



**Identification de travaux ou de procédés à inscrire à
l'arrêté du 5 janvier 1993 fixant la liste des substances,
préparations 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 »

Octobre 2020

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

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

1 Présentation des intervenants

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

5 GROUPE DE TRAVAIL

6 Président

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

9 Membres

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

33

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

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

■ « Valeurs sanitaires de référence »

Président

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

Membres

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

M. Stéphane BINET – Pharmacien toxicologue à la direction scientifique 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 – Retraitée 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 – Maître de Conférences des Universités– Praticien Hospitalier (MCU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHU de Dijon - 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

- 1 Mme Anne PLATEL – Maître de conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et
2 Biologiques de Lille - Laboratoire de Toxicologie Génétique, Institut Pasteur de Lille -
3 Compétences : Toxicologie, Génotoxicité, QSAR
- 4 M. Henri SCHROEDER – Enseignant chercheur à la Faculté des Sciences et Technologies de
5 l'Université de Lorraine à Vandoeuvre-les-Nancy - Laboratoire CALBINOTOX, EA 7488 -
6 Pharmacien neurobiologiste - Compétences : Neurotoxicité, polluants environnementaux,
7 comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale
- 8 M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève - Compétences :
9 Docteur en science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie
- 10 M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Docteur en science,
11 physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité
- 12 M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal - Compétences : Toxicologie, IBE,
13 hygiène industrielle, métrologie des polluants
- 14 M. Raymond VINCENT – Retraité (anciennement Chargé de mission à la Direction Déléguée aux
15 Applications (INRS)) - Compétences : chimie, métrologie des polluants, évaluation des risques
16 professionnels

17 PARTICIPATION ANSES

18 Coordination scientifique

19 Mme Lauranne VERINES-JOUIN – Coordinateur d'expertises scientifiques– Anses

20

21 Contribution scientifique

22 M Nabil BENHAJKASSEN – Interne en pharmacie - Anses

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

25 Mme Sandrine CHARLES – Chef de projets scientifiques – Anses

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

27 Secrétariat administratif

28 Mme Patricia RAHYR – Anses

29

30 AUDITION DE PERSONNALITÉS EXTÉRIEURES

31 Assistance publique des hôpitaux de Paris

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

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

35

1 **Ecole nationale vétérinaire de Maisons-Alfort**

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

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

6 **European Biosafety Network**

7 M. Ian LINDSEY – Secrétaire – European Biosafety Network

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

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

10 **Experts en hygiène du travail**

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

13

14

15

DOCUMENT POUR CONSULTATION

1	SOMMAIRE	
2	Présentation des intervenants	3
3	Sigles et abréviations	9
4	Liste des tableaux.....	11
5	Liste des figures	12
6	1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise.....	13
7	1.1 Contexte.....	13
8	1.2 Objet de la saisine.....	13
9	1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre et organisation.....	14
10	1.3.1 Moyens mis en œuvre et organisation.....	14
11	1.3.2 Autres moyens mis en œuvre et organisation	15
12	1.4 Champ d'expertise de l'étude	16
13	1.5 Prévention des risques de conflits d'intérêts.	16
14	2 Les médicaments anticancéreux	17
15	2.1 Définitions	17
16	2.2 Classes thérapeutiques des principes actifs des médicaments anticancéreux	18
17	2.2.1 Chimiothérapie classique	19
18	2.2.2 Thérapie ciblée	25
19	2.2.3 L'hormonothérapie	28
20	2.2.4 L'immunothérapie	28
21	2.2.5 Autres traitements contre le cancer.....	29
22	2.3 Données d'exposition professionnelle	29
23	2.3.1 Usages en médecine humaine	30
24	2.3.1.1 Types de personnels potentiellement exposés ou activités exposantes	30
25	2.3.1.2 Préparation et utilisation des médicaments.....	31
26	2.3.1.3 Evaluation des expositions	31
27	2.3.1.4 Moyens de protection et sensibilisation sur le risque cancérogène.....	33
28	2.3.2 Usages en médecine vétérinaire	34
29	2.3.2.1 Types de personnels potentiellement exposés ou activités exposantes sur la base de l'audition de l'ENVA.....	34
30	2.3.2.2 Préparation des médicaments et moyens de protection sur la base de l'audition de l'ENVA.....	34
32	3 Le caractère cancérogène des principes actifs des médicaments anticancéreux cytotoxiques/ cytostatiques.....	36
34	3.1 Données chez les travailleurs exposés	36
35	3.2 Organismes évaluant les propriétés de cancérogénicité des principes actifs des médicaments anticancéreux	38
37	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)	38
38	3.2.2 Le système général harmonisé des Nations Unies	40
39	3.2.2.1 Le règlement CLP	40
40	3.2.2.2 Le système de classification du Japon	41
41	3.2.3 Le CIRC	41
42		

