission Européenne. Afin d'être appliquée de façon harmonisée par tous les fabricants, importateurs et utilisateurs en aval de la substance considérée en Europe, la classification doit être incluse dans l'Annexe VI du règlement CLP par la Commission Européenne.

En plus de la classification harmonisée, l'obligation de notification en vertu du règlement CLP requiert que les fabricants et les importateurs soumettent des informations sur la classification et l'étiquetage des substances qu'ils mettent sur le marché dans l'inventaire C&L de l'ECHA.

Les substances évaluées pour leur potentiel cancérigène peuvent être classées dans un des groupes suivants :

- catégorie 1A réunissant les substances dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est avéré. La classification dans cette catégorie s'appuie largement sur les données humaines ;
- catégorie 1B réunissant les substances dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est supposé. La classification dans cette catégorie s'appuie largement sur des données animales ;
- catégorie 2 réunissant les substances suspectées d'être cancérigènes pour l'être humain. La classification d'une substance dans la catégorie 2 repose sur des résultats provenant d'études humaines et/ou animales, mais insuffisamment convaincants pour classer la substance dans la catégorie 1A ou 1B.

3.2.2.2 Le système de classification du Japon

Le gouvernement japonais⁸ établit des classifications pour des substances chimiques en se basant sur les critères définis par le SGH. Ces classifications étant facilement accessibles, elles ont été rapportées, ceci permettant ainsi d'apporter des informations complémentaires en dehors de l'Union européenne. Cependant, il est à noter que lorsqu'il existe des classements élaborés par les institutions suivantes : le CIRC, la classification européenne, le JSOH (Japanese Society for Occupational Health), l'US-EPA, le NTP, l'ACGIH® et la DFG (fondation allemande pour la recherche), ceux-ci sont directement extrapolés en classification selon le SGH d'après une table d'équivalence et selon un ordre de priorité, sans analyse complémentaire. Quand cela n'est pas le cas, les données sont expertisées par un groupe d'experts selon les principes généraux définis dans le SGH.

3.2.3 Le CIRC

Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC ou International Agency for Research on Cancer (IARC)) examine la cancérogénicité de substances ou procédés variés selon un programme de travail défini tous les 5 ans environ. Les substances et procédés évalués peuvent ainsi être classés dans un des groupes suivants :

- groupe 1 (cancérogène pour l'Homme) ;
- groupe 2A (probablement cancérogène pour l'Homme) ;
- groupe 2B (possiblement cancérogène pour l'Homme) ;
- groupe 3 (agent inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme).

L'évaluation prend en compte les effets cancérogènes rapportés chez l'Homme et dans les études expérimentales, la pertinence du mécanisme d'action et la qualité du jeu de données disponibles (seules les données publiques sont considérées). Le préambule qui décrit les critères de classification a été actualisé en 2019 et prend davantage en compte les données mécanistiques. Même si les classifications définies par le CIRC n'ont pas de valeur au niveau réglementaire, elles sont reconnues scientifiquement au niveau international.

3.2.4 Le NTP

Le programme national de toxicologie (NTP : National Toxicology Program) est un programme inter-institutionnel américain créé en 1978. Le NTP publie périodiquement un rapport sur les cancérogènes, dénommé RoC (Report of carcinogens), qui correspond à une liste d'agents chimiques incluant des cancérogènes connus pour l'Homme (« known to be a human carcinogen ») et des agents raisonnablement considérés comme des cancérogènes pour l'Homme (« reasonably anticipated to be a human carcinogen »). La dernière mise à jour de ce rapport est la quatorzième version publiée en 2016 qui contient 248 substances.

⁸ Ministry of Economy, Trade and Industry; Ministry of Health, Labour and Welfare; Ministry of the Environment, Consumer Affairs Agency, Government of Japan Fire and Disaster Management Agency; Ministry of Foreign Affairs of Japan; Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries; Ministry of Land, Infrastructure and Transport and Tourism. 2013

3.2.5 L'US EPA

L'agence américaine de protection de l'environnement (US EPA : United States Environmental Protection Agency) est une agence rattachée au gouvernement américain. Le processus de développement de l'évaluation « IRIS » (Integrated Risk Information System) vise à évaluer les propriétés cancérigènes d'agents chimiques. Les lignes directrices de l'US EPA sur le cancer ont été adoptées en 1986, puis révisées en 1999 et enfin en 2005. Cinq catégories ont été élaborées :

- carcinogenic to humans ;
- likely to be carcinogenic to humans ;
- suggested evidence of carcinogenic potential ;
- inadequate information to assess carcinogenic potential ;
- not likely to be carcinogenic to humans.

3.2.6 L'ACGIH®

La conférence américaine des hygiénistes industriels gouvernementaux (ACGIH® : American Conference of Governmental Industrial Hygienists) est une société privée sans but lucratif dont les membres sont des hygiénistes industriels ou d'autres professionnels de la santé et de la sécurité au travail qui se consacrent à la promotion de la santé et de la sécurité au travail. C'est dans ce contexte que l'ACGIH® évalue le potentiel cancérigène intrinsèque de divers agents chimiques. Cinq catégories ont été élaborées :

- A1 « confirmed human carcinogen » ;
- A2 « suspected human carcinogen » ;
- A3 « confirmed animal carcinogen with unknown relevance to humans » ;
- A4 « not classifiable as a human carcinogen » ;
- A5 « not suspected as a human carcinogen ».

Il peut être noté que lors de l'actualisation de ces catégories, l'ACGIH® s'est basée sur les systèmes de classification du CIRC et de l'US EPA.

3.3 Identification des principes actifs des médicaments anticancéreux cytotoxiques/cytostatiques avec un potentiel cancérigène

3.3.1 Méthodologie

Le code du travail définit des agents cancérigènes comme étant des agents classés en tant que cancérigènes de catégories 1A ou 1B selon le CLP (article R4412-60) ou pour lesquels on dispose de données justifiant un tel classement. Ainsi dans le cadre de l'identification de procédés cancérigènes à inscrire à l'arrêté, les experts ont considéré comme pertinent de retenir uniquement les principes actifs des médicaments anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques possédant une classification en tant que cancérigène de catégorie 1A ou 1B selon le règlement CLP ou équivalent (cf. Annexe 2).

Sur la base des décisions actées par les experts sur les définitions et les classes thérapeutiques à prendre en compte, une liste de principes actifs de médicaments anticancéreux cytotoxiques /

cytostatiques à examiner a été établie (cf liste figurant en annexe 3). Cette liste inclut uniquement les principes actifs des médicaments à usage humain et vétérinaire ayant une AMM pour au moins une indication dans le traitement des cancers. La liste a été pré-établie avec l'appui d'un expert du GT, par ailleurs membre de l'ANSM pour les médicaments à usage humain et d'une personne de l'ANMV, externe au GT, pour les médicaments à usage vétérinaire. L'identité et le statut commercial (AMM) ont été obtenus à partir des RCP français, européens et américains disponibles lors de l'AMM d'un médicament ainsi que les bases de données de « Adis insight » et « Vidal » disponibles sur internet (2020b).

La classification harmonisée selon le règlement CLP a été renseignée pour chaque principe actif anticancéreux. Les classifications notifiées selon le règlement CLP dans l'inventaire de l'ECHA n'ont pas été considérées car le rationnel scientifique justifiant ces classifications n'est pas disponible. De plus, cet inventaire peut contenir des informations obsolètes. Comme expliqué précédemment, les médicaments à l'état fini ne sont pas soumis à l'obligation de classification et d'étiquetage du règlement CLP, ainsi peu de substances identifiées sont classées selon le règlement CLP. Ainsi, afin d'aller plus loin, les experts ont décidé de renseigner les classifications d'autres organismes évaluant la cancérigénicité intrinsèque d'agents chimiques, à savoir, le CIRC, le NTP, l'US EPA, l'ACGIH® et le SGH au Japon.

Une fois ces classifications renseignées, les experts ont retenu comme agents chimiques ayant des propriétés de danger cancérigènes qui conduiraient à une classification en catégorie 1A ou 1B selon le règlement CLP ou équivalent :

- en première intention, les agents classés de façon harmonisée en tant que cancérigènes de catégories 1A et 1B selon le règlement CLP et les agents classés par le CIRC dans les groupes 1 et 2A, dont les critères de classification sont jugés équivalents à ceux du CLP ; dans le cas où les classifications du CIRC et de l'UE ne seraient pas concordantes (c'est-à-dire : une classification en catégorie 1A ou 1B selon le CLP versus une classification en groupe 2B du CIRC, ou une classification en groupe 1 ou 2A du CIRC versus une classification en catégorie 2 selon le CLP), une évaluation au cas par cas de chacune des substances et des évaluations par le CLP et le CIRC devrait être effectuée afin de statuer sur son inclusion ou non à l'arrêté ;
- en seconde intention, les experts ont proposé de regarder, au cas par cas, les agents classés dans les catégories les plus élevées par l'US EPA, le NTP, l'ACGIH® et le SGH au Japon, à savoir dans les catégories : « carcinogenic to Humans » pour l'US EPA, « known to be a human carcinogen » pour le NTP, « A1 » pour l'ACGIH® et « 1A » et « 1B » pour le SGH au Japon. Les experts ont donc décidé de ne pas inclure de manière automatique les agents classés par ces organismes dans les catégories mentionnées mais d'étudier, au cas par cas, les agents classés afin de décider collectivement de leur inclusion ou non à la liste des agents cancérigènes à inclure à l'arrêté de 1993.

Par ailleurs, d'après un travail d'équivalence des systèmes de classification pour les agents cancérigènes réalisé à l'Anses, certains agents classés par le CIRC dans le groupe 2B peuvent s'apparenter à une classification en catégorie 1B du CLP (cf. Annexe 2). Cette approche par équivalence est principalement utilisée dans le cadre de travaux de priorisation ou de prévention sur le risque cancérigène. Le travail mené par les experts consiste à identifier les principes actifs anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques dont le potentiel cancérigène est avéré ou supposé, d'après les termes du règlement CLP. C'est pourquoi les experts n'ont pas considéré que l'équivalence proposée entre le groupe 2B du CIRC et la catégorie 1B du règlement CLP soit pertinente pour les travaux de cette expertise. De plus, il peut être noté que les classifications dans le groupe 2B attribuées par le CIRC pour certains principes actifs anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques sont en général basées sur des études de cancérigénicité non standard, réalisées par voie parentérale. D'après les critères de classification tels que précisés dans le règlement CLP, ce type d'études ne permet pas de classer des substances en tant que cancérigènes de catégories 1A ou 1B.

Les catégories de classifications « likely » de l'US EPA, « reasonably anticipated to be a human carcinogen » pour le NTP et « A2 » pour l'ACGIH® n'ont pas été jugées par les experts comme équivalentes à des catégories 1A ou 1B du règlement CLP. En particulier, de nombreuses substances classées dans la catégorie 2 du règlement CLP sont placées dans les catégories « likely » de l'US EPA ou « reasonably anticipated to be a human carcinogen » pour le NTP, selon un travail d'équivalence précédemment réalisé à l'Anses. Ces différentes catégories n'ont donc pas été considérées pour établir la liste des agents cancérigènes à inclure dans l'arrêté. Il est à noter que, dans le cadre de cette expertise, aucune substance n'a été classée dans ces catégories sans avoir été évaluée au préalable par le CIRC.

Les données renseignées dans les RCP n'ont pas été retenues par les experts pour démontrer un potentiel de cancérigénicité car aucune classification basée sur la cancérigénicité n'y est proposée. Les résultats présentés dans les RCP sont souvent peu détaillés et également très hétérogènes d'un RCP à un autre. Ces données ne permettent donc pas de conclure sur un potentiel cancérigène avéré ou supposé d'un agent chimique au regard du règlement CLP, qui requiert une interprétation approfondie des résultats issus d'une étude long terme chez une espèce de rongeur, *a minima*, voire de façon plus standard dans deux espèces.

Sur la base des équivalences retenues, une liste de principes actifs anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques à considérer comme des cancérigènes de catégorie 1A ou 1B selon le CLP a pu être établie. Il s'agit de la liste des substances proposées pour être inscrites à l'arrêté. Les résultats de ce travail sont présentés ci-après.

3.3.2 Liste des principes actifs / protocoles anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques considérés équivalents à des cancérigènes de catégorie 1A et 1B selon le CLP

A ce jour, il n'existe pas de classification établie par un organisme reconnu couvrant l'ensemble des principes actifs anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques.

En suivant la méthodologie précitée, une liste de principes actifs anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques à considérer comme des cancérigènes de catégorie 1A ou 1B selon le CLP a pu être établie. Une substance, bien que classée dans le groupe 3 du CIRC en 1990, a été ajoutée par les experts. Il s'agit de la prednimustine, l'ester de la prednisolone et du chlorambucile. La prednimustine s'hydrolysant en chlorambucile⁹ et ce dernier étant classé par le CIRC dans le groupe 1, les experts ont souhaité ajouter la prednimustine dans la liste.

Tableau 3 : Liste des principes actifs anticancéreux considérés équivalents à des cancérigènes de catégorie 1A ou 1B selon le CLP

Agent chimique	Numéro CAS	Classification (CIRC, CLP)	Classe thérapeutique
Adriamycine ou doxorubicine (sous la forme de chlorhydrate dans la spécialité)	23214-92-8 (25316-40-9)	CIRC : groupe 2A	Anti-topoisomérase II

⁹ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Prednimustine>

pharmaceutique)			
Azacitidine	320-67-2	CIRC : groupe 2A	Inhibiteur de l'ADN méthyl-transférase
Azathioprine	446-86-6	CIRC: groupe 1	Anti-métabolite
Busulfan	55-98-1	CIRC: groupe 1	Alkylant
Carmustine	154-93-8	CIRC : groupe 2A	Alkylant
Chlorambucile	305-03-3	CIRC: groupe 1	Alkylant
Chlorméthine (tri) (sous la forme de chlorhydrate dans la spécialité pharmaceutique)	51-75-2 (55-86-7)	CIRC : groupe 2A	Alkylant
Cisplatine	15663-27-1	CIRC : groupe 2A	Alkylant
Cyclophosphamide	50-18-0	CIRC: groupe 1	Alkylant
Etoposide	33419-42-0	CIRC: groupe 1	Anti-topoisomérase II
Lomustine	13010-47-4	CIRC : groupe 2A	Alkylant
Melphalan	148-82-3	CIRC: groupe 1	Alkylant
Prednimustine	29069-24-7	CIRC: groupe 3 (1990) Ester de prednisolone et chlorambucile, ce dernier étant classé par le CIRC dans le groupe 1	Alkylant
Procarbazine (sous la forme de chlorhydrate dans la spécialité pharmaceutique)	671-16-9 (366-70-1)	CIRC : groupe 2A	Alkylant
Téniposide	29767-20-2	CIRC : groupe 2A	Anti-topoisomérase

			II
Thiotépa	52-24-4	CIRC: groupe 1	Alkylant
Tréosulfan	299-75-2	CIRC: groupe 1	Alkylant
Trioxyde d'arsenic	1327-53-3	CLP: Canc. 1A – H350 CIRC: groupe 1	Autre

Il est à noter que les substances listées dans le tableau précédent peuvent également avoir été classées par le NTP, l'US EPA, l'ACGIH® ou le SGH au Japon.

Sur les 129 substances identifiées (dont 127 avec une AMM en médecine humaine et 2 avec une AMM en médecine vétérinaire), seules 18 peuvent être considérées comme des cancérigènes de catégorie 1A ou 1B selon le CLP ou équivalent, sur la base des classifications existantes. Une seule substance (trioxyde d'arsenic) possède une classification selon le règlement CLP. Le fait que le règlement CLP ne s'applique pas aux médicaments à l'état fini peut expliquer que ces substances soient rarement jugées prioritaires par les Etats membres qui décident de proposer des classifications harmonisées au niveau européen. Dans aucun cas il n'a été retrouvé de classification dans les catégories les plus élevées de l'US-EPA, du NTP, de l'ACGIH® ou du SGH au Japon pour des substances n'ayant pas été évaluées par le CIRC et le CLP.

Le CIRC a évalué certains principes actifs anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques mais également certains protocoles de chimiothérapie. Certains de ces protocoles ont été classés par le CIRC dans le groupe 1 et sont donc à considérer comme des cancérigènes avérés :

- combinaison d'étoposide, de cisplatine et de bléomycine (Iarc 2000, 2012) ;
- le MOPP (Méchloréthamine (chlorméthine), Oncovin (vincristine), Procarbazine et Prednisone). Ce protocole a été évalué par le CIRC dans différentes monographies intitulées « *certain combined chemotherapy for lymphoma* » en 1982 (Iarc 1981, 1982) puis « *MOPP and other combined chemotherapy including alkylating agent* » en 1987 (Iarc 1987) et enfin dans la dernière monographie spécifique au MOPP en 2012 (Iarc 2012) ;

Il est à noter qu'au moins une des substances présentes dans chacun de ces protocoles a été classée de façon individuelle par le CIRC, soit dans le groupe 1 (étoposide), soit dans le groupe 2A (cisplatine, chlorméthine, procarbazine). Les effets cancérigènes rapportés chez les patients exposés à ces protocoles pourraient donc être dûs à ces substances, cependant un effet du mélange en tant que tel ne peut pas non plus être exclu.

3.4 Pistes de réflexions complémentaires

Dans une première approche décrite dans la section 3.3, un état des lieux des différentes classifications existantes a été réalisé. L'hypothèse selon laquelle les principes actifs anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques sont susceptibles de présenter des propriétés cancérigènes est relativement bien confortée par les classifications existantes. Cependant, seule une faible proportion de ces substances a été évaluée par des systèmes et/ou organismes reconnus. De plus, l'existence de modes d'action pharmacologiques variés et les différents classements existants peuvent suggérer des propriétés cancérigènes plus ou moins sévères en fonction du composé considéré. Par conséquent, différentes pistes de réflexion ont été discutées

avec les experts pour identifier si des classes thérapeutiques ou des substances pouvaient être considérées comme potentiellement cancérigènes.

3.4.1 Identification de classes thérapeutiques potentiellement cancérigènes

Le but de cette approche par classe thérapeutique a été d'analyser la pertinence ou non d'inclure à l'arrêté de 1993 des groupes de substances en fonction de leur mécanisme d'action.

3.4.1.1 Méthodologie

Les substances identifiées ont été regroupées dans les classes thérapeutiques pré-établies à partir du Vidal, des RCP et de bases de données internes à l'ANSM. Ces différentes catégories sont décrites dans la section 2.2 de ce rapport.

En plus des données issues des organismes cités dans la section 3.2.1, d'autres sources de données ont été consultées pour identifier le potentiel cancérigène intrinsèque de chaque substance identifiée. Ainsi, ont été prises en compte les données non-cliniques résumées dans les RCP émanant de l'EMA, de l'ANSM et de la FDA, les rapports d'évaluation de la FDA, les notifications de classification selon le règlement CLP recensées par des fabricants, importateurs ou utilisateurs en aval, les données de cancérigénicité issues des dossiers d'enregistrement disponibles sur le site de l'ECHA et, enfin, les informations relatives à une suspicion d'effet cancérigène, basées sur des estimations QSAR et/ ou sur des données expérimentales (Annexe III du règlement Reach).

3.4.1.2 Interprétation des résultats

Le niveau de données disponibles est très variable en fonction des classes thérapeutiques. Les substances composant les thérapies classiques sont les plus étudiées (probablement car il s'agit de molécules mises sur le marché depuis de nombreuses années) et, en particulier, les alkylants et des inhibiteurs des topoisomérases I et II pour lesquels les preuves de cancérigénicité sont les plus probantes. Cela peut s'expliquer car il s'agit de substances qui agissent sans discrimination sur les cellules à division rapide des tissus normaux et sur les cellules tumorales. Cette absence de spécificité pourrait donc favoriser l'apparition de cancers. En effet, quand le potentiel de cancérigénicité a été investigué dans une étude expérimentale, des tumeurs ont été rapportées chez les animaux traités. Il faut cependant noter que de nombreuses études rapportées ont été réalisées par voie parentérale, ce qui rend difficile une extrapolation lors d'une exposition par des professionnels.

Concernant les autres classes thérapeutiques investiguées, les données de toxicité non-clinique sont souvent inexistantes. Ce manque de données se retrouve particulièrement pour les classes thérapeutiques les plus récemment mises sur le marché. Cela peut s'expliquer par les lignes directrices de l'ICH ne recommandant pas d'études de cancérigénicité long terme pour certaines indications, telles que le traitement d'un cancer en stade avancé. Lorsque les données étaient disponibles, il n'a pas été possible de faire ressortir un profil cohérent de cancérigénicité par classe thérapeutique.

Au vu de ces résultats et considérant que le niveau d'information disponible dans les diverses sources ne permet pas de faire une analyse critique ou de conclure de façon définitive sur une classification en tant que cancérigène, telle que définie par le règlement CLP, pour une classe thérapeutique considérée, les experts ont jugé cette approche inadéquate.

3.4.2 Cancers secondaires

En l'absence de données pertinentes investiguant une association entre une exposition professionnelle à des anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques et le risque de développer un cancer, les experts ont souhaité s'intéresser au risque de cancers secondaires chez des patients traités par chimiothérapie, afin d'évaluer le potentiel cancérigène des principes actifs des médicaments auxquels certaines catégories professionnelles peuvent être exposées.

Parce qu'ils peuvent aussi endommager les cellules saines, les traitements par chimiothérapie sont susceptibles d'induire un cancer secondaire, plusieurs années après la première maladie. Ainsi, il arrive parfois qu'un cancer secondaire se développe sans avoir de lien biologique avec le premier sans qu'il s'agisse d'une récurrence ou d'une métastase.

En pratique, dans les études publiées, il existe une hétérogénéité dans les critères permettant de déterminer si deux tumeurs diagnostiquées successivement chez un individu sont indépendantes ou non. Ainsi, les publications épidémiologiques se réfèrent à des données issues de registres répondant aux règles de codages définies par le CIRC ou le SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) du national Cancer Institute (NCI) aux Etats-Unis et peuvent choisir, dans certains cas, de rajouter d'autres critères particuliers. L'ensemble de ces éléments peut donc conduire à certaines incohérences entre les résultats de différentes études épidémiologiques.

Parmi les différents facteurs de risque identifiés, la radiothérapie et certaines chimiothérapies ont été associées à un risque accru de développer un cancer secondaire. Le risque est plus élevé si la chimiothérapie et la radiothérapie sont administrées de façon combinée. Les cancers secondaires du sein et de la thyroïde ainsi que les leucémies figurent parmi les cancers secondaires les plus fréquents dans la tranche d'âge 30-60 ans (Fondation pour la recherche contre le 2018).

L'extrapolation de ces effets rapportés chez des patients à des professionnels en bonne santé est soumise à certaines limites. En effet, les patients ont une probabilité plus élevée de développer un cancer secondaire liée à une chimiothérapie car ils sont exposés à de plus fortes concentrations de cytotoxiques, administrés le plus souvent sous la forme de mélanges ou en combinaison avec une radiothérapie. Cependant, au vu de leurs mécanismes d'action sur l'ADN ou la prolifération cellulaire, les effets cancérigènes des principes actifs des médicaments anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques sont susceptibles d'apparaître quel que soit le niveau d'exposition. Les experts ont donc considéré pertinent d'analyser les données relatives aux cancers secondaires rapportés chez des patients pour identifier des familles thérapeutiques, des protocoles ou des substances anticancéreuses cytotoxiques / cytostatiques potentiellement cancérigènes.

3.4.2.1 Méthodologie

Dans un premier temps, une recherche bibliographique basée sur le terme « chimiothérapie » dans sa globalité a été réalisée. Cette requête n'a pas été jugée totalement satisfaisante de par le grand nombre de résultats obtenus, pour beaucoup sans lien direct avec l'objectif de cette expertise. Plusieurs requêtes ont été réalisées avec l'aide d'une experte du groupe de travail et de l'institut national du cancer (INCA) sur deux moteurs de recherche (Pubmed et Web of Science) en mai 2020. Les requêtes étaient basées sur les mots clés suivants :

(Chemotherap[ti] OR cytotoxic[ti] OR cytotoxics[ti] OR anticancer[ti] OR anticancers[ti] OR anti-cancer[ti] OR anti-cancers[ti] OR cytostatic[ti] OR cytostatics[ti] OR antineoplastic[ti] OR antineoplastics[ti] OR anti-neoplastic[ti] OR anti-neoplastics[ti]) AND (risk*[ti] OR associat*[ti] OR induced[ti] OR following[ti]) AND (second[ti] OR secondary[ti]) AND (cancer[ti] OR neoplas*[ti] OR tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour[ti] OR tumours[ti] OR malign*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR carcinoma*[ti] OR melanoma*[ti] OR myeloma*[ti] OR sarcoma*[ti] OR osteosarcoma*[ti] OR retinoblastoma*[ti] OR neuroblastoma*[ti] OR rhabdomyosarcoma*[ti] OR nephroblastoma*[ti] OR Wilms*[ti] OR glioblastoma*[ti] OR leukaemia*[ti] OR leukemia*[ti] OR lymphoma*[ti])*

Auxquels se sont rajoutées des restrictions sur la langue et l'exclusion de la radiothérapie par exemple :

- *AND hasabstract[*text*] AND (french[*la*] OR english[*la*]) AND 2000/01/01:3000/12/31[*dp*]*
- *AND hasabstract[*text*] AND (french[*la*] OR english[*la*]) AND 2000/01/01:3000/12/31[*dp*] NOT second-line[*ti*] NOT radiation*[*ti*] NOT irradiation*[*ti*] NOT radiotherap*[*ti*] NOT protontherap*[*ti*] NOT hadrontherap*[*ti*]*

A partir de ces requêtes, 105 publications ont été considérées. Sur ces 105 publications, 11 ont été jugées pertinentes par les experts. En plus de cette recherche bibliographique, des informations issues d'autres sources ont été considérées, telles que la monographie volume 100A du CIRC sur certains médicaments (IARC 2012), le rapport de l'INCA sur le risque de second cancer primitif chez l'adulte (Inca 2013) et le site « AOP wiki ».

Dans un second temps, les experts ont décidé de se focaliser sur certaines substances anticancéreuses cytotoxiques / cytostatiques. L'identification de ces substances a été réalisée à partir des données du RCP et des évaluations de la FDA relatives à l'apparition de cancers secondaires chez les patients traités.

Les effets indésirables recensés dans les RCP incluent les données issues des études cliniques évaluant l'efficacité et la sécurité des médicaments avant leur mise sur le marché ainsi que les données obtenues après mise sur le marché par le circuit de pharmacovigilance. La pharmacovigilance repose sur le signalement d'effets indésirables par des professionnels de santé aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), le but étant d'enregistrer, d'évaluer et de prévenir le risque d'effets indésirables des médicaments après leur commercialisation, que ce risque soit avéré ou potentiel. Alors que les résultats des essais cliniques peuvent, pour certains, faire l'objet de publications, les données de pharmacovigilance sont regroupées dans des bases de données (Eudravigilance qui est un réseau européen, bases nationales de pharmacovigilance, etc.). Plusieurs biais peuvent affecter ces données (biais de notification, de compétition, de sélection ou de confusion), les rendant difficilement interprétables telles quelles (Faillie 2018).

Ainsi, sur la base des données des RCP, une recherche bibliographique complémentaire a été réalisée spécifiquement pour 7 alkylants (bendamustine, carboplatine, fotémustine, hydroxycarbamide/hydroxyurée, ifosfamide, pipobroman, témozolomide), 5 anti-métabolites (cladribine, fludarabine, mercaptopurine, méthotrexate, pentostatine), 7 anti-topoisomérases (actinomycine, bléomycine, daunorubicine, épirubicine, mitoxantrone, pirarubicine, pixantrone), 5 poisons du fuseau (docétaxel, paclitaxel, vinblastine, vincristine, vindésine), 1 inhibiteur du protéasome (bortézomib) et 9 inhibiteurs des tyrosines kinases (dabrafénib, ibrutinib, nilotinib, régorafénib, ruxolitinib, sorafénib, temsirolimus, tramétinib, vémurafénib), non listés dans le tableau 2 de ce rapport. Les mots clés utilisés étaient similaires à ceux utilisés lors de la requête globale sur la chimiothérapie et ont été associés au nom de la substance :

« nom de la substance » AND (risk[*ti*] OR associat*[*ti*] OR induced[*ti*] OR following[*ti*]) AND (second[*ti*] OR secondary[*ti*]) AND (cancer[*ti*] OR neoplas*[*ti*] OR tumor[*ti*] OR tumors[*ti*] OR tumour[*ti*] OR tumours[*ti*] OR malign*[*ti*] OR adenocarcinoma*[*ti*] OR carcinoma*[*ti*] OR melanoma*[*ti*] OR myeloma*[*ti*] OR sarcoma*[*ti*] OR osteosarcoma*[*ti*] OR retinoblastoma*[*ti*] OR neuroblastoma*[*ti*] OR rhabdomyosarcoma*[*ti*] OR nephroblastoma*[*ti*] OR Wilms*[*ti*] OR glioblastoma*[*ti*] OR leukaemia*[*ti*] OR leukemia*[*ti*] OR lymphoma*[*ti*])*

Trois cent quatre vingt publications ont été identifiées à partir de ces requêtes. Aucun résultat n'a été obtenu pour sept substances : le pipobroman, la vindésine, la pirarubicine, la pixantrone, l'ibrutinib, le temsirolimus et le vémurafénib. Pour ces substances, le champ de recherche a été étendu au contenu intégral des articles et non plus seulement au titre de ces derniers via l'équation suivante :

« nom de la substance » AND (risk* OR associat* OR induced OR following) AND (second OR secondary) AND (cancer OR neoplas* OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR malign* OR adenocarcinoma OR carcinoma* OR melanoma* OR myeloma* OR sarcoma* OR osteosarcoma* OR retinoblastoma* OR neuroblastoma* OR rhabdomyosarcoma* OR nephroblastoma* OR Wilms* OR glioblastoma* OR leukaemia* OR leukemia* OR lymphoma*)

Ainsi, au final, 426 résultats ont été obtenus. De nombreuses études investiguaient des protocoles associant plusieurs anticancéreux, certains résultats de recherche pouvaient donc être redondants. Une priorité a été donnée aux substances pour lesquelles il était mentionné dans les RCP un risque augmenté de cancer secondaire selon les résultats des études cliniques. Par conséquent, seules les publications en lien avec les substances suivantes ont été analysées : le pipobroman (2 publications), la cladribine (3 publications), le méthotrexate (13 publications), la mitoxantrone (5 publications), le dabrafénib (1 publication), l'ibrutinib (3 publications), le sorafénib (9 publications) et le vémurafénib (6 publications).

3.4.2.2 Résultats des différentes recherches bibliographiques

3.4.2.2.1 *Par cancer primaire et/ou type de chimiothérapie*

Les cas de cancers secondaires documentés dans la littérature ont généralement été étudiés selon le type de cancer primaire pris en charge. La chimiothérapie a été considérée comme un facteur de risque possible de développer un cancer secondaire en particulier dans le cadre de traitements pour un cancer hématopoïétique, un cancer du sein, un cancer de l'ovaire, un cancer de la vessie ou un cancer des testicules (Inca 2013).

La **leucémie** est le principal cancer secondaire pouvant survenir à la suite d'un traitement par chimiothérapie. Les résultats de l'étude de cohorte de Swerdlow *et al.* (2011) peuvent être, par exemple, cités. Cette cohorte collaborative réunissait les données de 5798 patients atteints d'un lymphome Hodgkinien inclus dans des essais cliniques de 70 hôpitaux au Royaume-Uni et traités par chimiothérapie avec une période de suivi variant selon l'hôpital entre 1970 et 2006. Ces patients ont suivi différents protocoles de chimiothérapie et une radiothérapie a été réalisée chez 3432 patients. Au cours du suivi, 459 patients ont développé un cancer secondaire. Le nombre de cancers secondaires observé a été comparé au nombre attendu dans la population générale de référence, sur la base des taux d'incidence par âge et sexe, par la méthode du ratio standardisé d'incidence (SIR). Le SIR chez les patients traités par chimiothérapie seule était de 2,0 (95% IC [1,7-2,4]) pour tous cancers, de 18,4 ([12,7-25,9]) pour la leucémie, de 11,5 ([7,8-16,3]) pour le lymphome non-Hodgkinien et de 2,9 ([2,0-3,9]) pour le cancer du poumon (Swerdlow *et al.* 2011). Parmi les leucémies chimio-induites, la leucémie aiguë myéloïde (LAM) est la plus couramment rencontrée. Néanmoins, des excès de risque de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), de leucémie myéloïde chronique (LMC) et de syndromes myélodysplasiques (SMD) ont également été signalés chez des patients traités par des chimiothérapies. Ces cancers secondaires apparaissent particulièrement lors des traitements de la maladie de Hodgkin (jusqu'à 25% des malignités) mais ils ont aussi été rapportés après chimiothérapie pour un cancer du sein ou d'une tumeur solide (Curtis *et al.* 1992, Holland et Frei 2000, Leone *et al.* 2001, Haddy *et al.* 2006, Inca 2013).

Les preuves s'accumulent concernant les mécanismes de la leucémogénèse induits par les agents alkylants et des inhibiteurs de la topoisomérase II (Boffetta et Kaldor 1994, Neugut, Ahsan, et Antman 1997, Harousseau 1999, Haddy *et al.* 2006, Seedhouse et Russell 2007, Braam *et al.* 2012, Iarc 2012, Savage *et al.* 2014, van Leeuwen et Ng 2016, Al-Juhaishi, Khurana, et Shafer 2019).

Les données humaines disponibles rapportent de façon cohérente une augmentation du risque de leucémies aiguës non lymphoïdes après un traitement intensif avec des chimiothérapies combinées incluant des agents alkylants. Ainsi, Pirani *et al.* (2011) rapportent les résultats d'une

méta-analyse portant sur 21 études incluant 208 643 patients traités pour un lymphome Hodgkinien (6 essais cliniques, 11 cohortes hospitalières, 4 cohortes en population générale). Le méta-RR (risque relatif) pour l'ensemble des cancers secondaires observés était de 1,88 (1,58-2,22) mais était associé à une très forte hétérogénéité entre les études. Les résultats par type de traitement indiquaient un méta-RR augmenté pour la chimiothérapie tous types (méta-RR : 1,49 (1,11-2,10)) et pour la chimiothérapie par agents alkylants (méta-RR : 1,43 (1,07-1,90)). Cette étude montre donc un risque accru de cancers secondaires chez ces patients, en particulier s'ils sont traités par des agents alkylants, seuls ou combinés avec la radiothérapie (Pirani *et al.* 2011). Des limites en lien avec la grande hétérogénéité des études sélectionnées et les multiples biais dont elles peuvent faire l'objet ont néanmoins été notées. Parmi les différents traitements incluant des alkylants, le protocole MOPP a été particulièrement étudié et a été associé à l'apparition de leucémie aiguë myéloblastique et de syndrômes myélodysplasiques. Le risque est d'autant plus important que le nombre de cycles de MOPP est grand (Iarc 1987, Tabone et Leverger 2009, Iarc 2012). Les leucémies aiguës myéloïdes se développant chez des patients traités avec des agents alkylants présentent des caractéristiques permettant de les différencier des leucémies secondaires à d'autres chimiothérapies (telles que celles utilisant des inhibiteurs de la topoisomérase II) ou des leucémies apparaissant spontanément. En effet, elles présentent fréquemment une perte du chromosome 5 ou 7 ou la perte du bras long d'un de ces chromosomes ainsi que d'autres mutations sur les gènes TP53 et RAS par exemple (Iarc 2012). En terme mécanistique, un mécanisme de l'effet indésirable ou AOP (Adverse Outcome Pathway) est actuellement en cours de développement à l'OCDE (AOP 139) avec, comme événement initial, l'alkylation de l'ADN, suivie d'une réparation inadéquate de l'ADN favorisant l'apparition de mutations et conduisant à une augmentation du risque de cancer (Society for the Advancement of 2020a).

Concernant l'effet leucémogène des anti-topoisomérases, le protocole incluant une combinaison d'étoposide, de cisplatine et de bléomycine, utilisé dans le cadre de traitement de tumeurs testiculaires a été particulièrement étudié. La plupart des études épidémiologiques rapportent des augmentations de l'incidence des leucémies ($\times 10-100$) (en particulier des leucémies myéloïdes aiguës et des syndrômes myélodysplasiques) chez des patients traités, par rapport aux taux rapportés dans la population générale (Iarc 2000, 2012). La leucémie, consécutive à un traitement par anti-topoisomérase II, a une période de latence courte (généralement 1 à 3 ans) et est principalement associée à des translocations au niveau du gène *MLL* (*mixed lineat leukemia*). En particulier, environ 85% des patients atteints d'une leucémie chimio-induite présentant une translocation 11q23 au niveau du gène *MLL* ont été traités avec des inhibiteurs de la topoisomérase II. Cette particularité permet, entre autres, de distinguer les leucémies induites par des inhibiteurs de la topoisomérase II par rapport à celles induites par des agents alkylants ou celles apparaissant spontanément (Iarc 2000, At, Neugut, et Meadows 2003, Iarc 2012). Enfin, il est à noter qu'un AOP concernant l'association entre une exposition *in utero* à des inhibiteurs des topoisomérases II et l'apparition de leucémies chez les nourrissons, via l'induction de cassures double brin de l'ADN et des réarrangements chromosomiques au niveau du gène *MLL*, est en cours d'analyse par l'OCDE (Society for the Advancement of 2020b).

Chez les patients atteints de cancers hématopoïétiques, un lien entre la chimiothérapie et l'apparition de certaines formes de **cancers du poumon** semble plausible. En particulier, un risque accru de cancer du poumon a été rapporté chez des patients traités par des combinaisons incluant des agents alkylants, tels que le MOPP, l'ACVBP (adriamycine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone), le MVPP (méchloréthamine, vinblastine, procarbazine, prednisone) ou le Ch1VPP (chlorambucile, vinblastine, procarbazine, prednisone). Ce risque persiste au-delà de 20 ans après le diagnostic (Boffetta et Kaldor 1994, Swerdlow *et al.* 2011, Iarc 2012, Inca 2013, van Leeuwen et Ng 2016).

Une augmentation d'autres types de tumeurs, telles que des lymphomes non-Hodgkiniens, des cancers du sein, des sarcomes, des mélanomes, des tumeurs du système nerveux central, des carcinomes de la thyroïde, de l'oropharynx et du système gastro-intestinal a également été rapportée lors de certaines chimiothérapies à base d'alkylants. Ces données semblent cependant

moins concordantes et/ou robustes (Iarc 1987, Swerdlow *et al.* 2011, Iarc 2012, Veiga *et al.* 2013, van Leeuwen et Ng 2016).

L'estimation du caractère cancérigène des traitements de chimiothérapie à partir des données chez les patients est complexifiée par le fait que ceux-ci sont multi-exposés (association de médicaments, de radiothérapie ou d'autres traitements). En particulier, la prise en charge de nombreux cancers fait appel à des traitements de chimiothérapie couplés à des traitements de radiothérapie dont le potentiel cancérigène est clairement avéré. De fait, des protocoles de traitement basés uniquement sur la radiothérapie ont, au cours des dernières décennies, évolué en incluant la chimiothérapie, permettant ainsi de baisser les doses de radiation dans un objectif de diminution du risque. Plusieurs études, basées sur une analyse rétrospective ou sur un suivi sur une longue période, ont cependant mis en évidence un risque augmenté de cancers secondaires liés à la chimiothérapie couplée à la radiothérapie comparée à la radiothérapie seule. Par exemple, Franklin *et al.* ont réalisé une méta-analyse de 37 essais randomisés contrôlés comparant les modalités de traitement de 9 312 patients de maladies de Hodgkin (Franklin *et al.* 2005). La comparaison des traitements par chimiothérapie et par radiothérapie basée sur 415 patients montre une augmentation non-significative des cancers secondaires chez les patients traités par chimiothérapie comparé aux patients traités par radiothérapie. Cette méta-analyse montre également une tendance constante à un risque plus élevé de cancers secondaires avec la radiothérapie seule comparée à la radiothérapie couplée à la chimiothérapie. Wong *et al.* ont ainsi démontré une augmentation du risque de cancers des os (1,73 [1,13-2,67]) et de léiomyosarcomes (2,61 [1,19-5,70]) chez des patients traités dans l'enfance pour un rétinoblastome héréditaire avec un protocole couplé de radiothérapie et de chimiothérapie par alkylants (n=336) par rapport aux patients traités par radiothérapie seule (n=477) (Wong *et al.* 2014). Enfin, de façon similaire, dans son étude de cohorte chez des patients atteints d'un lymphome Hodgkinien, Swerdlow *et al.* (2011) montrent que les risques de cancers secondaires, bien qu'élevés, étaient beaucoup moins importants et touchaient beaucoup moins de sites après une chimiothérapie seule que lorsqu'elle était associée à une radiothérapie. Les différences observées selon la modalité de traitement suggèrent la possibilité de mécanismes étiologiques différents après la chimiothérapie et la radiothérapie (Swerdlow *et al.* 2011).