1	3.2.4 Le NTP	42
2	3.2.5 L'US EPA	42
3	3.2.6 L'ACGIH®	42
4	3.3 Identification des principes actifs des médicaments anticancéreux	
5	cytotoxiques/cytostatiques avec un potentiel cancérogène.....	43
6	3.3.1 Méthodologie	43
7	3.3.2 Liste des principes actifs / protocoles anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques considérés	
8	équivalents à des cancérogènes de catégorie 1A et 1B selon le CLP	44
9	3.4 Pistes de réflexions complémentaires.....	47
10	3.4.1 Identification de classes thérapeutiques potentiellement cancérogènes	47
11	3.4.1.1 Méthodologie.....	47
12	3.4.1.2 Interprétation des résultats	47
13	3.4.2 Cancers secondaires	48
14	3.4.2.1 Méthodologie.....	48
15	3.4.2.2 Résultats des différentes recherches bibliographiques	50
16	3.4.2.2.1 <i>Par cancer primaire et/ou type de chimiothérapie</i>	50
17	3.4.2.2.2 <i>Par principe actif anticancéreux</i>	53
18	3.5 Conclusion.....	58
19	4 Recommandations	61
20	5 Bibliographie.....	64
21	ANNEXES	72
22	Annexe 1 : Lettre de saisine.....	73
23	Annexe 2 : Tableau récapitulatif des équivalences entre la classification CLP et les	
24	autres systèmes de classification.....	76
25	Annexe 3 : Résultat de l'approche par classe thérapeutique	77
26	Annexe 4 : Suivi des actualisations du rapport	104

1 Sigles et abréviations

- 2 ABVD : Adriamycine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine
- 3 ACGIH®: American Conference of Governmental Industrial Hygienists
- 4 ACVBP : Adriamycine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone
- 5 ADC : Antibody-Drug Conjugates
- 6 ADN : Acide désoxyribonucléique
- 7 AP-HP : Assistance publique des hôpitaux de Paris
- 8 ANMV : Agence nationale du médicament vétérinaire
- 9 ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
- 10 ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- 11 AMM : Autorisation de mise sur le marché
- 12 AOP : Adverse Outcome Pathway
- 13 AST : Appui scientifique et technique
- 14 ASV : Auxiliaire spécialisé vétérinaire
- 15 BRCA : BReast Cancer
- 16 CAS : Chemical Abstracts Service
- 17 CES : Comité d'experts spécialisés
- 18 CE : Communauté Européenne
- 19 CI : Confidence interval
- 20 CIM : Classification internationale des maladies
- 21 CIRC : Centre international de recherche sur le cancer
- 22 CLP : Classification, Labelling, Packaging
- 23 CMR : Cancérogène, mutagène, reprotoxique
- 24 CRPV : Centres régionaux de pharmacovigilance
- 25 DASRI : Déchets d'activités de soins à risques infectieux
- 26 DFG: German Research Fundation
- 27 DGT : Direction générale du travail
- 28 ECHA : European Chemicals Agency
- 29 EEE : Espace économique européen
- 30 EMA : European Medicines Agency
- 31 ENVA : Ecole nationale vétérinaire de Maisons-Alfort
- 32 EWG : Expert Working Group
- 33 FDA : Food and Drug Administration

- 1 FISH : Fluorescent in situ hybridation
- 2 GC : Glucocorticoïdes
- 3 GCS : Greffe de cellules sanguines
- 4 GT : Groupe de travail
- 5 HAD : Hospitalisation à domicile
- 6 HAP : Hydrocarbure aromatique polycyclique
- 7 HCL : Hairy Cell Leukemia
- 8 HDAC : Histone désacétylase
- 9 HER : Human Epidermal growth factor Receptor
- 10 IARC : International Agency for Research on Cancer
- 11 ICH : International Council for Harmonisation (of Technical Requirements for Pharmaceuticals for
12 Human Use)
- 13 INCA : Institut national du cancer
- 14 INRS : Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et
15 des maladies professionnelles
- 16 INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
- 17 JSOH: Japanese Society for Occupational Health
- 18 LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique
- 19 LAM : Leucémie aiguë myéloïde
- 20 LMC : Leucémie myéloïde chronique
- 21 LCT : Lymphocytes cutanés T
- 22 LEEM : Les entreprises du médicament
- 23 MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinases
- 24 MLL : Mixed Lineat Leukemia
- 25 MOPP : Méchlorethamine, oncovine, procarbazine et prednisone
- 26 NDA : New Drug Application
- 27 NF : Norme française
- 28 NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health
- 29 NTP : National Toxicology Program
- 30 OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques
- 31 PARP : Poly(ADP-ribose) polymérase
- 32 PDGFR : Platelet Derived Growth Factor Receptor
- 33 PIPAC : Chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosols
- 34 PML : ProMyelocytic Leukemia
- 35 QSAR : Quantitative structure-activity relationship