La détermination du lien de causalité entre une chimiothérapie et l'occurrence de cancers secondaires est également rendue difficile du fait du temps de latence. Ainsi, certains risques décrits dans la littérature sont liés à des stratégies thérapeutiques qui ont évolué et qui ne concernent pas les patients traités plus récemment. En effet, l'évolution actuelle des thérapies est à l'origine d'une amélioration de la survie et des résultats à long terme. Ainsi, la réduction du recours à des agents alkylants au profit d'une thérapie plus ciblée montre une diminution de l'incidence des syndromes myélodysplasiques et des leucémies aiguës myéloïdes dans le cadre du traitement des lymphomes Hodgkiniens et non-Hodgkiniens (Al-Juhaishi, Khurana, et Shafer 2019). Par exemple, le remplacement du protocole MOPP en faveur du protocole ABVD (doxorubicine [Adriamycine], bléomycine, vinblastine et dacarbazine) diminue clairement le risque de leucémie secondaire (Iarc 2012, Inca 2013). Récemment, les thérapies alkylantes à long terme ont été progressivement abandonnées au profit d'agents immunomodulateurs et d'une thérapie à forte dose avec greffe autologue de cellules souches. Cependant, même si une meilleure efficacité thérapeutique est observée, les risques de développer des tumeurs myéloïdes liées aux thérapies demeurent élevés et les patients qui développent ces tumeurs secondaires ont généralement un mauvais pronostic (Chung et Liedtke 2019). Enfin, l'essor de la thérapie ciblée, conçue pour attaquer spécifiquement certains gènes ou protéines, est relativement récente, de sorte que le risque de cancer secondaire est encore peu connu et documenté.

3.4.2.2.2 Par principe actif anticancéreux

Sur la base des préoccupations identifiées dans les RCP et des évaluations de la FDA, une recherche bibliographique spécifique a été réalisée pour la cladribine, la mitoxantrone, le méthotrexate, le pipobroman, le dabrafénib, l'ibrutinib, le sorafénib et le vémurafénib.

3.4.2.2.2.1 Cladribine

La cladribine fait partie de la famille thérapeutique des antimétabolites. Il s'agit d'une prodrogue qui est rapidement absorbée par les cellules après administration parentérale. Elle est phosphorylée, à l'intérieur de la cellule, en 2-chlorodésoxyadénosine-5'-triphosphate (CdATP), nucléotide actif, par la désoxycytidine kinase (dCK). La Cd-ATP exerce une action directe et indirecte sur la synthèse de l'ADN et la fonction mitochondriale. La cladribine est utilisée dans la prise en charge de leucémies à tricholeucocytes (HCL ou Hairy Cell Leukemia), une forme rare de leucémie.

Cette substance a été retenue pour la recherche bibliographique complémentaire sur la base du RCP rapportant un nombre d'affections malignes plus élevé chez des patients traités avec une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine par voie orale par rapport aux patients ayant reçu un placebo (0,29 évènement versus 0,15 évènement pour 100 patients-années), au cours des études cliniques et du suivi à long terme. Plus précisément, il s'agissait principalement de mélanomes malins, de cancers de l'ovaire ou du pancréas, selon la FDA (Ema 2017, Fda 2019).

Quatre publications portant sur les cancers secondaires après traitement par la cladribine chez ce type de patients ont été analysées.

Deux publications sont des études de cas, non utiles pour l'évaluation du risque de cancer secondaire : la première porte sur 4 cas de HCL dont 2 traités par cladribine sans développement de cancer secondaire (Kwong *et al.* 1995) ; la deuxième porte sur un cas de HCL traité par cladribine développant un cancer secondaire de leucémie lymphoblastique à cellule T (Setoodeh et Zhang 2011).

La troisième publication (Kurzrock *et al.* 1997) porte sur une cohorte de 350 patients HCL, dont 126 patients traités par cladribine. Le nombre de cancers secondaires survenus au cours du suivi a été comparé au nombre attendu calculé sur la base des taux d'incidence par âge et sexe de la population générale de référence. Aucune augmentation significative du nombre de cancers secondaires chez les patients traités par cladribine n'a été observée (6 cas observés, 4,9 cas attendus; SIR = 1,22, IC 95% [0,44-2,67]). Le petit nombre de sujets dans la cohorte et la courte période de suivi (6 ans) ne permettent pas de conclure à l'existence ou non d'un risque de cancer secondaire lié au traitement par le cladribine.

Enfin, l'étude de Getta *et al.* (Getta *et al.* 2016) porte sur une cohorte de 331 patients HCL dont 116 initialement traités par cladribine. Soixante-dix cancers secondaires de différentes localisations, y compris des cancers cutanés de type non-mélanomes, ont été détectés dans l'ensemble de la cohorte (21% des patients). Chez les patients HCL de plus de 40 ans, l'incidence des cancers secondaires augmentait avec le nombre de cycles de chimiothérapie. Au total, l'incidence des cancers secondaires était élevée dans cette cohorte de patients HCL, suggérant un lien avec la chimiothérapie par cladribine, mais l'absence de données de comparaison avec l'incidence des cancers dans une population de référence de même âge ne permet pas de conclure.

3.4.2.2.2.2 Méthotrexate

Le méthotrexate est un principe actif anticancéreux de la classe des anti-métabolites, antagoniste de l'acide folique. Il est utilisé dans le traitement de nombreux cancers mais également dans le traitement de pathologies inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde ou encore la maladie de Crohn.

La notion de cancer secondaire est mentionnée dans le RCP mais reste floue. Ainsi, il est noté que des lymphomes malins peuvent survenir chez les patients recevant du méthotrexate à faible dose, auquel cas le traitement doit être interrompu (European Medicines Agency 2017).

L'essentiel des articles identifiés comprend des données de survenue (incidence/prévalence) des cancers secondaires mais ces données concernent des protocoles anticancéreux qui comprennent également d'autres molécules dont des alkylants, dont les propriétés oncogènes reconnues ne permettent pas de mettre en évidence un éventuel rôle du méthotrexate.

Les seuls articles se focalisant sur le méthotrexate n'apportent pas d'éléments suffisants pour établir un lien de causalité avec l'apparition de cancers secondaires. Ainsi, de Gramont *et al.* (1985) ont établi un lien de causalité entre certains protocoles et l'altération du volume globulaire moyen (VGM). Ils soulignent que les protocoles associés aux plus grandes variations de VGM sont souvent associés à une plus grande incidence de cancers secondaires d'après la littérature scientifique (de Gramont *et al.* 1985). Or, tous les protocoles comprenant du méthotrexate sont associés à une faible variation du VGM. La corrélation entre l'augmentation du VGM et l'apparition de cancers secondaires n'étant pas quantifiée statistiquement dans l'étude, la réciproque n'est donc pas clairement prouvée. De plus, de par son action sur le métabolisme de l'acide folique, il est évident que le mécanisme du méthotrexate constitue un biais de confusion important non souligné par l'auteur car l'acide folique et ses dérivés participent à la production des érythrocytes impactant donc directement le VGM. Jazbec *et al.* (2005) ont étudié l'impact du polymorphisme d'une enzyme métabolisant le méthotrexate sur l'incidence de cancers secondaires. Aucune différence statistique significative n'a été notée entre les groupes (forte expression vs faible expression) ce qui laisse penser que les variations de concentration sanguine en méthotrexate n'ont pas d'impact significatif sur l'occurrence de cancers secondaires. Les auteurs soulignent cependant que la littérature montre une association entre la polyarthrite rhumatoïde (PR) et l'apparition de cancers qu'ils associent au traitement par méthotrexate. Néanmoins, il est à noter que la polyarthrite rhumatoïde est en elle-même déjà associée à l'occurrence de leucémies, constituant un biais de confusion majeur (Jazbec *et al.* 2005).

Au regard de la littérature, il semble très difficile de trancher sur l'existence d'un lien de causalité entre traitement par méthotrexate et survenue d'un cancer secondaire.

3.4.2.2.3 Mitoxantrone

La mitoxantrone est un principe actif anticancéreux appartenant à la famille des anti-topoisomérase II, et plus précisément des anthracène-diones de synthèse. Son mode d'action principal est l'activité intercalante, au niveau de l'ADN. *In vitro*, son action cytotoxique s'exerce sur les cellules tant en phase de prolifération qu'en phase de repos. La mitoxantrone est utilisée dans la prise en charge de cancers de la prostate, cancers du sein, leucémies aiguës myéloblastiques, lymphomes malins non hodgkiniens et sclérose en plaques.

Cette substance a été retenue pour la recherche bibliographique complémentaire sur la base du RCP rapportant des syndrômes myélodysplasiques et des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) après traitement combiné incluant la mitoxantrone. De plus, plusieurs études ont observé que les leucémies promyélocyaires survenant après traitement d'un cancer du sein sont actuellement en augmentation et seraient liées à l'utilisation des inhibiteurs de topo-isomérase II, et en particulier la mitoxantrone (ANSM 2012, Inca 2013).

Considérées dans leur ensemble, les publications ciblées sur le risque de cancer secondaire à des traitements par la mitoxantrone n'apportent pas de preuves suffisantes de ce risque. Une étude de cohorte descriptive conduite en Espagne (Pascual *et al.* 2009), rapporte 6 cas de leucémie aiguë myéloïde dont 5 cas de leucémie aiguë à promyélocytes dans une cohorte de 230 femmes traitées par mitoxantrone pour une sclérose en plaques et suivie pendant 1 à 7,9 ans (médiane : 3,4 ans) après la fin du traitement. Cela correspond à une incidence de 550 pour 100 000 personnes/années. Les auteurs ne présentent pas de traitement statistique de leurs données mais on peut observer que l'incidence annuelle de la LAM en population générale est de 3 à 4 pour

100 000 en Europe. Une étude rétrospective (Kröger *et al.* 2003) portant sur 305 patientes ayant reçu une chimiothérapie à haute dose à base de mitoxantrone rapporte 3 cas de leucémies aiguës myéloïdes après un suivi médian de 57 mois ; une augmentation des LAM a également été rapportée par Saso *et al.* (2000) après traitement par mitoxantrone ; cependant dans ces deux publications, les co-expositions n'ont pas été prises en compte (en particulier la radiothérapie) et le suivi était insuffisant (Saso *et al.* 2000).

3.4.2.2.4 Pipobroman

Le pipobroman est un agent alkylant, dérivé de l'acide méthanesulfonique. Son effet principal est l'altération de la granulocytopoïèse, particulièrement celle de la lignée myéloïde. Ainsi, il est utilisé dans la prise en charge de polycythémies vraies, c'est-à-dire avec une augmentation significative de la quantité totale d'érythrocytes circulants (maladies de Vaquez).

Cette substance a été retenue pour la recherche bibliographique complémentaire sur la base du RCP rapportant des cas de leucémies aiguës, de syndrômes myélodysplasiques, de myélofibroses et de cancers solides dans la littérature et dans les données obtenues après mise sur le marché (Ema 2013).

Seules deux publications portant sur des patients ayant été traités au pipobroman ont été identifiées. Barbui *et al.* se sont intéressés à des individus traités entre autres avec du pipobroman pour des néoplasies myéloprolifératives (NMP) sans translocation de Philadelphie. Selon ces auteurs, même si un risque de cancer de la peau est documenté chez les individus traités au pipobroman, cette substance n'est pas associée à un excès de risque de cancer, incluant des cancers hématologiques, comparativement aux patients non traités (Barbui *et al.* 2019). Dans une étude de cohorte de 199 patients traités au pipobroman pour des polycythémies vraies et suivis pendant 20 ans (1971-1991), Petti *et al.* ne montrent aucune augmentation de cancer secondaire (Petti *et al.* 1998).

3.4.2.2.5 Dabrafénib

Le dabrafénib est un inhibiteur de protéine kinase, ciblant spécifiquement la sérine-thréonine kinase BRAF. Il est indiqué en monothérapie ou en association dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 ou d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur de la mutation. Il peut également être utilisé dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III, porteur de la mutation, après résection complète.

Cette substance a été retenue pour la recherche bibliographique complémentaire sur la base du RCP rapportant des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés (incluant des kératoacanthomes ou kératoacanthomes mixtes) chez 10 % des patients traités par le dabrafénib en monothérapie dans des essais cliniques. Des cancers associés à la mutation RAS ont également été rapportés dans les essais cliniques (adénocarcinome pancréatique, adénocarcinome du canal cholédoque) (Ema 2018).

En 2012, Zimmer *et al.* se sont intéressés à l'apparition de tumeurs de type mélanome chez des patients recevant des inhibiteurs de BRAF dont le dabrafénib (Zimmer *et al.* 2012). Ils ont mis en évidence de nouveaux mélanomes primitifs conduisant à la recommandation d'un examen cutané soigneux chez les patients traités.

Deux autres publications (Li *et al.* 2018, Hauschild *et al.* 2019) portant sur des malades ayant été traités par dabrafénib en monothérapie ou en combinaison avec du tramétinib ont été identifiées. Li *et al.* (2018) ne rapportent pas d'incidence de cancers secondaires dans une étude rétrospective des données cliniques de phase 2. Le profil de sécurité du dabrafénib dans les études cliniques de phase 2 et 3, respectivement BREAK-2 and BREAK-3, a été publié par Hauschild *et al.* 2020. Cette analyse a porté sur des patients atteints d'un mélanome métastatique traité par du dabrafénib, 150 mg deux fois par jour, par voie orale (92 patients dans BREAK-2 et 187 patients dans BREAK-3). Le groupe de comparaison consistait en 59 patients traités avec de la

dacarbazine. Une fréquence plus élevée de carcinomes basocellulaires (6-8%), de carcinomes épidermoïdes (4-7%), de kératoacanthomes (3-4%) et de mélanomes malins (1-2%) a été notée dans les groupes traités par dabrafénib par rapport au groupe de comparaison (2%, 0%, < 1%, 0%, respectivement) (Hauschild *et al.* 2019).

3.4.2.2.6 Ibrutinib

L'ibrutinib fait partie de la famille thérapeutique des inhibiteurs de tyrosine kinase. Il forme une liaison covalente avec un résidu cystéine (Cys-481) au niveau du site actif de la BTK (tyrosine kinase de Bruton), ce qui entraîne une inhibition prolongée de son activité enzymatique. La BTK, membre de la famille des Tec kinases, est une molécule importante des voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B (BCR) impliqué dans la pathogénèse de plusieurs hémopathies malignes à cellules B et du récepteur des cytokines. L'ibrutinib est utilisé dans la prise en charge des lymphomes à cellules du manteau, des leucémies lymphoïdes chroniques et de la macroglobulinémie de Waldenström.

Cette substance a été retenue pour la recherche bibliographique complémentaire sur la base du RCP rapportant 6 % de cancers cutanés non mélanomateux chez les patients traités dans des études cliniques de phase 3 regroupées. La FDA rapporte également 3 à 16 % de cancers secondaires, incluant 1 à 4 % de cancers non cutanés et 2 à 13 % de cancers cutanés non mélanomateux sur la base d'essais cliniques (Fda 2018a, European Medicines Agency 2019). Ainsi, il est recommandé de surveiller les patients afin de déceler toute apparition d'un cancer cutané non mélanomateux.

La sécurité à long terme, d'après les études cliniques de phase 3 RESONATE et RESONATE-2, a été publiée par Coutre *et al.* 2019. Cette analyse a porté sur 94 patients atteints d'une leucémie chronique lymphoïde ou d'un lymphome lymphoïde recevant de l'ibrutinib 420 mg/jour pendant une durée moyenne de 47,9 mois. Des cancers secondaires ont été identifiés chez 15 patients, principalement des carcinomes basocellulaires (4 patients), des carcinomes épidermoïdes (4 patients) et des syndrômes myélodysplasiques (2 patients). Les cancers secondaires ont été diagnostiqués dans la première année de traitement pour 7 des 15 cas (Coutre *et al.* 2019).

Enfin, une publication additionnelle a été identifiée hors du cadre de la requête bibliographique. Bond *et al.* ont investigué l'incidence de cancers secondaires chez des patients traités pour une leucémie lymphoïde chronique par deux inhibiteurs de BTK, l'ibrutinib et l'acalabrutinib (Bond *et al.* 2020). Six cent quatre-vingt-onze patients (545 patients traités par ibrutinib et 146 traités par acalabrutinib), diagnostiqués dans l'Etat de l'Ohio entre 2009 et 2017 ont été inclus, avec une durée moyenne de suivi de 44 mois. L'incidence de cancers secondaires a été comparée avec celle de la population générale grâce à la méthode du SIR. Des excès de risque statistiquement significatifs de cancers secondaires tous sites confondus, de mélanomes, de carcinomes à cellule de Merkel, de cancers des voies urinaires, de cancers des glandes salivaires, de cancers broncho-pulmonaires, de syndrômes myélodysplasiques et de leucémies aiguës myéloïdes ont été rapportés. Un facteur de confusion important est le fait que la majorité des malades avaient reçu antérieurement d'autres anticancéreux (dont des alkylants). Cependant, aucune association n'a été observée entre ces traitements de première ligne et l'incidence de cancers secondaires. De plus, il est à noter que les cancers cutanés ne sont pas des cancers attendus après les anticancéreux précédemment reçus. Une autre faiblesse méthodologique de cette étude pour conclure sur la cancérigénicité de l'ibrutinib est le fait que les données ont été combinées avec celles de l'acalabrutinib.

3.4.2.2.7 Sorafénib

Le sorafénib est un inhibiteur de tyrosine kinase, et plus particulièrement du récepteur du VEGF (vascular endothelial growth factor ou facteur de croissance de l'endothélium vasculaire). Il est utilisé dans les cancers hépatocellulaires avancés et les carcinomes rénaux avancés.

Cette substance a été retenue pour la recherche bibliographique complémentaire sur la base d'information issue de l'évaluation de la FDA rapportant des cas de cancers épidermoïdes à hauteur de 3% contre 0% pour le groupe contrôle dans l'essai clinique DECISION (DTC) (Fda 2018b).

Quatre publications (Chau *et al.* 2017, 2018, Kuzuya *et al.* 2018, Mahalingam *et al.* 2019) portant sur des malades ayant été traités en première intention au sorafénib ont été identifiées. Elles ne mentionnent pas l'incidence de cancers secondaires suite à un traitement par sorafénib pour des suivis allant de 14 à 36 mois. Un essai randomisé portant sur 417 patients atteints de cancer de la thyroïde rapporte 9 cancers secondaires chez 207 patients traités par le sorafénib (7 cancers cutanés, 1 LAM et 1 cancer de la vessie) et 4 cancers secondaires (tumeurs solides diverses) chez 209 patients du groupe placebo (Brose *et al.* 2014).

3.4.2.2.8 Vémurafénib

Le vémurafénib fait partie de la famille des inhibiteurs de tyrosines kinases et en particulier de la sérine-thréonine kinase BRAF. Il est utilisé dans la prise en charge de mélanomes malins non résecables ou métastasés avec mutation BRAF V600.

Cette substance a été retenue pour la recherche bibliographique complémentaire sur la base du RCP rapportant 18% de cancers épidermoïdes chez des patients recevant du vémurafénib en monothérapie dans les essais cliniques. La FDA rapporte, quant à elle, 24% de carcinomes épidermoïdes et kératoacanthomes chez les patients traités au vémurafénib en comparaison à moins de 1% dans le groupe traité par dacarbazine dans les essais cliniques. De nouveaux mélanomes malins primaires ont également été rapportés chez 2,1% des patients traités au vémurafénib alors qu'aucun cas n'avait été rapporté chez les patients traités avec de la dacarbazine (Ema 2016b, Fda 2017).

Le signalement de nouveaux mélanomes primaires chez des patients recevant du vémurafénib, et plus largement des bloqueurs BRAF, a conduit à la recommandation d'examiner la peau chez les patients traités. Il a été rapporté l'émergence et la caractérisation moléculaire de 73 tumeurs cutanées et extracutanées chez 31 patients ayant suivi un traitement par des inhibiteurs de BRAF. La majorité des patients présentaient des tumeurs épidermiques classiques telles que des papillomes verruqueux, des kératoacanthomes et des carcinomes épidermoïdes. Cependant, 15 patients présentaient de nouvelles tumeurs ou des tumeurs à progression rapide distinctes de ces sous-types classiques, telles que des métastases ganglionnaires, de nouveaux mélanomes et des carcinomes des muqueuses génitales et buccales (Boussemart *et al.* 2016). Debarbieux *et al.* (2013) ont également analysé les lésions cutanées de deux patients traités au vémurafénib pendant 3 mois et ont confirmé la pertinence du suivi dermatologique des patients sous traitement pour diagnostiquer des cas de mélanomes. Il est cependant connu que les patients atteints de mélanome sont à risque plus élevé de développer un second mélanome primaire (Debarbieux *et al.* 2013).

3.4.2.2.9 Synthèse de la recherche bibliographique sur les principes actifs identifiés

Les données de la littérature n'apportent pas de preuve adéquate d'une augmentation de cancers secondaires lors des traitements à la cladribine, au méthotrexate, à la mitoxantrone ou au pipobroman. Le nombre des études reste cependant limité pour pouvoir conclure sur l'absence de risque.

En considérant les données pour les 4 inhibiteurs des tyrosines kinases (dabrafénib, ibrutinib, sorafénib et vémurafénib) dans leur ensemble, celles-ci suggèrent un risque accru de cancers cutanés pour ces substances. Cependant, les preuves restent actuellement limitées pour pouvoir conclure sur le risque cancérigène au regard des critères définis dans cette expertise, à savoir lors d'une exposition professionnelle. A ce jour et au regard des données actuellement disponibles, les experts ne proposent donc pas d'ajouter l'exposition à ces substances à la liste des substances, mélanges et procédés cancérigènes de l'arrêté. Ils notent néanmoins que ces

substances sont généralement utilisées dans le cadre de cancers réfractaires à d'autres traitements. La survie de ces patients étant par ailleurs assez faible, la durée des études ne permet pas de détecter des agents initiateurs de tumeurs mais uniquement des agents promoteurs.

3.5 Conclusion

Périmètre de l'expertise et définition des substances d'intérêt

La demande émanant de la DGT portait sur la justification de l'inclusion des travaux exposant aux cytostatiques dans l'arrêté fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérigènes qui permet de transposer en droit français l'annexe I de la directive 2004/37/UE. Pour pouvoir être inclus dans l'arrêté, une substance, un mélange ou un procédé doit répondre aux critères de classification des agents cancérigènes 1A et 1B définis dans le règlement CLP ou à des critères pouvant être jugés équivalents à ces derniers. Il est à souligner que l'objectif de cette expertise n'était pas d'évaluer en détail les données de cancérigénicité au regard des critères de classification selon le règlement CLP mais de s'appuyer sur des évaluations de la cancérigénicité déjà existantes.

Les discussions au sein du groupe de travail ont, tout d'abord, conduit à cibler cette expertise sur « **les principes actifs des médicaments anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques** » ayant comme mécanisme d'action une cytotoxicité directe sur les cellules *via* des effets sur l'ADN ou sur des processus de réplication cellulaire. En effet, ces principes actifs sont capables d'induire des effets indésirables quel que soit le niveau d'exposition (effet sans seuil). Au contraire, pour les principes actifs qui agissent par un autre mécanisme, un niveau d'exposition significatif est nécessaire pour provoquer des effets indésirables (effet à seuil).

Par ailleurs, n'ont pas été retenus dans cette expertise, les principes actifs utilisés en hormonothérapie et en immunothérapie car considérés comme agissant par un autre mécanisme d'action. Les anticorps monoclonaux non conjugués n'ont également pas été retenus dans l'expertise en raison de leurs hauts poids moléculaires limitant leur absorption et donc le risque de survenue de cancers suite à une exposition professionnelle.

Expositions potentielles

De nombreux personnels sont potentiellement concernés par une exposition à ce type de principes actifs : de la fabrication à la manipulation, en passant par le transport, la gestion des déchets, le nettoyage... Ils sont utilisés en médecine humaine et vétérinaire dans les établissements de santé, en milieu hospitalier ou non : hôpitaux, unités oncologiques spécialisées, soins médicaux à domicile, hospices, maisons de soins, cliniques vétérinaires. Les principes actifs anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques peuvent aussi être utilisés dans d'autres services que celui de l'oncologie, comme ceux de la rhumatologie, l'immunologie, la néphrologie, la dermatologie, la gynécologie, etc.

Description de la méthodologie mise en œuvre

La revue de la littérature n'a pas permis d'identifier des études épidémiologiques de qualité suffisante pour conclure de façon globale sur le caractère cancérigène des principes actifs anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques chez les travailleurs. Il a donc été décidé de lister tous les principes actifs d'intérêt pour cette expertise et de documenter leur classification établie par différents organismes évaluant la cancérigénicité d'agents chimiques. Le groupe de travail a ensuite décidé d'établir une liste de substances actives cytotoxiques / cytostatiques, utilisées en médecine humaine et vétérinaire pouvant répondre aux critères devant être remplis en vue d'une inclusion dans l'arrêté.

Ainsi, le groupe de travail a retenu en première intention les agents classés en tant que cancérigènes de catégories 1A et 1B selon le règlement CLP et les agents classés par le CIRC dans les groupes 1 et 2A, dont les critères de classification sont jugés équivalents à ceux du CLP (cf. Annexe 2). Dans le cas où les classifications du CIRC et de l'UE ne seraient pas concordantes (c'est-à-dire : une classification en catégorie 1A ou 1B selon le CLP versus une classification en groupe 2B du CIRC, ou une classification en groupe 1 ou 2A du CIRC versus une classification en catégorie 2 selon le CLP), une évaluation au cas par cas de chacune des substances et des évaluations par le CLP et le CIRC devrait être effectuée afin de statuer sur son inclusion ou non à l'arrêté. Sont ensuite retenus en seconde intention pour inclusion les agents classés dans les catégories les plus élevées par l'US EPA, le NTP, l'ACGIH® et le SGH au Japon à savoir dans les catégories : « carcinogenic to Humans » pour l'US EPA, « known to be a human carcinogen » pour le NTP, « A1 » pour l'ACGIH® et « 1A » et « 1B » pour le SGH au Japon.

Analyse et résultats

Au total, 18 substances sont proposées à ce jour pour une inclusion dans l'arrêté sur la base de leurs classifications CLP ou CIRC. Parmi elles, 11 appartiennent à la famille des alkylants (busulfan, carmustine, chlorambucile, chlorméthine [sous forme de chlorhydrate], cisplatine, cyclophosphamide, lomustine, melphalan, procarbazine [sous forme de chlorhydrate], thiotépa, tréosulfan), trois à la famille des anti-topoisomérases II (adriamycine ou doxorubicine [sous la forme de chlorhydrate], étoposide, téniposide), une inhibe l'ADN méthyl-transférase (azacitidine), une autre est un anti-métabolite (azathioprine) et la dernière, le trioxyde d'arsenic, n'appartient à aucune classe thérapeutique spécifique. En plus de ces substances, les experts ont souhaité ajouter à la liste la prednimustine (appartenant à la famille des alkylants) qui s'hydrolyse en chlorambucile, classé par le CIRC dans le groupe 1. Aucune substance n'a été identifiée au moment de l'expertise comme cancérigène dans les catégories supérieures de l'US EPA, du NTP, de l'ACGIH® et du SGH au Japon, sans avoir été au préalable identifiée comme cancérigène 1A ou 1B selon le CLP ou 1 ou 2A par le CIRC. Les substances ainsi répertoriées sont, dans la majorité des cas, des substances anticancéreuses cytotoxiques / cytostatiques connues depuis de nombreuses années. Or, de nouveaux traitements et médicaments apparaissent régulièrement sur le marché. La liste des substances à considérer ayant été définie à la date de réalisation de cette expertise, elle nécessitera une mise à jour en fonction de l'avancée des connaissances. Une veille est donc particulièrement importante pour les substances récemment mises sur le marché qui n'ont pas fait, à ce jour, l'objet d'une expertise de leur potentiel cancérigène par un organisme reconnu ou pour lesquelles très peu de données de toxicologie sont actuellement disponibles. Les experts tiennent également à souligner l'importance de produire des données de cancérigénicité pour ces nouvelles substances.

En plus de cette liste de substances considérées comme des cancérigènes, les experts se sont questionnés sur la possibilité d'inclure des classes thérapeutiques dans leur ensemble. Cependant, il a été constaté que, dans de nombreux cas, le niveau de détails des résultats de l'évaluation de la cancérigénicité faite par les agences du médicament synthétisés dans les RCP empêchait toute analyse critique. Ainsi, une identification de familles thérapeutiques potentiellement cancérigènes n'a pas pu aboutir. Une homogénéisation de la présentation des données incluses dans le RCP serait donc souhaitable afin de pouvoir exploiter ces conclusions systématiquement pour l'évaluation de la cancérigénicité des molécules.

En l'absence de données pertinentes investiguant une association entre une exposition professionnelle à des anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques et le risque de développer un cancer, les experts ont souhaité s'intéresser au risque de cancers secondaires chez des patients traités par chimiothérapie, afin d'évaluer le potentiel cancérigène de ces médicaments auxquels certaines catégories professionnelles peuvent être exposées pour identifier des familles thérapeutiques, des protocoles ou des principes actifs potentiellement cancérigènes. Ainsi, la leucémie est le cancer chimio-induit le plus couramment rencontré et pour lequel les preuves s'accumulent sur l'implication des alkylants et des anti-topoisomérases. L'estimation du caractère cancérigène des traitements de chimiothérapie à partir des données obtenues chez des patients

est néanmoins complexifiée par le fait que ceux-ci sont multi-exposés (association de plusieurs médicaments, radiothérapie ou autres). En particulier, la prise en charge de nombreux cancers fait appel à des traitements de chimiothérapie couplés à des traitements de radiothérapie dont le potentiel cancérigène est clairement avéré. De plus, du fait du temps de latence entre la prise d'un traitement et l'apparition d'un cancer secondaire, certains risques décrits dans la littérature sont liés à la mise en œuvre de stratégies thérapeutiques qui ont évolué dans le temps et qui ne concernent pas les patients traités plus récemment. A l'inverse, le recul nécessaire à l'évaluation de la cancérigénicité n'est pas suffisant pour les médicaments nouvellement mis sur le marché. Des préoccupations soulevées lors de l'analyse des RCP et des évaluations de la FDA ont conduit les experts à réaliser une analyse de la littérature spécifique pour huit anticancéreux. Le peu d'études identifiées n'apportent pas, à ce jour, de preuve adéquate d'une augmentation de cancers secondaires lors des traitements à la cladribine, au méthotrexate, à la mitoxantrone ou au pipobroman. Analysées dans leur ensemble, les données relatives au dabrafénib, à l'ibrutinib, au sorafénib et au vémurafénib suggèrent un risque accru de cancers cutanés avec ces inhibiteurs de tyrosines kinases. Cependant, les preuves restent actuellement limitées pour pouvoir conclure sur les propriétés cancérigènes intrinsèques de ces substances au regard des critères définis dans cette expertise. Ces substances ne sont donc pas actuellement proposées pour une inclusion dans l'arrêté.

Par ailleurs, la réalisation de ces travaux d'expertise, au travers des différentes auditions menées (personnels de l'AP-HP, de l'école vétérinaire de Maisons-Alfort, du réseau européen de biosécurité et de l'INRS) et des contributions reçues lors de la consultation publique, a permis de mettre en évidence l'existence de réglementations, procédures, guides ou protocoles encadrant la manipulation de ces médicaments anticancéreux cytotoxiques/ cytostatiques dans le cadre de la prévention des risques professionnels. Ces documents (procédures mises en œuvre à l'AP-HP sur la manipulation des cytotoxiques lors de l'hospitalisation à domicile et à l'hôpital, procédure en cas de déversement accidentel, brochure de l'INRS, guide réglementaire des bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire élaboré par le conseil supérieur de l'ordre des vétérinaires) mériteraient d'être mutualisés en vue de l'élaboration d'un guide de bonnes pratiques national ou européen permettant de synthétiser les mesures de prévention à mettre en œuvre pour les différents types de professionnels potentiellement exposés aux principes actifs anticancéreux. La nécessité de sensibiliser et de former le personnel en contact avec ces principes actifs a également été indiquée lors des auditions. Ceci est d'autant plus important qu'un renouvellement fréquent du personnel est observé notamment dans les services hospitaliers exposés à ces médicaments.

Enfin, il faut souligner que cette expertise s'est intéressée uniquement au caractère cancérigène des principes actifs anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques. Cependant, d'autres types de principes actifs non considérés dans cette expertise peuvent aussi avoir des propriétés cancérigènes et /ou génotoxiques qui mériteraient d'être investiguées. Par ailleurs, du fait de leur cytotoxicité directe sur les cellules *via* des effets sur l'ADN ou sur des processus de réplication cellulaire, certains principes actifs de médicaments anticancéreux peuvent être à l'origine d'un risque d'infertilité et/ou d'effets tératogènes qui devraient être pris en compte pour la prévention des risques professionnels.

4 Recommandations

Au vu des éléments présentés dans le rapport, le GT émet des recommandations relatives à :

- la mise à jour de l'arrêté fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérigènes (voire de l'annexe I de la directive 2004/37/UE) ;
- la protection et la sensibilisation des professionnels potentiellement exposés aux substances actives cytotoxiques / cytostatiques cancérigènes ;
- l'amélioration des connaissances sur le risque cancérigène lié à une exposition à des médicaments anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques.

Afin de mettre à jour l'arrêté fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérigènes, le GT recommande :

d'ajouter à l'arrêté : les travaux exposant aux substances actives cytotoxiques / cytostatiques intervenant notamment dans le cadre de traitements anticancéreux à usage humain et vétérinaire et considérées comme équivalentes à des cancérigènes de catégorie 1A ou 1B selon le règlement CLP.

- Les circonstances d'exposition à prendre en compte sont notamment les suivantes :
 - exposition lors de la fabrication, du conditionnement, de la préparation, du transport et de la manipulation des médicaments ;
 - exposition lors de la mise en œuvre de protocoles impliquant une ou plusieurs des substances listées ci-dessous ;
 - exposition du fait de la contamination de l'environnement de travail ou *via* la gestion des déchets et des *excreta*.
- La liste des substances actives à prendre en compte est la suivante :
 - adriamycine ou doxorubicine [n°CAS : 23214-92-8] (sous la forme de chlorhydrate dans la spécialité pharmaceutique [n°CAS : 25316-40-9])
 - azacitidine [n°CAS : 320-67-2]
 - azathioprine [n°CAS : 446-86-6]
 - busulfan [n°CAS : 55-98-1]
 - carmustine [n°CAS : 154-93-8]
 - chlorambucile [n°CAS : 305-03-3]
 - chlorméthine (tri) [n°CAS : 51-75-2] (sous la forme de chlorhydrate dans la spécialité pharmaceutique [n°CAS : 55-86-7])
 - cisplatine [n°CAS : 15663-27-1]
 - cyclophosphamide [n°CAS : 50-18-1]
 - étoposide [n°CAS : 33419-42-0]
 - lomustine [n°CAS : 13010-47-4]
 - melphalan [n°CAS : 29069-24-7]

- prednismustine [n°CAS : 29069-24-7]
- procarbazine [n°CAS : 671-16-9] (sous la forme de chlorhydrate dans la spécialité pharmaceutique [n°CAS : 366-70-1])
- téniposide [n°CAS : 29767-20-2]
- thiotépa [n°CAS: 52-24-4]
- tréosulfan [n°CAS : 299-75-2]
- trioxyde d'arsenic [n°CAS : 1327-53-3]

Afin de protéger et de sensibiliser les professionnels potentiellement exposés aux principes actifs des médicaments anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques à usages humain et vétérinaire, le GT recommande :

- conformément aux dispositions du code du travail,
 - de réaliser **au moins annuellement** une évaluation du risque de cancérogénicité pour les différents personnels impliqués afin de mettre en œuvre les moyens de prévention et de protection adéquats ;
 - de sensibiliser au risque cancérogène le personnel en contact avec ces substances, dès leur l'arrivée et régulièrement, de la fabrication dans l'industrie pharmaceutique, à la gestion des déchets et des *excreta* en incluant la manipulation (établissement de santé ou laboratoire de recherche), le nettoyage, tant en médecine humaine (services d'oncologie et autres) qu'en médecine vétérinaire ;
- de mettre en place un suivi des expositions des professionnels notamment par la réalisation d'une surveillance biologique des expositions et de développer les outils associés ; quand la surveillance biologique des expositions n'est pas possible, une surveillance environnementale de l'exposition *via* des mesures de contamination surfacique et/ou *via* des mesures atmosphériques doit être envisagée ;
- d'intégrer un module de formation sur le risque cancérogène lié à ces médicaments dans le *cursus* de formation des personnels de santé ;
- de réaliser un guide national voire européen de bonnes pratiques à destination de tous les professionnels potentiellement exposés aux principes actifs anticancéreux, de la réception au nettoyage et à la gestion des déchets et *excreta*, afin de définir des procédures standardisées à appliquer dans les différentes situations d'exposition.

Afin d'améliorer les connaissances sur le risque cancérogène lié à l'exposition aux médicaments, le GT recommande :

- de prévoir et d'organiser la mise à jour de la liste de substances actives en menant une veille bibliographique sur les thérapies anticancéreuses, incluant notamment les nouvelles molécules ;
- d'étendre la réflexion à tous les principes actifs présentant un potentiel génotoxique et/ou une suspicion de potentiel cancérogène ;
- de proposer des substances actives médicamenteuses comme candidats potentiels à la classification selon le règlement CLP ;
- d'améliorer et harmoniser les conclusions de la section 5.3 des RCP relative à la génotoxicité et cancérogénicité.

Cette expertise s'est focalisée sur le caractère cancérogène de ces substances. Par ailleurs, ces principes actifs peuvent également présenter des effets sur la reproduction et le développement qui doivent être également pris en compte pour la prévention des risques professionnels.

Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail et par le comité d'experts spécialisé : 11 décembre 2020

5 Bibliographie

- Sources : Pubmed, Web of Science
- Date de début : février 2020
- Date de fin : mai 2020

- 2020a. "Exposition des soignants aux médicaments cytotoxiques: un risque élevé à prévenir." *La Revue Prescrire* Tome 40 (N°437):223-225.
- 2020b. "VIDAL : Base de données médicamenteuse pour les prescripteurs libéraux." Vidal France, Dernière mise à jour Octobre 2020 Consulté le 10/10/2020. <https://www.vidal.fr/>.
- Adair, J. R., P. W. Howard, J. A. Hartley, D. G. Williams, et K. A. Chester. 2012. "Antibody-drug conjugates - a perfect synergy." *Expert Opin Biol Ther* 12 (9):1191-206. doi: 10.1517/14712598.2012.693473.
- Afssaps. 2007. "Bonnes pratiques de préparation - https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/preparations_bonnes_pratiques_ANSM.pdf." : Afssaps.
- Al-Juhaishi, T., A. Khurana, et D. Shafer. 2019. "Therapy-related myeloid neoplasms in lymphoma survivors: Reducing risks." *Best Pract Res Clin Haematol* 32 (1):47-53. doi: 10.1016/j.beha.2019.02.008.
- Ametsbichler, P., A. Böhländt, D. Nowak, et R. Schierl. 2018. "Occupational exposure to cisplatin/oxaliplatin during Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC)?" *Eur J Surg Oncol* 44 (11):1793-1799. doi: 10.1016/j.ejso.2018.05.020.
- Anses. 2018. "Note d'appui scientifique et technique de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, relative à l'identification de nouveaux procédés à inscrire à l'arrêté du 5 janvier 1993 fixant la liste des substances, préparations et procédés cancérogènes: Analyse du caractère cancérogène de quatre procédés identifiés par la Direction générale du travail en vue d'une inclusion dans l'arrêté de 1993 fixant la liste des substances, préparations et procédés cancérogènes." Maisons-Alfort: Anses. 35p.
- ANSM. 2012. "Résumé des caractéristiques du produit (Mitoxantrone)." : ANSM.
- Assistance publique des Hôpitaux de Paris. 2020. Compte-rendu de l'audition de deux personnes travaillant à l'Assistance publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP). édité par Assistance publique des Hôpitaux de Paris.
- At, Rheingold S. R., A. I. Neugut, et Meadows. 2003. *Therapy-Related Secondary Cancers*. 6ème ed. Vol. Holland-Frei Cancer Medicine.
- Avendano, C., et J. C. Menendez. 2008. *Medecinal Chemistry of Anticancer Drugs - 1st Edition*: Elsevier Science.
- Barbui, T., A. Ghirardi, A. Masciulli, A. Carobbio, F. Palandri, N. Vianelli, V. De Stefano, S. Betti, A. Di Veroli, A. Iurlo, D. Cattaneo, F. Delaini, M. Bonifacio, L. Scaffidi, A. Patriarca, E. Rumi, I. C. Casetti, C. Stephenson, P. Guglielmelli, E. M. Elli, M. Palova, L. Bertolotti, D. Erez, M. Gomez, K. Wille, M. Perez-Encinas, F. Lunghi, A. Angona, M. L. Fox, E. Beggiato, G. Benevolo, G. Carli, R. Cacciola, M. F. McMullin, A. Tieghi, V. Recasens, M. Marchetti, M. Griesshammer, A. Alvarez-Larran, A. M. Vannucchi, et G. Finazzi. 2019. "Second cancer in Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms (MPN-K). A nested case-control study." *Leukemia* 33 (8):1996-2005. doi: 10.1038/s41375-019-0487-8.
- Birrer, M. J., K. N. Moore, I. Betella, et R. C. Bates. 2019. "Antibody-Drug Conjugate-Based Therapeutics: State of the Science." *J Natl Cancer Inst* 111 (6):538-549. doi: 10.1093/jnci/djz035.
- Boffetta, P., et J. M. Kaldor. 1994. "Secondary malignancies following cancer chemotherapy." *Acta Oncol* 33 (6):591-8. doi: 10.3109/02841869409121767.
- Bond, D. A., Y. Huang, J. L. Fisher, A. S. Ruppert, D. H. Owen, E. M. Bertino, K. A. Rogers, S. A. Bhat, M. R. Grever, S. M. Jaglowski, K. J. Maddocks, J. C. Byrd, et J. A. Woyach. 2020. "Second cancer incidence in CLL patients receiving BTK inhibitors." *Leukemia*. doi: 10.1038/s41375-020-0987-6.