- 1 RAHC : Reasonably anticipated human carcinogen
 2 RAR : Récepteur de l'acide rétinoïque
 3 RCP : Résumé des caractéristiques du produit
 4 RoC : Report of Carcinogens
 5 RR : Risque relatif
 6 SGH : Système global harmonisé
 7 SIR : Standardised incidence ratio
 8 SMD : Syndromes myélodysplasiques
 9 SUMER : Surveillance médicale des risques professionnels
 10 VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
 11 VICH: Veterinary International Conference on Harmonization
 12 UE : Union européenne
 13 US EPA : United States Environmental Protection Agency
 14 IRIS: Integrated Risk Information System
 15

16 Liste des tableaux

18	Tableau 1 : Organismes et personnes auditionnés par l'Anses	15
19	Tableau 2 : Mots clés de la requête bibliographique	36
20	Tableau 3 : Liste des principes actifs anticancéreux considérés équivalents à des cancérogènes de	
21	catégorie 1A ou 1B selon le CLP	44
22	Tableau 4 : Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la classe thérapeutique des	
23	alkylants	77
24	Tableau 5: Liste des principes actifs des anticancéreux de la classe thérapeutique des antimétabolites	82
25	Tableau 6: Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la classe thérapeutique des anti-	
26	topoisomérases I et II	86
27	Tableau 7: Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la famille poison du fuseau	90
28	Tableau 8: Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la famille des inhibiteurs des	
29	histone-déacétylases	92
30	Tableau 9: Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la famille des inhibiteurs du	
31	protéasome	92
32	Tableau 10: Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la famille des inhibiteurs de l'ADN	
33	méthyl transférase	93
34	Tableau 11: Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la famille des inhibiteurs de	
35	tyrosines kinases	93
36	Tableau 12: Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la famille des inhibiteurs de PARP	
37		100

1	Tableau 13 : Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la famille des inhibiteurs de la	
2	voie Hedgehog	101
3	Tableau 14 : Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux n'appartenant à aucune des familles	
4	précitées	101
5	Tableau 15 : Liste des principes actifs des médicaments anticancéreux de la classe thérapeutique des	
6	anticorps monoclonaux conjugués	102

7

8

9

10

11

12 Liste des figures

13

14	Figure 1 : Mécanisme d'action des alkylants (Pourquier, 2011)	20
15	Figure 2 : Mécanisme d'action des antimétabolites (Avendaño <i>et al</i> , 2008)	21
16	Figure 3 : Mécanismes d'action des ADN topoisomérases de type I et II (Feron, consulté en 2020)	22
17	Figure 4 : Mécanisme d'action des poisons du fuseau (Gisselbrecht, 2016)	23
18	Figure 5 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de protéines kinases (Merlin, 2008)	27

19

20

21

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 cancérogènes, 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 la liste de l'arrêté du 5 janvier 1993 fixant la liste des substances, préparations et procédés cancérogènes.

Actuellement, la liste figurant dans cet arrêté 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.

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 cancérogènes ou mutagènes, la Direction générale du travail (DGT) a saisi l'Anses le 17 novembre 2017 afin d'apporter un avis sur les nouveaux procédés cancérogènes pouvant relever de l'arrêté de 1993. 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 cancérogène (sans qu'il existe de cadre réglementaire clair pour le définir) conjugué à une forte occurrence en milieu professionnel, peuvent relever de l'arrêté de 1993.

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 l'arrêté de 1993 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 cancérogènes. 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, certaines¹ sont à la fois classées dans le groupe 1 du CIRC (CIRC 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 2). 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.

Dans un second temps, il est également 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 de 1993. Ces travaux feront l'objet d'un avis de l'Anses ultérieurement.

Ainsi ces travaux d'expertise consistent à évaluer le caractère cancérogène intrinsèque de procédés ou de travaux afin de pouvoir justifier leur éventuelle inclusion à l'arrêté de 1993.

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 cancérogènes » le 29 mars 2019. L'Anses a confié au GT « Procédés cancérogènes », 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 cancérogènes, objet du présent rapport, ont été suivis et

¹ l'azathioprine, le busulfan, le chlorambucile, le cyclophosphamide, le melphalan et le thiotepa

présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques le 18 septembre et 22 octobre 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 (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 la pharmacie 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 cancérogènes ou mutagènes² au travail. La notion de médicaments dangereux « Hazardous Drugs », tels que définis par le NIOSH³, 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 cancérogénicité.

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 de 1993 fixant la liste des substances, mélanges ou procédés cancérogènes et s'intègrent dans le cadre de la saisine 2017 SA 0237

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 de l'agence (www.anses.fr).

² 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 cancérogènes ou mutagènes au travail (sixième directive particulière au sens de l'article 16, paragraphe 1, de la directive 89/391/CEE du Conseil

³ <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>

2 Les médicaments anticancéreux

2.1 Définitions

La demande d'expertise de la DGT porte sur l'identification du caractère cancérogène 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 de 1993.

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 santé 2018)

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 santé 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. Il 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. (NIH, consulté en 2019)

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 cancérogène, 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, et du fait de leur action sur le bon fonctionnement des cellules, 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. (NIOSH, 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 & Lymphoma Society 2018).

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

La thérapie médicamenteuse peut être utilisée principalement, soit en chimiothérapie classique, soit en thérapie ciblée, en monothérapie ou en combinaison, et éventuellement en association à de la radiothérapie ou de la GCS. 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.

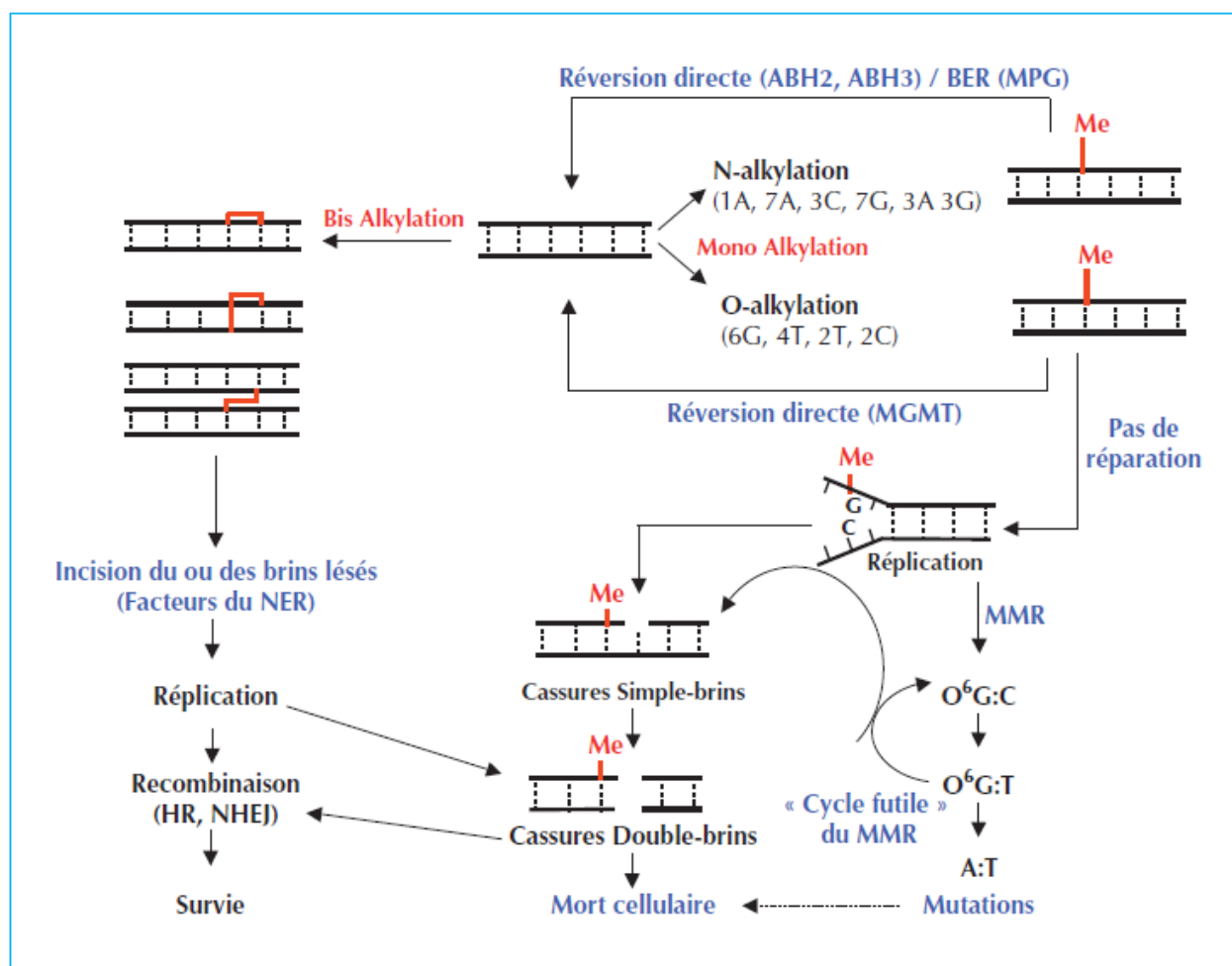


Figure 1 : Mécanisme d'action des alkylants (Pourquier, 2011)

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 hydrochloride), streptozocine, témozolomide, thiotépa, trabectédine, tréosulfan, triaziquone/triséthylèneiminoquinone, 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.