- Boussemart, L., I. Girault, H. Malka-Mahieu, C. Mateus, E. Routier, M. Rubington, N. Kamsu-Kom, M. Thomas, G. Tomasic, S. Agoussi, M. Breckler, M. Laporte, L. Lacroix, A. M. Eggermont, A. Cavalcanti, F. Grange, J. Adam, S. Vagner, et C. Robert. 2016. "Secondary Tumors Arising in Patients Undergoing BRAF Inhibitor Therapy Exhibit Increased BRAF-CRAF Heterodimerization." *Cancer Res* 76 (6):1476-84. doi: 10.1158/0008-5472.Can-15-2900-t.
- Braam, K. I., A. Overbeek, G. J. Kaspers, C. M. Ronckers, A. Y. Schouten-van Meeteren, E. Van Dulmen-Den Broeder, et M. A. Veening. 2012. "Malignant melanoma as second malignant neoplasm in long-term childhood cancer survivors: a systematic review." *Pediatr Blood Cancer* 58 (5):665-74. doi: 10.1002/pbc.24023.
- Branch, S. K. 2005. "Guidelines from the International Conference on Harmonisation (ICH)." *J Pharm Biomed Anal* 38 (5):798-805. doi: 10.1016/j.jpba.2005.02.037.
- Brose, M. S., C. M. Nutting, B. Jarzab, R. Elisei, S. Siena, L. Bastholt, C. de la Fouchardiere, F. Pacini, R. Paschke, Y. K. Shong, S. I. Sherman, J. W. Smit, J. Chung, C. Kappeler, C. Peña, I. Molnár, et M. J. Schlumberger. 2014. "Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial." *Lancet* 384 (9940):319-28. doi: 10.1016/s0140-6736(14)60421-9.
- Chari, R. V., B. A. Martell, J. L. Gross, S. B. Cook, S. A. Shah, W. A. Blättler, S. J. McKenzie, et V. S. Goldmacher. 1992. "Immunoconjugates containing novel maytansinoids: promising anticancer drugs." *Cancer Res* 52 (1):127-31.
- Chau, I., M. Peck-Radosavljevic, C. Borg, P. Malfertheiner, J. F. Seitz, J. O. Park, B. Y. Ryoo, C. J. Yen, M. Kudo, R. Poon, D. Pastorelli, J. F. Blanc, H. C. Chung, A. D. Baron, T. Okusaka, L. Bowman, Z. L. Cui, A. C. Girvan, P. B. Abada, L. Yang, et A. X. Zhu. 2017. "Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: Patient-focused outcome results from the randomised phase III REACH study." *Eur J Cancer* 81:17-25. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.001.
- Chau, I., M. Peck-Radosavljevic, C. Borg, P. Malfertheiner, J. F. Seitz, J. O. Park, B. Y. Ryoo, C. J. Yen, M. Kudo, R. Poon, D. Pastorelli, J. F. Blanc, H. C. Chung, A. D. Baron, T. Okusaka, L. Bowman, Z. L. Cui, A. C. Girvan, P. B. Abada, L. Yang, et A. X. Zhu. 2018. "Corrigendum to 'Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: Patient-focused outcome results from the randomised phase III REACH study' [Eur J Canc 81 (2017) 17-25]." *Eur J Cancer* 100:135-136. doi: 10.1016/j.ejca.2018.06.002.
- Chen, A. Y., et L. F. Liu. 1994. "DNA topoisomerases: essential enzymes and lethal targets." *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 34:191-218. doi: 10.1146/annurev.pa.34.040194.001203.
- Chung, A., et M. Liedtke. 2019. "Therapy-related myeloid neoplasms after treatment for plasma-cell disorders." *Best Pract Res Clin Haematol* 32 (1):54-64. doi: 10.1016/j.beha.2019.02.003.
- Connor, T. H., R. W. Anderson, P. J. Sessink, L. Broadfield, et L. A. Power. 1999. "Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States." *Am J Health Syst Pharm* 56 (14):1427-32. doi: 10.1093/ajhp/56.14.1427.
- Coutre, S. E., J. C. Byrd, P. Hillmen, J. C. Barrientos, P. M. Barr, S. Devereux, T. Robak, T. J. Kipps, A. Schuh, C. Moreno, R. R. Furman, J. A. Burger, M. O'Dwyer, P. Ghia, R. Valentino, S. Chang, J. P. Dean, D. F. James, et S. M. O'Brien. 2019. "Long-term safety of single-agent ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia in 3 pivotal studies." *Blood Adv* 3 (12):1799-1807. doi: 10.1182/bloodadvances.2018028761.
- Curtis, R. E., J. D. Boice, Jr., M. Stovall, L. Bernstein, R. S. Greenberg, J. T. Flannery, A. G. Schwartz, P. Weyer, W. C. Moloney, et R. N. Hoover. 1992. "Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer." *N Engl J Med* 326 (26):1745-51. doi: 10.1056/nejm199206253262605.
- de Gramont, A., E. Rioux, Y. Drolet, et J. M. Delage. 1985. "Erythrocyte mean corpuscular volume during cytotoxic therapy and the risk of secondary leukemia." *Cancer* 55 (3):493-5. doi: 10.1002/1097-0142(19850201)55:3<493::aid-cnrc2820550302>3.0.co;2-5.
- Debarbieux, S., S. Dalle, L. Depaepe, N. Poulalhon, B. Balme, et L. Thomas. 2013. "Second primary melanomas treated with BRAF blockers: study by reflectance confocal microscopy." *Br J Dermatol* 168 (6):1230-5. doi: 10.1111/bjd.12210.
- Dieu-Nosjean, M. C., et C. Caux. 2019. "La biologie des cibles PD-1 et CTLA-4 et la question des biomarqueurs." *Med Sci (Paris)* 35 (12):957-965.

- Dranitsaris, G., M. Johnston, S. Poirier, T. Schueller, D. Milliken, E. Green, et B. Zanke. 2005. "Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature." *J Oncol Pharm Pract* 11 (2):69-78. doi: 10.1191/1078155205jp1550a.
- Dugheri, S., A. Bonari, I. Pompilio, P. Boccalon, D. Tognoni, M. Cecchi, M. Ughi, N. Mucci, et G. Arcangeli. 2018. "Analytical strategies for assessing occupational exposure to antineoplastic drugs in healthcare workplaces." *Med Pr* 69 (6):589-604. doi: 10.13075/mp.5893.00724.
- Ema. 1998. "ICH Topic S1B - Carcinogenicity: Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals." Amsterdam: EMA. 8.
- Ema. 2010. "ICH guideline S9 on nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals." Amsterdam: EMA. 10.
- Ema. 2013. "Jylamvo, product information (Pipobroman)." Amsterdam: EMA. 46 p.
- Ema. 2016a. "ICH guideline S1 - Regulatory notice on changes to core guideline on rodent carcinogenicity testing of pharmaceuticals." Amsterdam: EMA. 14 p.
- Ema. 2016b. "Zelboraf, product information (Vémurafénib)." Amsterdam: EMA. 42 p.
- Ema. 2017. "Mavenclad, product information (Cladribine)." Amsterdam: EMA. 44 p.
- Ema. 2018. "Tafinlar, Product information (Dabrafénib)." Amsterdam: EMA. 70 p.
- Enva. 2019. *Compte-rendu de l'audition de deux personnes de l'Ecole nationale vétérinaire de Maisons-Alfort (ENVA)*. édité par Enva.
- European Medicines Agency. 1996. "ICH Topic S 1 A - The Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals." Amsterdam: EMA. 5p.
- European Medicines Agency. 2017. *Jylamvo, product-information (Methotrexate)*. Amsterdam: European Medicines Agency.
- European Medicines Agency. 2019. *Imbruvica, Product information (Ibrutinib)*. Amsterdam.
- Faillie, Jean-Luc. 2018. "Case-non case studies: Principles, methods, bias and interpretation." *Thérapie* 73 (3):247-255. doi: 10.1016/j.therap.2017.08.006.
- Fda. 2017. "Zelboraf, Highlights of prescribing information (Vémurafénib)." White Oak (MD): FDA.
- Fda. 2018a. "Imbruvica, Highlights of prescribing information (Ibrutinib)." White Oak (MD): FDA.
- Fda. 2018b. "Nexavar, Highlights of prescribing information (Sorafénib)." White Oak (MD): FDA. 29 p.
- Fda. 2019. "Mavenclad, Highlights of prescribing information (cladribine)." White Oak (MD): FDA. 31 p.
- Fent, K. W., S. Durgam, et C. Mueller. 2014. "Pharmaceutical dust exposure at pharmacies using automatic dispensing machines: a preliminary study." *J Occup Environ Hyg* 11 (11):695-705. doi: 10.1080/15459624.2014.918983.
- Feron, O. "Anti-tumoraux." Consulté le Août 2020. https://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/Feron/11-1_Antitumoraux.pdf.
- Fitzpatrick Dimond, P. F. 2010. "Antibody-Drug Conjugates Stage a Comeback." GEN: Genetic Engineering & Biotechnology News, Dernière mise à jour 9 mars 2020 Consulté le Août 2020. <https://www.genengnews.com/insights/antibody-drug-conjugates-stage-a-comeback/>.
- Fondation pour la recherche contre le cancer. 2018. "Anticiper et dépister les cancers secondaires survenant après un cancer guéri pendant l'enfance." Fondation pour la recherche contre le cancer, Dernière mise à jour 12 novembre 2018 Consulté le 26 juin 2020. <https://www.fondation-arc.org/projets/anticiper-et-depister-cancers-secondaires-survenant-apres-cancer-queri-pendant-enfance>.
- Franklin, J. G., M. D. Paus, A. Pluetschow, et L. Specht. 2005. "Chemotherapy, radiotherapy and combined modality for Hodgkin's disease, with emphasis on second cancer risk." *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (4):Cd003187. doi: 10.1002/14651858.CD003187.pub2.
- Gabriele, P., M. Airoidi, G. Succo, V. Brando, et M. G. Redda. 1993. "Undifferentiated nasopharyngeal-type carcinoma in a nurse handling cytostatic agents." *Eur J Cancer B Oral Oncol* 29b (2):153. doi: 10.1016/0964-1955(93)90040-I.
- Getta, B. M., K. M. Woo, S. Devlin, J. H. Park, O. Abdel-Wahab, A. Saven, K. Rai, et M. S. Tallman. 2016. "Treatment outcomes and secondary cancer incidence in young patients with hairy cell leukaemia." *Br J Haematol* 175 (3):402-409. doi: 10.1111/bjh.14207.

- Gisselbrecht, M. 2016. "Chimiothérapie chez le sujet âgé." Consulté le Août 2020. <https://docplayer.fr/6871641-Chimiotherapie-chez-le-sujet-age-dr-mathilde-gisselbrecht-geriatrie-hegpg.html>.
- Goldberg, Marcel, Françoise Clavel-Chapelon, Francis Derriennic, Hélène Jacqmin-Gadda, Béatrice Larroque, Laurence Meyer, Jean-Jacques Moulin, et Margot Tirmarche. 2000. "[Epidemiological cohorts: methodological, ethical and practical aspects. Report of the Scientific Seminar of the ADEL (Nancy, 12-4 January 2000)]." *Epidemiology and Public Health / Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 48 (5):503-508.
- Goloni-Bertollo, E. M., E. H. Tajara, A. J. Manzato, et M. Varella-Garcia. 1992. "Sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in lymphocytes of nurses handling antineoplastic drugs." *Int J Cancer* 50 (3):341-4. doi: 10.1002/ijc.2910500302.
- Gunnarsdottir, H. K., T. Aspelund, T. Karlsson, et V. V. Rafnsson. 1997. "Occupational Risk Factors for Breast Cancer among Nurses." *Int J Occup Environ Health* 3 (4):254-258. doi: 10.1179/oeh.1997.3.4.254.
- Haddy, N., M. C. Le Deley, A. Samand, I. Diallo, S. Guérin, C. Guibout, O. Oberlin, M. Hawkins, J. M. Zucker, et F. de Vathaire. 2006. "Role of radiotherapy and chemotherapy in the risk of secondary leukaemia after a solid tumour in childhood." *Eur J Cancer* 42 (16):2757-64. doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.034.
- Hall, Amy, Paul Demers, George Astrakianakis, Calvin Ge, et Cheryl Peters. 2017. "Estimating National-Level Exposure to Antineoplastic Agents in the Workplace: CAREX Canada Findings and Future Research Needs." *Annals of work exposures and health* 61. doi: 10.1093/annweh/wxx042.
- Harousseau, Jean-Luc. 1999. "Les leucémies induites par les chimiothérapies anticancéreuses." *Bulletin du Cancer* 86 (11):929-38.
- Hauschild, A., P. A. Ascierto, D. Schadendorf, J. J. Grob, A. Ribas, F. Kiecker, C. Dutriaux, L. V. Demidov, C. Lebbé, P. Rutkowski, C. U. Blank, R. Gutzmer, M. Millward, R. Kefford, T. Haas, A. D'Amelio, Jr., E. Gasal, B. Mookerjee, et P. B. Chapman. 2019. "Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib monotherapy: Analysis from phase 2 and 3 clinical trials." *Eur J Cancer* 125:114-120. doi: 10.1016/j.ejca.2019.10.033.
- Holland, J. F., et E. Frei. 2000. *Holland-Frei Cancer Medicine, 5th edition*.
- IARC. 1981. *Some antineoplastic and immunosuppressive agents, IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans* 26. Lyon: IARC.
- IARC. 1982. "Chemicals, industrial processes and industries associated with cancer in humans IARC monographs, vol. 1 to 29 report." Lyon: IARC; Rapport N°: 92-832-1406-4. 292 p.
- IARC. 1987. "Genetic and related effects an updating of selected IARC monographs from volumes 1 to 42." Lyon: IARC; Rapport N°: 92-832-1409-9. 720 p.
- IARC. 2000. *Some antiviral and antineoplastic drugs, and other pharmaceutical agents IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans* 76. Lyon: IARC.
- IARC. 2012. *A review of human carcinogens Volume 100 A Pharmaceuticals, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans vol. 100 A*. Lyon: IARC.
- Inca. 2013. "Identifier et prévenir les risques de second cancer primitif chez l'adulte." Boulogne Billancourt: Institut national du cancer (INCA). 112 p.
- Jazbec, J., L. Kitanovski, R. Aplenc, M. Debeljak, et V. Dolzan. 2005. "No evidence of association of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism with occurrence of second neoplasms after treatment of childhood leukemia." *Leuk Lymphoma* 46 (6):893-7. doi: 10.1080/10428190500086428.
- Jeebhay, M., S. Mbuli, et R. Uebel. 1993. "Assessment of exposure to chloramphenicol and azathioprine among workers in a South African pharmaceutical plant." *Int Arch Occup Environ Health* 65 (1 Suppl):S119-22. doi: 10.1007/bf00381321.
- Jost, M., M. Ruëgger, B. Liechti, et A. Gutzwiller. 2004. "Sécurité dans l'emploi des cytostatiques." Lausanne: Suva - Caisse nationale suisse d'assurance en cas d'accidents - Division médecine du travail. 69.
- Kröger, N., L. Damon, A. R. Zander, H. Wandt, G. Derigs, P. Ferrante, T. Demirer, et G. Rosti. 2003. "Secondary acute leukemia following mitoxantrone-based high-dose chemotherapy for primary breast cancer patients." *Bone Marrow Transplant* 32 (12):1153-7. doi: 10.1038/sj.bmt.1704291.

- Kurzrock, R., S. S. Strom, E. Estey, S. O'Brien, M. J. Keating, H. Jiang, T. Adams, et M. Talpaz. 1997. "Second cancer risk in hairy cell leukemia: analysis of 350 patients." *J Clin Oncol* 15 (5):1803-10. doi: 10.1200/jco.1997.15.5.1803.
- Kuzuya, T., M. Ishigami, Y. Ishizu, T. Honda, K. Hayashi, T. Ishikawa, I. Nakano, Y. Hirooka, et H. Goto. 2018. "Prognostic Factors Associated with Postprogression Survival in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Sorafenib Not Eligible for Second-Line Regorafenib Treatment." *Oncology* 95 (2):91-99. doi: 10.1159/000488453.
- Kwong, Y. L., R. Liang, E. Chiu, D. W. Chan, et T. K. Chan. 1995. "Hairy cell leukemia: treatment results and association with secondary malignancy." *Am J Hematol* 48 (4):291. doi: 10.1002/ajh.2830480421.
- Labrèche, F., C. Ouellet, B. Roberge, A. Yennek, et N. Caron. 2020. "Antinéoplasiques en milieu hospitalier - Étude pilote sur l'exposition potentielle du personnel d'hygiène et de salubrité." Montréal: Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et sécurité au travail (IRSST). 84.
- Leone, G., M. T. Voso, S. Sica, R. Morosetti, et L. Pagano. 2001. "Therapy related leukemias: susceptibility, prevention and treatment." *Leuk Lymphoma* 41 (3-4):255-76. doi: 10.3109/10428190109057981.
- Lepage, Nadège. 2016. "Évaluation de l'exposition professionnelle aux cytotoxiques en milieu hospitalier." *Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail* (8):47.
- Leukemia, et Society Lymphomia. 2018. *Blood and Marrow Stem Cell Transplantation*. Edité par Leukemia et Society Lymphomia.
- Li, J., M. Sasane, J. Zhang, J. Zhao, M. L. Ricculli, Z. Yao, S. Redhu, et J. Signorovitch. 2018. "Is time to progression associated with post-progression survival in previously treated metastatic non-small cell lung cancer with BRAF V600E mutation? A secondary analysis of phase II clinical trial data." *BMJ Open* 8 (8):e021642. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021642.
- Mahalingam, D., J. Peguero, P. Cen, S. P. Arora, J. Sarantopoulos, J. Rowe, V. Allgood, B. Tubb, et L. Campos. 2019. "A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study of Mipsagargin (G-202) as a Second-Line Therapy Following Sorafenib for Adult Patients with Progressive Advanced Hepatocellular Carcinoma." *Cancers (Basel)* 11 (6). doi: 10.3390/cancers11060833.
- Mahmoodi, M., S. Soleyman-Jahi, K. Zendeheel, H. Mozdarani, C. Azimi, F. Farzanfar, Z. Safari, M. A. Mohagheghi, M. Khaleghian, K. Divsalar, E. Asgari, et N. Rezaei. 2016. "Chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges, and micronuclei in lymphocytes of oncology department personnel handling anti-neoplastic drugs." *Drug Chem Toxicol* 40 (2):235-240. doi: 10.1080/01480545.2016.1209678.
- Matinet, B., E. Rosankis, et M. Léonard. 2020. "Enquête SUMER 2017 : Les expositions aux risques professionnels - Les produits chimiques." : DARES. 323.
- McDiarmid, M. A., B. Rogers, et M. S. Oliver. 2014. "Chromosomal effects of non-alkylating drug exposure in oncology personnel." *Environ Mol Mutagen* 55 (4):369-74. doi: 10.1002/em.21852.
- Merlin, J. L. 2008. "Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie." *La Lettre du cancérologue* 17 (7):334-349.
- Ministère de l'agriculture et de la pêche, et sports Ministère de la santé et des. 2009. Arrêté du 18 juin 2009 relatif aux bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire. édité par Legifrance: Journaux officiels.
- Ministère des solidarités et de la santé. 2018. "Qu'est-ce qu'un médicament?", Dernière mise à jour 28 mai 2018 Consulté le 21 octobre 2020. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>.
- National Cancer, Institute. "Possible Side Effects." National Cancer Institute Consulté le Décembre 2019. <https://training.seer.cancer.gov/treatment/chemotherapy/sideeffects.html>.
- National Institute for Occupational, Safety, et Health. 2020. "NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2020." : Department of Health and Human Services - Centers for Disease Control and Prevention - National Institute for Occupational Safety and Health. 31p.
- NDaw, S., F. Denis, P. Marsan, A. Rémy, et A. Robert. 2018. "Etude multicentrique de l'exposition professionnelle aux médicaments cytotoxiques dans 12 établissements hospitaliers. Biométrie et mesure de la contamination des surfaces." *Références en santé au travail* 154 (TF255):81-94.
- NDaw, S., O. Hanser, N. Bakrin, S. Cavezza, V. Clamagirand, E. Jouve, Hédouin-Langlet C., M. Melczer, M. Vidal, et A. Robert. 2019. "Expositions professionnelles aux médicaments cytotoxiques lors des