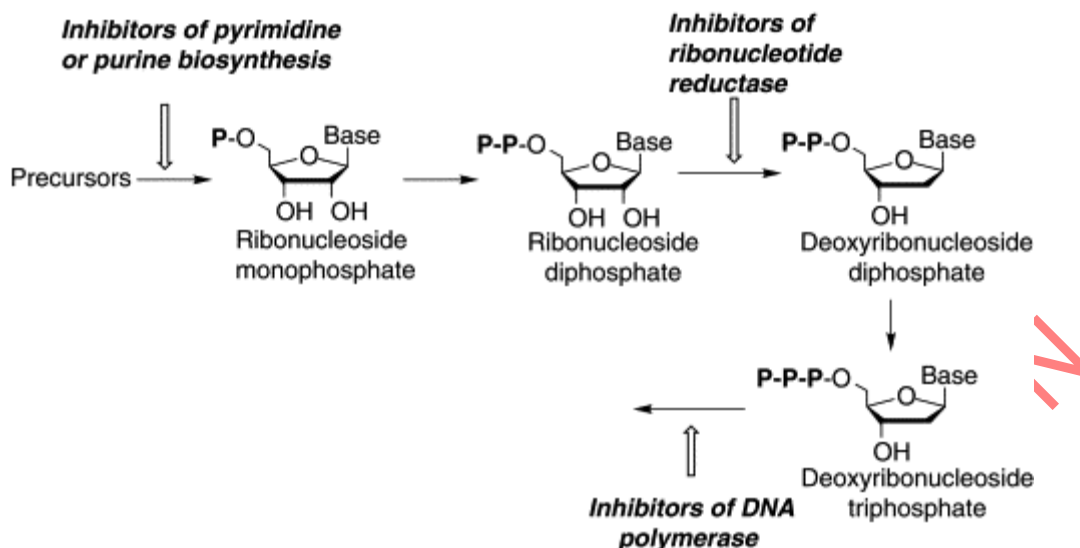


Figure 2 : Mécanisme d'action des antimétabolites (Avendaño et al, 2008)

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, pémétrexed (sous la forme disodique), pentostatine, pralatrexate, raltitrexed, thioguanine, trifluridine / tipiracil (sous la forme de chlorhydrate).

- ❖ Les **inhibiteurs des ADN topoisomérases** (de type I : ADN topo-isomérases et de type II : ADN gyrases) : 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.

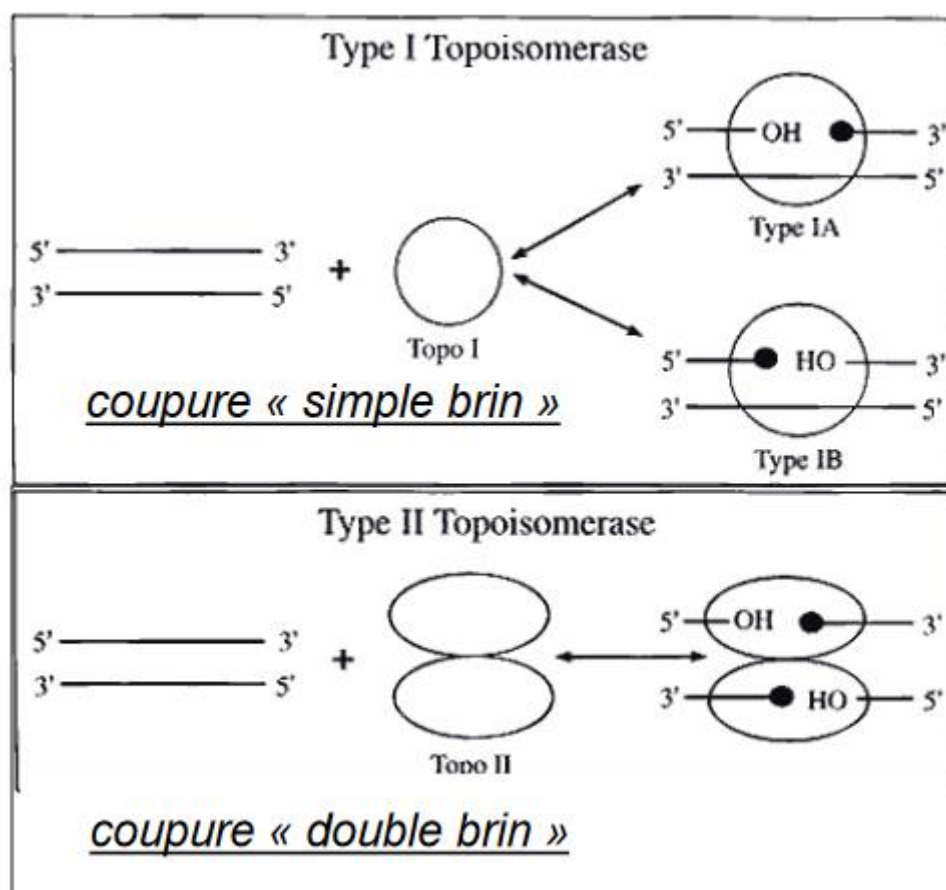


Figure 3 : Mécanismes d'action des ADN topoisomérases de type I et II (Feron, consulté en 2020)

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 al, 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.

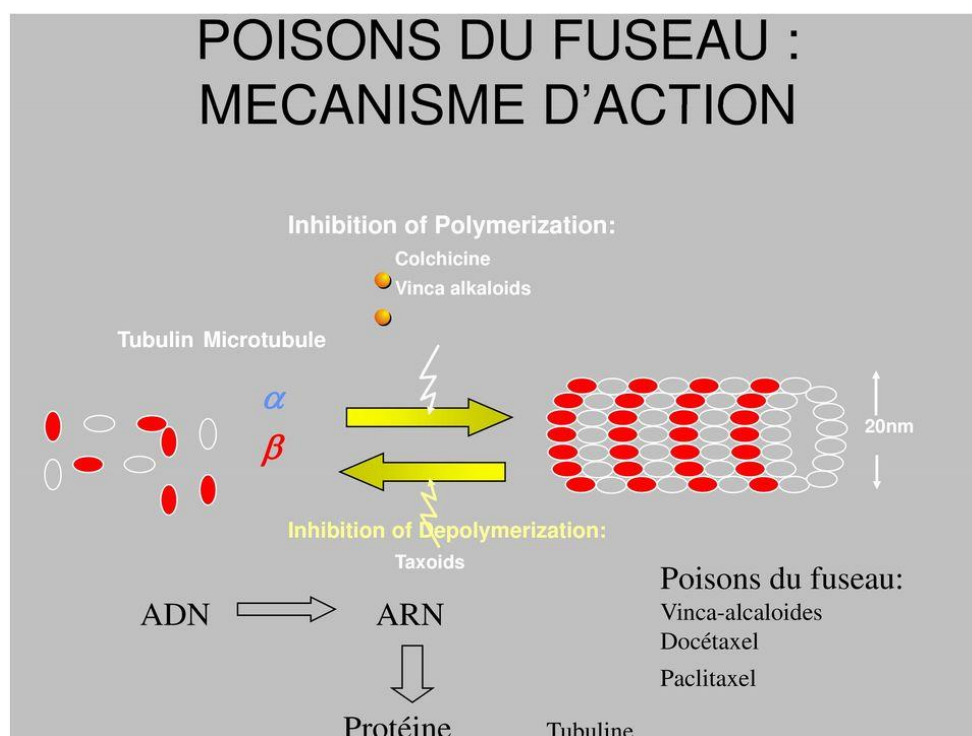


Figure 4 : Mécanisme d'action des poisons du fuseau (Gisselbrecht, 2016)

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 rétinolique)-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 L-asparaginase** qui est une enzyme de nature protéique extraite de cultures d'*Escherichia coli*. Elle détruit par hydrolyse l'asparagine, un acide aminé représentant un constituant de base de la substance protéique cellulaire. Les cellules leucémiques ne pouvant effectuer elles-mêmes la synthèse de cet acide aminé doivent utiliser l'asparagine extracellulaire. Celle-ci étant hydrolysée par la L-asparaginase, cette carence entraîne une destruction des cellules incapables de faire la synthèse endogène de l'asparagine ;
- ❖ **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 cinq principes actifs (trioxyde d'arsenic, bexarotène, L-asparaginase, 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 (Birrer *et al*, 2019 ; Chari *et al*, 1992). 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). Cependant, 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'endotélium 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.