- chimiothérapies intrapéritonéales pressurisées par aérosols (PIPAC). Biométrie et mesure de la contamination des surfaces." *Références en santé au travail* 159:43-51.
- NDaw, S., A. Robert, C. Ricolfi, F. Denis, et P. Marsan. 2018. "Soignants et médicaments cytotoxiques. Place de la biométrie dans la maîtrise des risques dans le temps." *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 12-13:6.
- Ndaw, Sophie. 2019. Compte rendu de l'audition de Mme NDaw de l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS). édité par Anses.
- Neugut, A. I., H. Ahsan, et K. H. Antman. 1997. "Incidence of malignant pleural mesothelioma after thoracic radiotherapy." *Cancer* 80 (5):948-50. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19970901)80:5<948::aid-cncr17>3.0.co;2-w.
- NTP. 2016. "National Toxicology Program: 14th Report on Carcinogens." U.S. Department of Health and Human Services, Dernière mise à jour 14 octobre 2020 Consulté le Octobre 2020. <https://ntp.niehs.nih.gov/go/roc14>.
- Ordre National des, Vétérinaires. 2009. *Guide réglementaire, Bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire*. Paris: Ordre National des Vétérinaires.
- Pascual, A. M., N. Téllez, I. Boscá, J. Mallada, A. Belenguer, I. Abellán, A. P. Sempere, P. Fernández, M. J. Magraner, F. Coret, M. A. Sanz, X. Montalbán, et B. Casanova. 2009. "Revision of the risk of secondary leukaemia after mitoxantrone in multiple sclerosis populations is required." *Mult Scler* 15 (11):1303-10. doi: 10.1177/1352458509107015.
- Petti, M. C., A. Spadea, G. Avvisati, T. Spadea, R. Latagliata, E. Montefusco, M. Cosenza, et F. Malagnino. 1998. "Polycythemia vera treated with pipobroman as single agent: low incidence of secondary leukemia in a cohort of patients observed during 20 years (1971-1991)." *Leukemia* 12 (6):869-74. doi: 10.1038/sj.leu.2401045.
- Pirani, M., R. Marcheselli, L. Marcheselli, A. Bari, M. Federico, et S. Sacchi. 2011. "Risk for second malignancies in non-Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis." *Ann Oncol* 22 (8):1845-58. doi: 10.1093/annonc/mdq697.
- Pourquier, P. 2011. "Agents alkylants." *Bulletin du Cancer* 98 (11):1237-1251. doi: 10.1684/bdc.2011.1471.
- Ratner, P. A., J. J. Spinelli, K. Beking, M. Lorenzi, Y. Chow, K. Teschke, N. D. Le, R. P. Gallagher, et H. Dimich-Ward. 2010. "Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs." *BMC Nurs* 9:15. doi: 10.1186/1472-6955-9-15.
- Reeves, David. 2016. "Chapter 43 - Cytostatic Agents—Tyrosine Kinase Inhibitors Utilized in the Treatment of Solid Malignancies." Dans *Side Effects of Drugs Annual*, édité par Sidhartha D. Ray, 479-491. : Elsevier.
- Réseau européen de biosécurité. 2019. Compte rendu de l'audition du Réseau européen de biosécurité. édité par biosécurité Réseau européen de.
- Salch, S. A., W. C. Zamboni, B. A. Zamboni, et S. F. Eckel. 2019. "Patterns and characteristics associated with surface contamination of hazardous drugs in hospital pharmacies." *American journal of health-system pharmacy* 76 (9):591-598. doi: 10.1093/ajhp/zxz033.
- Saso, R., S. Kulkarni, P. Mitchell, J. Treleaven, G. J. Swansbury, J. Mehta, R. Powles, S. Ashley, A. Kuan, et T. Powles. 2000. "Secondary myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukaemia following mitoxantrone-based therapy for breast carcinoma." *Br J Cancer* 83 (1):91-4. doi: 10.1054/bjoc.2000.1196.
- Savage, P., R. Cooke, J. O'Nions, J. Krell, A. Kwan, M. Camarata, G. Dancy, D. Short, M. J. Seckl, et A. Swerdlow. 2014. "Effects of single-agent and combination chemotherapy for gestational trophoblastic tumors on risks of second malignancy and early menopause." *J Clin Oncol* 33 (5):472-8. doi: 10.1200/jco.2014.57.5332.
- Seedhouse, C., et N. Russell. 2007. "Advances in the understanding of susceptibility to treatment-related acute myeloid leukaemia." *Br J Haematol* 137 (6):513-29. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06613.x.
- Setoodeh, R., et L. Zhang. 2011. "Secondary T-lymphoblastic leukemia in a patient with hairy cell leukemia following cladribine therapy: report of an extremely rare case and review of the literature." *Leuk Lymphoma* 53 (4):736-8. doi: 10.3109/10428194.2011.628722.
- Skov, T., E. Lynge, B. Maarup, J. Olsen, M. Rørth, et H. Winthereik. 1990. "Risks for physicians handling antineoplastic drugs." *Lancet* 336 (8728):1446. doi: 10.1016/0140-6736(90)93148-i.

- Skov, T., B. Maarup, J. Olsen, M. Rørth, H. Winthereik, et E. Lynge. 1992. "Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs." *Br J Ind Med* 49 (12):855-61. doi: 10.1136/oem.49.12.855.
- Society for the Advancement of, AOPs. 2020a. AOP 139 - Alkylation of DNA leading to cancer 1. : Society for Advancement of AOPs.
- Society for the Advancement of, AOPs. 2020b. AOP 202 : Inhibitor binding to topoisomerase II leading to infant leukaemia. : Society for Advancement of AOPs.
- Swerdlow, A. J., C. D. Higgins, P. Smith, D. Cunningham, B. W. Hancock, A. Horwich, P. J. Hoskin, T. A. Lister, J. A. Radford, A. Z. Rohatiner, et D. C. Linch. 2011. "Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study." *J Clin Oncol* 29 (31):4096-104. doi: 10.1200/jco.2011.34.8268.
- Szmyd, K., et O. Haus. 2011. "Cancers among medical personnel exposed to anticancer agents." *Medycyna Pracy* 62 (1):17-21.
- Tabone, Marie-Dominique, et Guy Leverger. 2009. "Les enfants guéris d'une leucémie aiguë lymphoblastique qui deviennent adultes." *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 193 (7):1519-1528. doi: 10.1016/S0001-4079(19)32442-2.
- Undeğer, U., N. Başaran, A. Kars, et D. Güç. 1999. "Assessment of DNA damage in nurses handling antineoplastic drugs by the alkaline COMET assay." *Mutat Res* 439 (2):277-85. doi: 10.1016/s1383-5718(99)00002-9.
- Ursini, C. L., E. Omodeo Salè, A. M. Fresegna, A. Ciervo, C. Jemos, R. Maiello, G. Buresti, C. Colosio, F. M. Rubino, S. Mandić-Rajčević, P. Chiarella, D. Carbonari, P. Delrio, P. Maiolino, P. Marchetti, R. Boccia, S. Iavicoli, et D. Cavallo. 2019. "Antineoplastic drug occupational exposure: a new integrated approach to evaluate exposure and early genotoxic and cytotoxic effects by no-invasive Buccal Micronucleus Cytome Assay biomarker." *Toxicol Lett* 316:20-26. doi: 10.1016/j.toxlet.2019.08.022.
- van Leeuwen, F. E., et A. K. Ng. 2016. "Long-term risk of second malignancy and cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment." *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016 (1):323-330. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.323.
- Veiga, L. H., G. Neta, B. Aschebrook-Kilfoy, E. Ron, et S. S. Devesa. 2013. "Thyroid cancer incidence patterns in Sao Paulo, Brazil, and the U.S. SEER program, 1997-2008." *Thyroid* 23 (6):748-57. doi: 10.1089/thy.2012.0532.
- Villarini, M., V. Gianfredi, S. Levorato, S. Vannini, T. Salvatori, et M. Moretti. 2016. "Occupational exposure to cytostatic/antineoplastic drugs and cytogenetic damage measured using the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay: A systematic review of the literature and meta-analysis." *Mutat Res* 770 (Pt A):35-45. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.05.001.
- Wong, J. R., L. M. Morton, M. A. Tucker, D. H. Abramson, J. M. Seddon, J. N. Sampson, et R. A. Kleinerman. 2014. "Risk of subsequent malignant neoplasms in long-term hereditary retinoblastoma survivors after chemotherapy and radiotherapy." *J Clin Oncol* 32 (29):3284-90. doi: 10.1200/jco.2013.54.7844.
- Zimmer, L., U. Hillen, E. Livingstone, M. E. Lacouture, K. Busam, R. D. Carvajal, F. Egberts, A. Hauschild, M. Kashani-Sabet, S. M. Goldinger, R. Dummer, G. V. Long, G. McArthur, A. Scherag, A. Sucker, et D. Schadendorf. 2012. "Atypical melanocytic proliferations and new primary melanomas in patients with advanced melanoma undergoing selective BRAF inhibition." *J Clin Oncol* 30 (19):2375-83. doi: 10.1200/jco.2011.41.1660.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine



Direction
générale du travail
DGT

Service des relations et des
conditions de travail
SRCT

Sous-direction des conditions
de travail, de la santé et de la
sécurité au travail
CT

**Bureau des risques
chimiques, physiques et
biologiques CT 2**

39-43, Quai André-Citroën
75902 Paris Cedex 15

Téléphone : 01 44 38 26 73
01 44 38 24 69

Télécopie : 01 44 38 26 48
Services d'informations
du public :

internet : www.travail.gouv.fr

Le Directeur général du travail

à

Monsieur le Directeur général
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du
travail
14, rue Pierre et Marie Curie
94701 MAISONS-ALFORT Cedex

Paris, le

Affaire suivie par : Matthieu Lassus / Elise Vigier / Olivier Calvez

Tél. : 01 44 38 31 33 / 25 50 / 33 33

Mél : matthieu.lassus@travail.gouv.fr / elise.vigier@travail.gouv.fr /
olivier.calvez@travail.gouv.fr

Objet: Identification de nouveaux procédés à inscrire à l'arrêté du 5 janvier 1993 modifié fixant la liste des substances, préparations et procédés cancérigènes.

Monsieur le Directeur général,

Le code du travail définit les agents chimiques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) comme étant soit :

- des substances ou mélanges répondant aux critères de classification CMR du règlement (CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballages des substances et des mélanges (CLP) ;
- ou les substances, mélanges ou procédés inscrits dans la liste de l'arrêté du 5 janvier 1993 fixant la liste des substances, préparations et procédés cancérigènes.

Actuellement, cette liste par arrêté issue des directives européennes (à l'exception du formaldéhyde pour lequel la décision a été prise au niveau national) comporte les procédés suivants :

- Fabrication d'auramine ;
- Travaux exposant aux hydrocarbures polycycliques aromatiques présents dans la suie, le goudron, la poix, la fumée ou les poussières de la houille ;
- Travaux exposant aux poussières, fumées ou brouillards produits lors du grillage et de l'électroraffinage des mattes de nickel ;
- Procédé à l'acide fort dans la fabrication d'alcool isopropylique ;
- Travaux exposant aux poussières de bois inhalables ;
- Travaux exposant au formaldéhyde.

De ce classement découle l'application par les employeurs de la réglementation relative à la prévention des risques chimiques, impliquant notamment une obligation de substitution dès que cela est techniquement possible.

1

Par ailleurs, compte tenu de l'actualité réglementaire européenne concernant la révision de la directive 2004/37/CE relative aux cancérogènes et mutagènes au travail, et des échanges entre nos services sur le sujet, la présente saisine de la DGT demande à l'Agence d'apporter un avis scientifique et technique sur les nouveaux procédés CMR pouvant relever de l'arrêté de 1993.

Cet appui consistera à :

- Réaliser un état des lieux
 - o des organismes (par exemple CIRC¹) qui proposent de classer certains procédés CMR sur la base de critères sanitaires et de décrire la méthodologie suivie à cette fin ;
 - o des réglementations existantes, européennes et françaises ayant conduit à classer un procédé CMR et de renseigner les argumentaires ayant conduit à cette classification.
- Proposer sur la base de critères jugés pertinents (dangers intrinsèques, circonstances d'exposition, mesures réglementaires en vigueur, priorité nationale ...), une démarche en vue de prioriser les procédés pouvant justifier d'un intérêt en vue d'une classification CMR.
- Identifier sur la base de cette démarche et des informations jugées pertinentes (travaux du CIRC, études scientifiques, mesures réglementaires en vigueur pour certaines substances chimiques, précédents travaux de l'Anses et partenaires, etc.), de nouveaux procédés CMR pouvant relever de l'arrêté de 1993 ou d'une réglementation européenne.
- De proposer une méthode permettant de conclure à la classification d'un procédé CMR et de définir des critères de classification pour justifier l'inclusion d'un procédé à l'arrêté de 1993.

En l'état actuel des analyses de la DGT, les travaux suivant sont considérés pour l'inclusion dans le projet d'arrêté :

- Travaux exposant aux fumées de soudage ;
- Travaux exposant à la silice cristalline ;
- Travaux exposant aux hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ;
- Travaux exposant aux cytostatiques.

Le choix de la DGT est motivé par la forte suspicion du caractère cancérogène de ces procédés sans qu'il existe de cadre réglementaire clair pour le définir, conjugué avec une forte occurrence en milieu professionnel, ces éléments ayant par ailleurs motivé également les prochaines évolutions réglementaires européennes sur ces mêmes agents chimiques (HAP ; silice cristalline ; composés du chrome, du nickel, etc.).


¹ Centre International de Recherche sur le Cancer.

Il est demandé à l'Anses de préciser le cas échéant s'il existe des données de nature à mieux préciser et/ou restreindre le champs des procédés visés par la DGT.

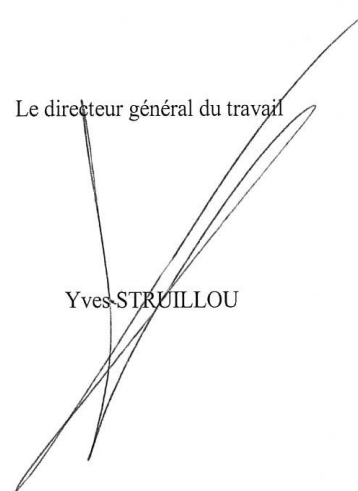
De plus, pour répondre aux objectifs du Plan Santé Travail (PST3), et en particulier aux actions 1.10² et 1.11³ relatives à la prévention dans certains secteurs et la maîtrise des risques de poly-exposition, la DGT envisage à terme l'inclusion d'autres procédés dès lors qu'un faisceau d'indices permet de suspecter la présence d'agents CMR (agents mal identifiés au cours de procédés de synthèse, reconnaissance en maladie professionnelle, etc.).

L'Anses formalisera, sur la base de la méthodologie définie plus haut, son avis en identifiant des procédés d'intérêt pour l'arrêté.

L'avis concernant les procédés déjà identifiés par la DGT est attendu pour le premier trimestre de l'année 2018. Les autres éléments de la saisine feront l'objet d'un rapport pour la fin de l'année 2019.



Le directeur général du travail



Yves-STRUILLOU

² Action 1.10 : Accompagner les entreprises dans la mise en place d'une prévention efficace et effective.

³ Action 1.11 : Améliorer la prise en compte de la poly-exposition et cibler certaines filières professionnelles particulièrement exposés aux risques cumulés.

Annexe 2 : Tableau récapitulatif des équivalences considérées entre la classification CLP et les autres systèmes de classification

Combinaison de preuves			CLP	CIRC	US EPA (2005)	ACGIH®	NTP
Données humaines	Données animales	Considérations additionnelles / Données mécanistiques					
Suffisantes			1A	1	<i>Carcinogenic to Humans</i>	A1	<i>Known</i>
	Suffisantes	Liste de considérations non exhaustive et non nécessairement satisfaite entièrement : - type de tumeur pertinent chez l'Homme - incidence de base faible chez les animaux - effets sur des sites multiples - évolution vers la malignité - effets apparaissant chez plusieurs espèces (une seule espèce peut suffire)	1B	2A	<i>Likely</i>	A2	RAHC
Limitées	Limitées (différent des autres organismes)	- effets apparaissant chez les deux sexes (un seul sexe peut suffire) - mécanisme d'action pertinent chez l'Homme	1B (Cas par Cas)	2B (Exceptionnellement 2A)		A2 ou A3 A2 est utilisée généralement quand <i>limited evidence in humans & sufficient evidence in animals</i>	
Limitées			2				
	Limitées	Liste de considérations non exhaustive et non nécessairement satisfaite entièrement : - pas d'évolution vers la malignité - tumeurs spontanées à des fortes doses, ou chez des souches d'animaux sensibles ⁽¹⁾ - mécanisme d'action traduisant l'existence d'un seuil de toxicité	2 ou pas de classification ⁽¹⁾	2B ou 3	<i>Suggestive</i>	A3	Pas de classification
		Mutagénicité	2	2B ou 3	Pris en compte mais non suffisant pour assigner une catégorie		
		Appartient à une famille d'agents cancérigènes (Selon le classement de la famille d'agent)	1A, 1B, 2	1 ou 2A	Pris en compte mais non suffisant pour assigner une catégorie		RAHC
		Mécanisme d'action non opérationnel chez l'Homme	Pas de classification	3 (si données animales suffisantes)	<i>Not likely</i>	A5	Pas de classification

RAHC : reasonably anticipated to be a human carcinogen

Annexe 3 : Résultat de l'approche par classe thérapeutique

Tableau 4 : Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la classe thérapeutique des alkylants

Substances	Classement CIRC/CLP	Autre classement	Données de cancérogénicité chez l'animal (RCP, FDA, CIRC)	Cancer secondaire chez l'humain (RCP, FDA, CIRC, INCA)
Altrétamine	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'est identifiée dans le RCP mais « des produits avec un mécanisme d'action similaire se sont révélés cancérogènes. »	Non rapporté.
Bendamustine* (sous la forme de chlorhydrate)	Non évalué	Non évalué	Le RCP indique que « des études à long terme chez la souris femelle ont montré que la bendamustine est cancérogène » La FDA fait référence à des sarcomes péritonéaux après injection intrapéritonéale chez la souris pendant 4 jours et à des carcinomes mammaires et adénomes pulmonaires après administration orale chez la souris pendant 4 jours.	RCP : « Le risque de syndrome myélodysplasique et de leucémie myéloïde aiguë est accru chez les patients traités par des agents alkylants (dont la bendamustine). La malignité secondaire peut se développer plusieurs années après la fin de la chimiothérapie. ». La FDA indique que l'association de ces effets adverses et d'une thérapie par injection avec cette substance n'a pas été déterminée.
Busulfan	CIRC 1 (2012)			
Carboplatine*	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'est identifiée dans le RCP mais « la cancérogénicité de composés dont le mécanisme d'action et le potentiel mutagène sont similaires a été rapportée ».	RCP : « Après l'association d'autres cytotoxiques avec du carboplatine des cas, peu fréquent, de syndromes myélodysplasiques et de leucémie myéloïde aiguë ont été observés. Très rarement, des cas de leucémie promyélocytaire aiguë ont été observés. »
Carmustine	CIRC 2A (1987)			
Chlorambucile	CIRC 1 (2012)			

Chlorméthine (tri) (sous la forme de chlorhydrate)	CIRC (1987) 2A			
Cisplatine	CIRC (1987) 2A			
Cyclophosphamide	CIRC 1 (2012)			
Dacarbazine (sous la forme de citrate)	CIRC (1987) 2B	Reasonably anticipated human carcinogen (RAHC)	<p>Le RCP indique qu'« <i>en raison de ses propriétés pharmacodynamiques, la dacarbazine présente des effets mutagènes, cancérogènes détectables par les systèmes de test expérimentaux</i> ».</p> <p>Les données évaluées par le CIRC (1987) sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - tumeurs de la glande mammaire, du thymus, de la rate et du cerveau chez le rat dans des études par voie orale et intrapéritonéale - tumeurs du cerveau chez les petits lors d'une exposition par voie intrapéritonéale chez le rat en fin de gestation - tumeurs pulmonaires, hématopoïétiques et de l'utérus après administration intrapéritonéale chez la souris. 	Non rapporté.
Estramustine (phosphate)	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'est identifiée par la FDA. Il est indiqué que l'administration d'oestrogènes chez certaines espèces animales induit une augmentation des carcinomes du sein et du foie. Des composés structurellement similaires sont cancérogènes chez la souris.	Non rapporté.