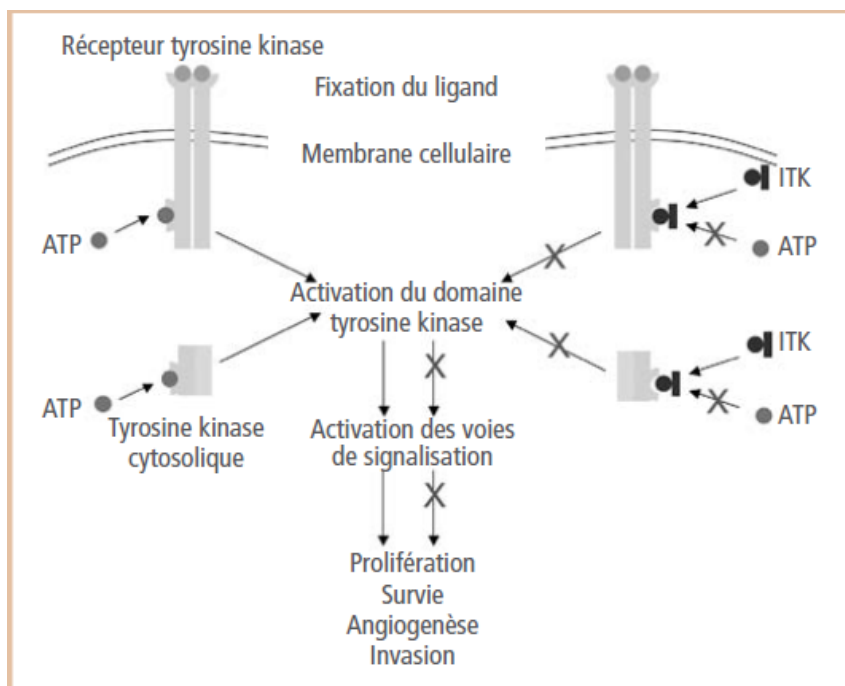


Figure 5 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de protéines kinases (Merlin, 2008)

Les anticancéreux de la famille des inhibiteurs de protéines kinases actuellement identifiés sont les suivants : abémaciclib, afatinib (sous la forme de dimaleate), alectinib (sous la forme de chlorhydrate), axitinib, binimétinib, bosutinib (sous la forme de monohydrate), brigatinib, cabozantinib (sous la forme de (S)-malate), cétinib, crizotinib, dabrafénib (sous la forme de mésylate), dasatinib (sous la forme de monohydrate), encorafénib, erlotinib (sous la forme de chlorhydrate), évérolimus, géfitinib, ibrutinib, idélalisib, 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* (BRest 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, 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

Selon l'enquête SUMER 2017⁴, 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). Les résultats détaillés par métiers ne sont pas encore disponibles. Néanmoins les résultats de l'enquête SUMER 2010 comptabilisaient de nombreuses catégories professionnelles exposées à ces principes actifs : laboratoires de recherche, professionnels de la filière du nettoyage ainsi que professionnels impliqués dans les filières de traitement de déchets : déchets médicaux et vétérinaires, mais aussi déchets tout venant (égoutiers, personnels des stations d'épuration...) du fait de l'exposition aux *excreta* des patients traités. 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.

Concernant le personnel de soins vétérinaires (hors indépendants), il ne semble pas être pris en compte dans l'enquête SUMER. Par ailleurs, même si l'enquête SUMER 2017 intègre la gestion des déchets, aucun détail concernant les familles professionnelles considérées sous cet intitulé « gestion des déchets » n'est actuellement disponible, les résultats détaillés de l'enquête n'étant pas encore publiés. Ainsi, il est difficile de savoir si tous les professionnels de la filière de

⁴https://dares.travail-emploi.gouv.fr/IMG/pdf/dares_expositions_risques_professionnels_produits_chimiques-2.pdf

1 traitement des déchets potentiellement exposés à ces principes actifs sont pris en compte dans
2 l'enquête. (Matinet *et al*, 2020 ; Amira, 2014)

3 Ces médicaments sont utilisés en médecine humaine mais également en médecine vétérinaire. Ils
4 sont largement employés dans les établissements de santé, en milieu hospitalier ou non :
5 hôpitaux, unités oncologiques spécialisées, hospices, maisons de soins, organisations caritatives
6 et foyers, cliniques vétérinaires, pour le traitement des cancers et d'autres maladies. En médecine
7 humaine, ils sont majoritairement utilisés à l'hôpital mais également à domicile (HAD ;
8 hospitalisation à domicile) ou suivi par des infirmiers libéraux). Les principes actifs des
9 médicaments anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques peuvent aussi être utilisés dans d'autres
10 services que l'oncologie, comme la rhumatologie, l'immunologie, la néphrologie, la dermatologie, la
11 gynécologie... (Matinet *et al*, 2020 ; Lepage, 2016 ; ENVA, 2019 ; AP-HP 2020 ; NDaw, 2019 ;
12 Réseau européen de biosécurité, 2019)

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

2.3.1 Usages en médecine humaine

2.3.1.1 Types de personnels potentiellement exposés ou activités exposantes

23 La préparation des médicaments en milieu pharmaceutique expose les professionnels en charge
24 de cette préparation. (Jeebhay *et al* 1993).