Ethoglucid	CIRC 3 (1999)	Non évalué	Tumeurs pulmonaires dans une étude de qualité limitée par voie intrapéritonéale chez la souris (CIRC, 1999).	Non rapporté.
Fotémustine*	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'est identifiée dans le RCP mais « la fotémustine possède un potentiel cancérogène lié à son potentiel génotoxique et se comporte comme un initiateur ».	RCP : « Les agents antinéoplasiques et particulièrement les agents alkylants ont été associés à un risque potentiel de syndrome myélodysplasique et de leucémie myéloïde aiguë. A doses cumulées élevées, de rares cas ont été rapportés avec MUPHORAN, en association ou non avec d'autres chimiothérapies, avec ou sans radiothérapie. »
Hydroxycarbamid e/ hydroxyurée*	CIRC 3 (2000)	Non évalué	Le RCP indique que : « les données de la littérature montrent que l'hydroxyurée administrée aux doses de 125-250 mg/kg augmente l'incidence de tumeurs mammaires ». Non cancérogène chez la souris dans une étude inadéquate par voie intrapéritonéale (CIRC, 2000). La FDA rapporte des tumeurs mammaires chez les souris femelles dans une étude d'exposition par voie intrapéritonéale, 3 jours par semaine pendant 6 mois.	RCP : « Des cas de leucémie secondaire ont été rapportés chez des patients traités au long cours par HYDREA pour des syndromes myéloprolifératifs tels que maladie de Vaquez et la thrombocythémie essentielle. Il n'est pas élucidé si l'effet leucémogène est secondaire à l'hydroxyurée ou à la pathologie sous-jacente. ». Des cancers cutanés chez des patients traités au long cours avec de l'hydroxyurée ont également été rapportés à la FDA. Les données humaines évaluées par le CIRC en 2000 ont été jugées inadéquates.
Ifosfamide*	CIRC 3 (1987)	Non évalué	Le RCP indique que « des études à long terme chez des souris et des rats ont montré un effet cancérogène de l'ifosfamide ». Adénomes pulmonaires rapportés chez la souris après injection intrapéritonéale. Les autres études disponibles ne peuvent pas être évalués correctement (CIRC, 1987). Des tumeurs mammaires et de l'utérus chez le rat femelle et des lymphomes chez les souris femelles ont été rapportés par le NTP (1977).	RCP : « Le traitement par ifosfamide peut être responsable secondairement de leucémie. Quelques cas de sarcome ou de cancer rénal ont été rapportés chez des patients traités par ifosfamide et inhibiteurs de la topoisomérase II. » La FDA rapporte également des cancers de la thyroïde.
Lomustine	CIRC 2A (1987)			

Melphalan	CIRC 1 (2012)			
Mitomycine C	CIRC 2B (1987)	Non évalué	Le RCP indique que « <i>la mitomycine exerce des effets mutagènes et cancérogènes, qui peuvent être démontrés dans les systèmes expérimentaux correspondants</i> ». Une cancérogénicité a été observée chez la souris en administration sous-cutanée et chez le rat en administration intraveineuse et intrapéritonéale (CIRC, 1987).	Non rapporté.
Oxaliplatine	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'est identifiée selon le RCP mais « <i>l'oxaliplatine est considéré comme étant probablement cancérogène.</i> »	Non rapporté.
Pipobroman*/**	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	RCP : « <i>Des leucémies aiguës, des syndromes myélodysplasiques, des myélofibroses et des cancers solides ont été rapportés dans la littérature et dans les données de post-marketing</i> ».
Prednimustine	CIRC 3 (1990) Ester formé de deux autres médicaments, la prednisolone et le chlorambucile (CIRC 1)	Non évalué	Aucun RCP trouvé pour cette substance. Une augmentation de l'incidence des carcinomes des cellules squameuses du canal auditif externe a été rapportée dans une étude par voie orale chez le rat (CIRC, 1990).	Aucun RCP trouvé pour cette substance.
Procarbazine (sous la forme de chlorhydrate)	CIRC 2A (1987)			
Streptozocine	CIRC 2B (1987)	RAHC Carc. 2 - H351 (Japon)	Des études chez la souris, le rat et le hamster par voies intraveineuse ou intrapéritonéale rapportent des tumeurs du foie, des reins et du pancréas (CIRC, 1987). Le RCP indique également qu'appliquée sur la	Non rapporté.

			peau, la streptozocine a dans quelques cas provoqué chez le rat l'apparition de tumeurs bénignes à l'endroit de l'application.	
Témozolomide*	Non évalué	Non évalué	Le RCP indique l'apparition de nombreuses tumeurs dont des carcinomes mammaires chez les rats exposés par voie orale, 5 jours consécutifs tous les 28 jours pendant 6 cycles. La substance n'est pas cancérogène chez le chien.	RCP : « <i>Des cas de syndromes myélodysplasiques et de tumeurs malignes secondaires, incluant la leucémie myéloïde, ont été observés</i> ».
Thiotépa	CIRC 1 (2012)			
Trabectédine	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
Tréosulfan	CIRC 1 (2012)			
Triaziquone/ Tris(éthylèneimin o)quinone	CIRC 3 (1987)	Non évalué	Aucun RCP trouvé pour cette substance. Quelques tumeurs ont été rapportées chez le rat lors d'une administration intraveineuse (+/- suivie d'une administration intrapéritonéale)(CIRC, 1987).	Aucun RCP trouvé pour cette substance. Des rapports de cas ont été identifiés par le CIRC qui les a jugés inadéquats du fait d'une exposition en combinaison avec d'autres thérapies.
Uramustine	CIRC 2B (1987)	Non évalué	Aucun RCP trouvé pour cette substance. Des tumeurs du poumon, du foie, des ovaires et des tumeurs lymphatiques ont été rapportées chez la souris exposée par voie intrapéritonéale. Des sarcomes péritonéaux, des lymphomes, des tumeurs du pancréas, des ovaires et de la glande mammaire ont été rapportés chez le rat exposé par voie intrapéritonéale (CIRC, 1987).	Aucun RCP trouvé pour cette substance. Des rapports de cas ont été identifiés par le CIRC qui les a jugés inadéquats du fait d'une exposition en combinaison avec d'autres thérapies.

* Substances ayant fait l'objet d'une recherche bibliographique spécifique sur le risque de cancer secondaire associé

** Substances prioritaires pour l'analyse de la revue de la littérature

Tableau 5: Liste des principes actifs des anticancéreux de la classe thérapeutique des antimétabolites

Substances	Classement CIRC/CLP	Autre classement	Données de cancérogénicité chez l'animal (RCP, FDA, CIRC)	Cancer secondaire chez l'humain (RCP, FDA, CIRC, INCA)
Azathioprine	CIRC 1 (2012)			
Capécitabine	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, la substance n'est pas cancérogène dans une étude de cancérogénicité sur deux ans chez la souris. La FDA note cependant que les doses testées sont trop faibles et donc que l'étude n'est pas adéquate. Il est fait référence au métabolite de la capécitabine, le 5-fluorouracile, qui est cancérogène chez la souris. Il est également noté des différences de sensibilité entre les espèces (la souris étant plus sensible que l'Homme et le rat particulièrement insensible du fait d'une forte réserve en folates).	Non rapporté.
Cladribine*/**	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, la substance n'est pas cancérogène chez la souris par voie sous cutanée, chez la souris transgénique par voie orale et chez le singe par voie sous-cutanée.	Le RCP rapporte qu' « au cours des études cliniques et du suivi à long terme des patients traités avec une dose cumulée de 3,5 mg/kg de cladribine par voie orale, le nombre d'affections malignes était plus élevé chez les patients traités par cladribine (10 événements rapportés chez 3 414 patient-années [0,29 événement pour 100 patient-années]) que chez les patients ayant reçu un placebo (3 événements chez 2 022 patient-années [0,15 événement pour 100 patient-années]) ». En particulier, selon la FDA, il s'agissait principalement de mélanomes malins, de cancers de l'ovaire ou du pancréas.
Clofarabine	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
Cytarabine	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, « la cytarabine s'est avérée cancérogène chez les animaux ». Une légère augmentation des tumeurs est rapportée chez le rat par voie intrapéritonéale selon la FDA.	Non rapporté.

Décitabine	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été identifiée dans le RCP mais « <i>les éléments de la littérature indiquent que la décitabine a un potentiel cancérogène</i> ». Selon la FDA, les résultats sont contradictoires pour pouvoir conclure sur cette substance.	Non rapporté.
Floxuridine	Non évalué	Non évalué	Aucun RCP trouvé pour cette substance.	Aucun RCP trouvé pour cette substance.
Fludarabine (sous la forme de phosphate)*	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été identifiée dans le RCP. Cependant, il est noté que « <i>l'activité connue du phosphate de fludarabine au niveau de l'ADN et les résultats des tests de mutagénèse permettent de suspecter un potentiel tumorigène. Pour élucider cette question, aucune étude animale supplémentaire n'a été menée, car l'augmentation du risque d'apparition de tumeurs secondaires liées à l'usage de FLUDARA ne pourra être vérifiée que par les données épidémiologiques</i> ».	RCP : « <i>Dans de rares cas, la survenue de syndrome myélodysplasique a été décrite chez des patients traités par la fludarabine. La majorité de ces patients avait reçu au préalable, concomitamment ou ultérieurement, un traitement avec des agents alkylants ou une irradiation. La fludarabine, utilisée en monothérapie, n'a pas été associée à un risque accru de syndrome myélodysplasique</i> ». Une étude randomisée sur 544 patients semble incriminer les combinaisons d'agents de chimiothérapie (la fludarabine et/ou le chlorambucile) dans l'apparition de pathologies myéloïdes après traitement de LLC (INCA, 2013).
Fluorouracile (ou 5-FU)	CIRC 3 (1987)	Non évalué	D'après le RCP, « <i>la plupart des études menées sur le potentiel cancérogène du 5-FU qui sont rapportées dans la littérature sont inadéquates. Toutefois, d'après le fort signal de génotoxicité relevé dans la documentation, on prévoit que le fluorouracile s'avérerait un agent cancérogène dans des études de cancérogénicité non cliniques bien conçues et menées</i> ». La substance n'est pas cancérogène dans des études inadéquates par voie intraveineuse chez la souris et le rat et par voie orale chez le rat. Des tumeurs sont rapportées dans une étude chez des rats exposés par voie intrapéritonéale à la substance administrée en combinaison avec du méthotrexate et du cyclophosphamide (CIRC, 1987).	Selon le CIRC, les données humaines se sont révélées inadéquates (études avec combinaison de traitement, absence de cancer secondaire chez des patients traités à faible dose pour un cancer colorectal).

			La FDA fait référence à une étude publiée en 2000 ne montrant pas d'effet cancérogène dans une étude de 2 ans chez le rat via l'eau de boisson (Toyoda et <i>al.</i> , 2000). Cependant, il est noté l'absence de toxicité nette à la plus forte dose testée.	
Gemcitabine (sous la forme de chlorhydrate)	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
Mercaptopurine (sous la forme monohydratée)*	CIRC 3 (1987)	Non évalué	D'après le RCP, la 6-mercaptopurine est potentiellement cancérogène du fait de son potentiel génotoxique. La substance a été testée dans des études réalisées par voies intrapéritonéale, sous-cutanée, intraveineuse ou avec une application cutanée. Ces études ne permettent pas une évaluation correcte de la cancérogénicité (CIRC, 1987).	D'après le RCP, « <i>les patients recevant un traitement immunosuppresseur, y compris mercaptopurine, ont un risque accru de développer des syndromes lymphoprolifératifs et autres malignités, notamment des cancers de la peau (mélanome et non mélanome), des sarcomes (sarcomes de Kaposi et autres) et un cancer du col de l'utérus in situ. Il semblerait que le risque accru soit lié au degré et à la durée de l'immunosuppression. Il a été observé que l'arrêt de l'immunosuppression peut entraîner une régression partielle des syndromes lymphoprolifératifs. Des cas de lymphome T hépatosplénique ont été rapportés chez des patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin traités par azathioprine (prodrogue de la 6-mercaptopurine) ou par 6-mercaptopurine, avec ou sans traitement concomitant par anticorps anti-TNF alpha. Ce type de lymphome T est rare, agressif et généralement d'issue fatale</i> ». Quelques rapports de cas ont été identifiés par le CIRC qui les a jugés inadéquats du fait d'une exposition en combinaison avec d'autres thérapies.
Méthotrexate*/**	CIRC 3 (1987)	Non évalué	D'après le RCP, « <i>les études de cancérogenèse réalisées avec le méthotrexate, chez l'animal, n'ont pas permis de tirer des conclusions</i> ». Une forte incidence de carcinomes pulmonaires a été rapportée chez la souris exposée par voie orale. Diverses tumeurs ont été rapportées	D'après le RCP, « <i>des lymphomes malins peuvent survenir chez les patients recevant du méthotrexate à faible dose, auquel cas le traitement doit être interrompu.</i> » Une étude ayant rapporté l'effet leucémogène d'un traitement combinant chimiothérapie (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine) et radiothérapie

			chez le rat exposé par voie intrapéritonéale à une combinaison de méthotrexate et de cyclophosphamide. Les données ont été considérées inadéquates (CIRC, 1987).	(INCA, 2013). Les données chez l'Homme ont été jugées inadéquates par le CIRC (1987).
Mitoguazone (sous la forme de chlorhydrate)	Non évalué	Non évalué	Le RCP ne rapporte aucun effet cancérogène lors d'études vie entière chez la souris et le rat.	Non rapporté.
Nélarabine	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
Pémétréxed (sous la forme disodique)	Non évalué	Non évalué	Aucun RCP n'a été trouvé pour cette substance.	Aucun RCP n'a été trouvé pour cette substance.
Pentostatine*	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	D'après le RCP, « <i>les conséquences à long terme ne sont pas prévisibles mais il n'existe aucun signe montrant une augmentation éventuelle de fréquence des tumeurs secondaires ou des infections opportunistes</i> ». Cependant, il est également rapporté dans la section « effet indésirable » : néoplasmes, carcinome cutané. Fréquence 1-10%
Pralatrexate	Non évalué	Non évalué	Aucun RCP trouvé pour cette substance.	Aucun RCP trouvé pour cette substance.
Raltitrexed	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
Thioguanine	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été identifiée selon le RCP mais « <i>du fait de son action sur l'ADN, LANVIS est mutagène et cancérogène.</i> »	Non rapporté.
Trifluridine / tipiracil (sous la forme de chlorhydrate)	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.

* Substances ayant fait l'objet d'une recherche bibliographique spécifique sur le risque de cancer secondaire associé

** Substances prioritaires pour l'analyse de la revue de la littérature

Tableau 6: Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la classe thérapeutique des anti-topoisomérases I et II

Substance	Classement CIRC/CLP	Autres classements	Données de cancérogénicité chez l'animal (RCP, FDA, CIRC)	Cancer secondaire chez l'humain (RCP, FDA, CIRC, INCA)
Actinomycine*	CIRC 3 (1987)	Non évalué	<p>D'après le RCP, « des sarcomes locaux sont apparus chez les souris et les rats après des injections sous-cutanées ou intrapéritonéales répétées. Des tumeurs mésoenchymateuses sont survenues chez des rats mâles F344 ayant reçu des injections intrapéritonéales de 50 microgrammes par kg, deux à cinq fois par semaine pendant 18 semaines. La première tumeur est apparue à 23 semaines ».</p> <p>Il s'agit des mêmes données évaluées par le CIRC (1987). Il est noté également l'absence d'effet cancérogène chez la souris dans une étude par voie intragastrique mais d'une durée trop courte pour conclure.</p>	D'après le RCP, « des cas de seconds cancers primitifs, incluant des tumeurs solides et des hémopathies malignes, dont des leucémies aigues, ont été rapportés avec la d-actinomycine en association avec une radiothérapie et/ou une chimiothérapie cytotoxique. »
Adriamycine (doxorubicine) (Sous la forme de chlorhydrate)	CIRC 2A (1987)			
Amsacrine	CIRC 2B (2000)	Non évalué	<p>D'après le RCP, « comme l'amsacrine interfère avec la synthèse de l'ADN, elle possède de puissantes propriétés génotoxiques et cytotoxiques, et l'OMS et le CIRC la classent dans la catégorie des substances cancérogènes de catégorie 2B pour les humains ».</p> <p>Des tumeurs intestinales, des papillomes et carcinomes cutanés et des tumeurs mammaires ont été rapportés chez le rat après une administration intraveineuse. La substance n'est pas un cancérogène pulmonaire dans une étude par voie intrapéritonéale chez la souris (CIRC,</p>	Non rapporté.

			2000).	
Bléomycine* (sous la forme de sulfate)	CIRC 2B (1987)	Non évalué	D'après le RCP, « <i>Du fait de ses propriétés pharmacologiques, la bléomycine a des effets cancérogènes lesquels peuvent être démontrés par les systèmes expérimentaux correspondants.</i> » Des tumeurs rénales et des fibrosarcomes au site d'application ont été rapportés après une exposition sous-cutanée chez le rat. Les autres études disponibles ne peuvent pas être évaluées correctement (CIRC, 1987).	Une étude française a montré une augmentation du risque de cancer du poumon pour les patients traités d'un lymphome non-Hodgkinien par un traitement de chimiothérapie ACVBP (adriamycine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone) (INCA, 2013). Les données chez l'Homme ont été jugées inadéquates par le CIRC (1987) du fait des traitements associés.
Daunorubicine* (sous la forme de chlorhydrate)	CIRC 2B (1987)	Non évalué	Le RCP indique que « <i>l'on a constaté une forte incidence de tumeurs mammaires chez le rat traité par daunorubicine.</i> » Des tumeurs mammaires et rénales ont été rapportées chez le rat après injection intraveineuse et des sarcomes locaux chez la souris après administration sous-cutanée. Aucun effet cancérogène n'a été observé dans une étude par voie orale chez la souris (CIRC, 1987).	RCP : « <i>Comme avec d'autres agents anticancéreux altérant l'ADN, des cas de syndrome myélodysplasique et de leucémie myéloïde aiguë ont été observés après un traitement combiné incluant la daunorubicine.</i> »
Epirubicine* (sous la forme de chlorhydrate)	Non évalué	Non évalué	Selon le RCP, « <i>l'épirubicine a montré des propriétés carcinogènes chez le rat.</i> » D'après la FDA, une étude par voie sous-cutanée rapporte une augmentation de l'incidence des tumeurs chez le rat. Des tumeurs de la glande mammaire et des fibromes sous-cutanés ont été observés dans des études réalisées chez le rat par voie intraveineuse. Ces résultats suggèrent un potentiel cancérogène de la substance.	RCP : « <i>Des cas de leucémie secondaire, précédés ou non d'une phase préleucémique, ont été signalés chez les patients traités par des anthracycline, y compris par l'épirubicine.</i> »
Etoposide	CIRC 1 (2012)			
Irinotécan	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, la substance n'est pas cancérogène dans une étude chez le rat traité	Non rapporté.

(sous la forme de chlorhydrate trihydraté)			une fois / semaine pendant 13 semaines à une dose inférieure à la dose recommandée chez l'Homme, avec un suivi de 91 semaines. La FDA rapporte une tendance positive pour les polypes utérins et sarcomes de l'endomètre après une exposition intraveineuse chez le rat.	
Mitoxantrone*/** (sous la forme de chlorhydrate)	CIRC 2B (2000)	Non évalué	Selon le RCP, « <i>des effets cancérogènes ont été observés chez le rat et chez des souris mâles.</i> » La FDA rapporte des fibromes et tumeurs du canal auditif externe chez le rat et des adénomes hépatocellulaires chez la souris dans des études réalisées par voie intraveineuse.	RCP : « <i>Comme avec d'autres agents anticancéreux altérant l'ADN, des syndromes myélodysplasiques et des leucémies aiguës myéloïdes ont été observés après traitement combiné incluant la mitoxantrone.</i> » Plusieurs études ont observé que les leucémies promyélocyaires survenant après traitement d'un cancer du sein sont actuellement en augmentation et seraient liées à l'utilisation des inhibiteurs de topoisomérase II (en particulier la mitoxantrone qui est actuellement très peu utilisée) (INCA, 2013) Preuve limitée d'effet cancérogène chez l'Homme d'après des études montrant une augmentation du risque de leucémie aiguë myéloïde (CIRC, 2000).
Pirarubicine*	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité identifiée dans le RCP.	RCP : « <i>Comme avec d'autres agents anticancéreux altérant l'ADN, des syndromes myélodysplasiques et des leucémies aiguës myéloïdes ont été observés après traitement combiné incluant la pirarubicine.</i> »
Pixantrone* (sous la forme de dimaléate)	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	RCP : « <i>Le développement d'hémopathies malignes, notamment leucémie myéloïde aiguë (LMA) secondaire ou syndrome myélodysplasique (SMD), est un risque connu associé au traitement par les anthracyclines et d'autres inhibiteurs de la topoisomérase II.</i> »
Téniposide	CIRC 2A (2000)			
Valrubicine	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.

* Substances ayant fait l'objet d'une recherche bibliographique spécifique sur le risque de cancer secondaire associé

** Substances priorisées pour l'analyse de la revue de la littérature

Tableau 7: Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la famille poison du fuseau

Substance	Classement CIRC/CLP	Autres classements	Données de cancérogénicité chez l'animal (RCP, FDA, CIRC)	Cancer secondaire chez l'humain (RCP, FDA, CIRC, INCA)
Cabazitaxel	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
Docétaxel*	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	RCP : Après un suivi médian de 77 mois sur 532 patientes, une a présenté une leucémie aigue (0,2 %) ayant reçu l'association docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide dans l'étude GEICAM 9805. FDA : Dans l'étude TAX316, 3/744 patients ayant reçu l'association docétaxel, doxorubicine et cyclophosphamide ont présenté une leucémie aigue myéloïde.
Eribuline (sous la forme de mésylate)	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
Navelbine (vinorelbine) (sous la forme de tartrate)	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, la substance n'est pas cancérogène dans des études réalisées par voie intraveineuse.	Non rapporté.
Paclitaxel*	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP, « <i>cependant, le paclitaxel est un agent cancérogène et génotoxique en raison de son mécanisme d'action pharmacodynamique</i> ».	Il est actuellement trop tôt pour estimer le risque de leucémie aigue myéloïde avec les nouveaux traitements, tels que le paclitaxel et les autres taxanes. Les premières observations suggèrent néanmoins un probable effet leucémogène (INCA, 2013).
Vinblastine* (sous la forme de sulfate)	CIRC 3 (1987)	Non évalué	Selon le RCP, « <i>vinblastine est peut-être cancérogène</i> » Aucune indication de cancérogénicité n'a été notée après une administration	RCP : « <i>Bien que quelques patients aient développé une leucémie à la suite d'un traitement par radiothérapie et vinblastine en association avec des agents alkylants, il n'existe pas de</i>

			intrapéritonéale chez la souris et le rat et après une administration intraveineuse chez le rat. Cependant, les doses testées n'étaient pas suffisamment élevées (CIRC, 1987).	<i>données actuellement disponibles montrant que la vinblastine est cancérogène chez l'Homme</i> ». Une étude ayant rapporté l'effet leucémogène d'un traitement combinant chimiothérapie (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine) et radiothérapie (INCA, 2013).
Vincristine* (sous la forme de sulfate)	CIRC 3 (1987)	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité identifiée dans le RCP. Il n'y a pas de preuve de cancérogénicité après une administration intrapéritonéale dans des études chez le rat et la souris, présentant des limites méthodologiques (CIRC, 1987).	RCP : « <i>Des patients ayant reçu une chimiothérapie par vincristine en association à des médicaments anticancéreux connus pour leur potentiel cancérogène ont développé des cancers secondaires. Le rôle de la vincristine dans ce développement n'a pas été établi.</i> » Le risque de leucémie après traitement de lymphome non-Hodgkinien par chimiothérapie de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisolone) et chlorambucile est de même niveau que le risque de leucémie après traitement de lymphome hodgkinien par chimiothérapie de type MOPP (méchloréthamine, vincristine, procarbazine, prednisone (INCA, 2013).
Vindésine* (sous la forme de sulfate)	Non évalué	Non évalué	Le RCP indique que « <i>bien que des études de mutagénicité in vitro se soient révélées négatives, une carcinogénicité potentielle ne peut être exclue en l'absence d'études de carcinogénicité à ce jour.</i> »	RCP : « <i>Un risque fortement accru de leucémie myéloïde aiguë a été constaté dans une étude de cohorte de patients atteints d'un cancer du poumon et traités à l'étoposide, au cisplatine et à la vindésine</i> ». Une étude française a montré une augmentation du risque de cancer du poumon pour les patients traités d'un LNH par un traitement de chimiothérapie ACVBP (adriamycine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone) (INCA, 2013).
Vinflunine (sous la forme de ditartrate)	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.

* Substances ayant fait l'objet d'une recherche bibliographique spécifique sur le risque de cancer secondaire associé

Tableau 8: Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la famille des inhibiteurs des histone-déacétylases

Substances	Classement CIRC/CLP	Autres classements	Données de cancérogénicité chez l'animal (RCP, FDA, CIRC)	Cancer secondaire chez l'humain (RCP, FDA, CIRC, INCA)
Bélinostat	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
Panobinostat (sous la forme de lactate anhydre)	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
Romidepsine	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
Vorinostat	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.

Tableau 9: Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la famille des inhibiteurs du protéasome

Substances	Classement CIRC/CLP	Autres classements	Données de cancérogénicité chez l'animal (RCP, FDA, CIRC)	Cancer secondaire chez l'humain (RCP, FDA, CIRC, INCA)
Bortézomib* (sous la forme d'ester boronique)	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été identifiée dans le RCP.	RCP : « <i>Tumeur maligne, Leucémie à plasmocytes, Carcinome des cellules rénales, Masse, Mycosis fongoïde, Tumeur bénigne: rare</i> ». Sans justification complémentaire.
Carfilzomib	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
Ixazomib (sous la forme de citrate)	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.

* Substances ayant fait l'objet d'une recherche bibliographique spécifique sur le risque de cancer secondaire associé

Tableau 10: Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la famille des inhibiteurs de l'ADN méthyl transférase

Substances	Classement CIRC/CLP	Autres classements	Données de cancérogénicité chez l'animal (RCP, FDA, CIRC)	Cancer secondaire chez l'humain (RCP, FDA, CIRC, INCA)
Azacitidine	CIRC 2A (1990)			

Tableau 11: Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la famille des inhibiteurs de tyrosines kinases

Substances	Classement CIRC/CLP	Autres classements	Données de cancérogénicité chez l'animal (RCP, FDA, CIRC)	Cancer secondaire chez l'humain (RCP, FDA, CIRC, INCA)
Abémaciclib	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
Afatinib (Sous la forme de dimaléate)	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
Alectinib (Sous la forme de chlorydrate)	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
Axitinib	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
Binimétinib	Non évalué	Non évalué	Aucun RCP trouvé. Selon la FDA, aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée.	Non rapporté.
Bosutinib (sous la forme de	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, la substance n'est pas cancérogène dans une étude de	Non rapporté.

monohydrate)			cancérogénicité de 2 ans chez le rat.	
Brigatinib	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
Cabozantinib (sous la forme de (S)-malate)	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, il a été rapporté une augmentation de l'incidence de phéochromocytomes bénins, seuls ou en association avec des phéochromocytomes malins/complexes de la médullo-surrénale dans une étude de cancérogénicité de 2 ans chez le rat. La pertinence clinique des lésions néoplasiques observées chez le rat est incertaine mais susceptible d'être faible. La substance n'est pas cancérogène dans un modèle murin rash2.	Non rapporté.
Ceritinib	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
Crizotinib	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
Dabrafénib ^{*/**} (sous la forme de mésylate)	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	<p>RCP : « De nouvelles tumeurs malignes, cutanées ou non cutanées, peuvent survenir lorsque dabrafenib est utilisé en monothérapie ou en association au trametinib.</p> <p><i>Dans le bras évaluant le dabrafenib en monothérapie dans l'étude MEK115306, des cas de carcinome épidermoïde cutané (incluant ceux classés comme appartenant au sous-type kératoacanthome ou kératoacanthome mixte) ont été rapportés chez 10 % des patients et environ 70 % des événements sont survenus dans les 12 premières semaines de traitement avec un délai médian d'apparition de 8 semaines.</i></p> <p><i>Des cancers associés à la mutation RAS ont été rapportés dans les essais cliniques, y compris avec un autre inhibiteur de BRAF (leucémie myélomonocytaire chronique et carcinome</i></p>

				<i>épidermoïde non cutané de la tête et du cou), ainsi qu'avec le dabrafenib administré en monothérapie (adénocarcinome pancréatique, adénocarcinome du canal cholédoque) ou en association avec un inhibiteur de MEK, le trametinib (cancer colorectal, cancer pancréatique). »</i>
Dasatinib (sous la forme de monohydrate)	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, il a été rapporté une augmentation statistiquement significative de la fréquence groupée des carcinomes épidermoïdes, des papillomes de l'utérus et du col de l'utérus et des adénomes de la prostate dans une étude par voie orale chez le rat. La pertinence de ces données chez l'Homme n'est pas connue.	Non rapporté.
Encorafénib	Non évalué	Non évalué	Aucun RCP trouvé.	Aucun RCP trouvé.
Erlotinib (sous la forme de chlorhydrate)	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, la substance n'est pas cancérogène dans des études de cancérogénicité de 2 ans chez des rats et des souris.	Non rapporté.
Évérolimus	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, la substance n'est pas cancérogène dans des études de cancérogénicité de 2 ans chez des rats et des souris.	Non rapporté.
Géfitinib	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, une légère augmentation statistiquement significative de l'incidence des adénomes hépatocellulaires et des hémangiosarcomes des ganglions lymphatiques mésentériques a été observée chez des rats dans une étude de cancérogénicité de 2 ans. Dans une étude de cancérogénicité de 2 ans chez la souris, des adénomes hépatocellulaires ont également observés.	Non rapporté.
Ibrutinib ^{*/**}	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, la substance n'est pas cancérogène dans une étude de 6 mois chez la souris transgénique (Tg.rasH2).	RCP : « <i>Des cancers cutanés non mélanomateux ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par IMBRUVICA en comparaison</i>

				<p><i>aux patients traités par le comparateur dans les études de phase 3 poolées, comparatives, randomisées ».</i></p> <p>D'après la FDA, des cancers non cutanés sont apparus chez les patients à une fréquence entre 1-4% et des cancers cutanés non mélanomateux avec une fréquence entre 2-13%.</p>
Idélalisib	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, la substance n'est pas cancérigène dans une étude de 26 semaines chez la souris transgénique RasH2. Dans une étude de 2 ans chez le rat, une augmentation de tumeurs des cellules des îlots pancréatiques a été rapportée chez les femelles. Sur la base de ces mêmes données, la FDA considère que la substance n'est pas cancérigène.	Non rapporté.
Imatinib (sous la forme de mésylate)	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, une étude de cancérigénicité de 2 ans chez le rat rapporte des papillomes/carcinomes des glandes prépucciales et clitoridiennes, des adénomes/carcinomes rénaux et des papillomes de la vessie et de l'urètre, des adénocarcinomes de l'intestin grêle, des adénomes des parathyroïdes, des tumeurs médullaires bénignes et malignes des glandes surrénales et les carcinomes/papillomes de l'estomac (hors tissu glandulaire).	Non rapporté.
Lapatinib (sous la forme de ditosylate monohydraté)	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, la substance n'est pas cancérigène dans une étude de cancérigénicité par voie orale chez la souris. Chez le rat, il est rapporté une augmentation de l'incidence des hémangiomes bénins au niveau des ganglions mésentériques.	Non rapporté.
Larotrectinib	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérigénicité n'a été	Non rapporté.

(sous la forme de sulfate)			réalisée selon le RCP.	
Masitinib	Non évalué	Non évalué	Pas de profil de cancérogénicité identifié selon le RCP.	Non rapporté.
Midostaurine	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
Nilotinib* (sous la forme de chlorhydrate monohydraté)	Non évalué	Non évalué	Selon le RCP, la substance n'est pas cancérogène dans une étude de cancérogénicité de 2 ans chez le rat. Dans une étude sur la souris Tg.rasH2, des papillomes/carcinomes cutanés ont été observés.	RCP : « <i>Papillome oral : fréquence indéterminé, Papillome cutané: fréquent (< 5% dans les essais cliniques)</i> ». Sans information complémentaire.
Nintédanib (sous la forme d'elisate)	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, la substance n'est pas cancérogène dans des études de cancérogénicité de 2 ans sur la souris et le rat.	Non rapporté.
Osimertinib (sous la forme de mésylate)	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
palbociclib	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, la substance n'est pas cancérogène dans une étude de 6 mois sur des souris transgéniques. Dans une étude de cancérogénicité de 2 ans chez le rat, une incidence accrue des tumeurs des cellules microgliales dans le système nerveux central a été observée chez les mâles uniquement.	Non rapporté.
Pazopanib (sous la forme de chlorhydrate)	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, une augmentation du nombre d'adénomes hépatiques chez les souris et des adénocarcinomes duodénaux chez les rats a été observée dans des études de cancérogénicité. Sur la base de la pathogenèse spécifique aux rongeurs et du mécanisme de ces événements, ces effets ne sont pas considérés comme représentant une	Non rapporté.

			augmentation du risque cancérogène chez les patients prenant du pazopanib.	
Ponatinib (sous la forme de chlorhydrate)	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, une augmentation statistiquement significative de l'incidence du carcinome épidermoïde de la glande clitoridienne a été rapportée chez le rat.	Non rapporté.
Régorafénib*	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	RCP : « <i>Kérato-acanthome/ Carcinome épidermoïde cutané: rare</i> ». Sans justification complémentaire.
Ribociclib (sous la forme de succinate)	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
Ruxolitinib* (sous la forme de phosphate)	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, la substance n'est pas cancérogène dans une étude chez le modèle de souris transgénique Tg.rasH2.	La FDA rapporte des cas de cancers cutanés non mélanomateux chez des patients traités. La plupart de ces patients avaient été traités précédemment à l'hydroxyurée ou présentaient des lésions pré-néoplasiques. Une relation de causalité avec le ruxolitinib n'a donc pas pu être établie.
Sorafénib*/** (sous la forme de tosylate)	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	La FDA rapporte des cas de cancers des cellules squameuses cutanées à hauteur de 3% versus 0% dans un essai clinique (DECISION (DTC)).
Sunitinib (sous la forme de malate)	Non évalué	Non évalué	Selon le RCP, des carcinomes des glandes de Brunner du duodénum ont été rapportés dans une étude sur un mois par gavage chez des souris transgéniques rasH2. Dans une étude de 6 mois par gavage sur des souris transgéniques rasH2, des carcinomes gastro-duodénaux et des hémangiosarcomes ont été rapportés. Dans une étude de cancérogénicité de 2 ans chez le rat par cycles de 28 jours suivis d'une fenêtre thérapeutique de 7 jours, une augmentation de l'incidence des	Non rapporté.

			phéochromocytomes chez les mâles et des carcinomes des glandes de Brunner dans les deux sexes est apparue.	
Temsirolimus*	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérigénicité n'a été réalisée selon le RCP, il est cependant noté que le sirolimus, principal métabolite du temsirolimus chez l'être humain, est cancérigène chez la souris et le rat, avec les effets suivants : leucémie granulocytaire, lymphome, adénome et carcinome hépatocellulaires et adénome testiculaire.	RCP : « Le développement possible d'un lymphome ou d'autres pathologies malignes, en particulier de la peau, peut-être dû à une immunosuppression ».
Tocéranib (sous la forme de phosphate)	Non évalué	Non évalué	Pas de profil de cancérigénicité identifié selon le RCP.	Non rapporté.
Tramétinib * (sous la forme de diméthylsulfoxyde)	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérigénicité n'a été réalisée selon le RCP.	RCP : « De nouvelles tumeurs malignes, cutanées et non cutanées, peuvent survenir lorsque tramétinib est utilisé en association au dabrafénib ». Pour compléter, la FDA rapporte des incidences d'environ 3% de carcinomes cutanés et d'environ 1% de cancers non-cutanés chez les patients traités par cette combinaison dans des essais cliniques.
Vandétanib	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, la substance n'est pas cancérigène dans une étude de cancérigénicité de 6 mois chez des souris transgéniques rasH2. Aucun effet cancérigène n'a également été rapporté dans une étude de 2 ans chez le rat (une faible survie dans le groupe femelle ayant reçu la dose élevée et une exposition limitée des animaux a été cependant notée).	Non rapporté.
Vémurafénib*/**	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérigénicité n'a été réalisée selon le RCP.	RCP : Des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) et non cutanés ont été rapportés chez des patients traités par le vémurafénib. Une relation causale entre le médicament et l'évènement indésirable peut être

				<p>raisonnablement possible.</p> <p>L'incidence des CEC chez les patients traités par le vémurafénib sur l'ensemble des études a été d'environ 20 %, la majorité étant de sous-type kératoacanthome ou présentant des caractéristiques de kératoacanthome mixte (52 %).</p> <p>Compte tenu de son mécanisme d'action, le vémurafénib peut entraîner une progression de cancers associés à des mutations RAS. Une progression de leucémie myélomonocytaire chronique préexistante avec mutations NRAS (post-commercialisation) et une progression d'un adénocarcinome pancréatique préexistant avec mutations KRAS ont été notées.</p> <p>La FDA note la non nécessité de réaliser des études de cancérogénicité en particulier au regard des résultats positifs ci-dessus.</p>
--	--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

* Substances ayant fait l'objet d'une recherche bibliographique spécifique sur le risque de cancer secondaire associé

** Substances priorisées pour l'analyse de la revue de la littérature

Tableau 12: Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la famille des inhibiteurs de PARP

Substances	Classement CIRC/CLP	Autres classements	Données de cancérogénicité chez l'animal (RCP, FDA, CIRC)	Cancer secondaire chez l'humain (RCP, FDA, CIRC, INCA)
Niraparib	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
Olaparib	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
Rucaparib	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.

Talazoparib	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
-------------	------------	------------	----------------------------------------------------------------	---------------

Tableau 13 : Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la famille des inhibiteurs de la voie Hedgehog

Substances	Classement CIRC/CLP	Autres classements	Données animales (RCP, FDA, CIRC)	Cancers secondaires (RCP, FDA, CIRC, INCA)
Vismodégib	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, des tumeurs bénignes du follicule pileux ont été rapportées.	RCP : Des cas de carcinome épidermoïde cutané ont été rapportés chez des patients traités par Erivedge (ou vismodégib). Il n'a pas été établi que ce soit lié au traitement par Erivedge. Aucun cas de tumeur bénigne du follicule pileux n'a été rapporté dans les essais cliniques.

Tableau 14 : Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux n'appartenant à aucune des familles précitées

Substances	Classement CIRC/CLP	Autres classements	Données animales (RCP, FDA, CIRC)	Cancers secondaires (RCP, FDA, CIRC, INCA)
Trioxide d'arsenic	CIRC (2012) Carc 1A - H350			
Bexarotène	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
Miltéfosine	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP. Il est cependant noté l'apparition d'adénomes de cellules de Leydig dans une étude chez le rat exposé 52 semaines par voie orale.	Non rapporté.
Omacétaxine	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.

Tableau 15 : Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la classe thérapeutique des anticorps monoclonaux conjugués

Substances	Classement CIRC/CLP	Autres classements	Données animales (RCP, FDA, CIRC)	Cancers secondaires (RCP, FDA, CIRC, INCA)
Brentuximab védotine	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité identifiée dans le RCP.	Non rapporté.
Enfortumab védotine-efv	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon la FDA.	Non rapporté.
Fam-trastuzumab déruxtécán-nxki	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon la FDA.	Non rapporté.
Gemtuzumab ozogamicine	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP. Cependant, dans les études de toxicité, les rats ont développé des lésions prénéoplasiques au niveau du foie.	Non rapporté.
Inotuzumab ozogamicine	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP. Cependant il est noté que dans les études de toxicité, les rats ont développé des hyperplasies et des adénomes hépatiques.	Non rapporté.
Moxétumomab pasudotox-tdfk	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon la FDA.	Non rapporté.
Polatuzumab védotine	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
Sacituzumab govitécan-hziy	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon la FDA.	Non rapporté.
Trastuzumab emtansine	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité identifiée dans le RCP.	Non rapporté.

Annexe 4 : Consultation publique

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 04 novembre 2020 au 03 décembre 2020.

Les personnes ou organismes suivants ont fait parvenir leurs commentaires lors de la phase de consultation publique :

- M. Ian Lindsley du réseau européen de biosécurité
- European Trade Union Institute (ETUI)
- Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS)
- Mme Ndaw de l'INRS
- Société Beckton Dickinson
- Groupe d'Evaluation et de Recherche sur la Protection en Atmosphère Contrôlée (GERPAC)
- Cytoprevent
- Association française des vétérinaires pour animaux de compagnie (AFVAC)
- Société française de pharmacie oncologique (SFPO)
- Conseil national de l'ordre des vétérinaires

Annexe 5 : Suivi des actualisations du rapport

Date	Page	Description de la modification
22/10/2020		Validation pour consultation publique
11/12/2020		Version finale après consultation publique <ul style="list-style-type: none">- Ajout d'une phrase en 2.1 rappelant que l'expertise ne portait pas sur les propriétés mutagènes et/ou toxiques pour la reproduction- Ajout de la définition d'un système clos utilisé dans la préparation des médicaments anticancéreux- Ajout d'un paragraphe introductif sur le cadre réglementaire de l'utilisation des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire- Ajout de plusieurs références bibliographiques dans la partie « Données d'exposition »- Ajout de deux références dans la partie 3.1 « Données chez les travailleurs exposés »- Ajout d'une précision sur la recommandation en lien avec la surveillance biologique



anses

CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
Tél : 01 42 76 40 40
www.anses.fr — @Anses_fr