25 A l'hôpital, de nombreux types de professionnels peuvent être exposés aux principes actifs des
26 médicaments anticancéreux. En effet, le personnel de la pharmacie ainsi que les infirmiers des
27 services utilisateurs sont exposés mais également les agents de nettoyage, les coursiers chargés
28 de livrer les poches de chimiothérapie dans le service dédié, les médecins, les aides-soignants.
29 L'exposition aux principes actifs peut se faire dès la réception des médicaments jusqu'à la gestion
30 des *excreta* et des déchets, sans oublier toutes les étapes de préparation, d'administration mais
31 également de nettoyage des locaux et des linges souillés. (AP-HP 2020 ; NDaw *et al*, 2018 ;
32 Prescrire, 2020 ; Hall *et al* 2017).

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

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

40 L'utilisation de ces médicaments et les données d'exposition associées dans les autres
41 établissements de santé sont moins documentées et n'ont donc pu être décrites plus en détail ci-
42 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, sauf pour quelques molécules de façon exceptionnelle. Cette préparation centralisée s'effectue de plus en plus en système clos limitant ainsi l'exposition des pharmaciens. Elle permet également de ne plus exposer les infirmiers lors de la préparation de ces médicaments. (ENVA, 2019 ; AP-HP 2020 ; NDaw, 2019 ; Réseau européen de biosécurité, 2019)

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 utilisés par des infirmiers libéraux. Les auditionnés ont indiqué qu'il était difficile de connaître tous les médicaments utilisés par les infirmiers libéraux (AP-HP, 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 de la 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 et al 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...) (NDaw et al, 2018 ; Prescrire, 2020 ; Hall et al 2017 ; Lepage, 2016 ; Labrèche et al, 2020). La contamination peut se faire lors de la pose et du retrait de la poche ; cependant, la plus grande source de contamination est le patient lui-même au travers de la sueur et des excréta. 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 sur 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 (Lepage, 2016 ; NDaw, 2019 ; Labrèche et al, 2020 ; Salch et al 2019 ; Connor et al, 1999). 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 dans les urines de professionnels (infirmiers, pharmaciens, techniciens, personnels de services de soins, personnel de nettoyage) exposés en milieu hospitalier (Lepage, 2016 ; NDaw, 2019 ; Labrèche *et al*, 2020 ; Dugheri *et al*, 2018). 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. Cinq molécules ont été recherchées : le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le méthotrexate, le 5-fluorouracile et la vincristine. 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, 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, irinotecan, 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'irinotecan. 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 des professionnels par voie inhalée ou digestive. 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 suite à des prescriptions. Les préparations sont réalisées par 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 sur le poste de travail au niveau de la zone respiratoire du travailleur. Les résultats montrent une exposition par inhalation d'autant plus que la plupart des employés ne portaient pas de protection respiratoire. Les échantillons d'air recueillis ont permis de démontrer la présence de particules inhalables avec des diamètres aérodynamiques, allant de $<1 \mu\text{m}$ à $>100 \mu\text{m}$. (Fent *et al*, 2014). Cette étude ne peut pas être extrapolée à des travailleurs en pharmacie en France car ce mode de préparation des médicaments par un système automatisé n'est pas utilisé. Une étude plus spécifique de Ametsbichler *et al* de 2018 a consisté à mesurer la présence de platine dans des échantillons d'air de l'environnement de travail de professionnels réalisant des chimiothérapies intrapéritonéales pressurisées par aérosols (PIPAC) (cis-platine, doxorubicine, oxaliplatine). Les échantillons ont été prélevés dans deux hôpitaux lors de 14 procédures PIPAC. Les concentrations de platine retrouvées dans l'air étaient inférieures à 3.1 pg/m^3 (Ametsbichler *et al*, 2018).

2.3.1.4 Moyens de protection et sensibilisation sur le risque cancérogène

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). (ENVA, 2019 ; AP-HP 2020 ; NDaw, 2019 ; Réseau européen de biosécurité, 2019 ; Lepage, 2016)

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 (AP-HP 2020 ; NDaw, 2019).

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. En effet, il est plus difficile de mettre en œuvre ce type de système dans les services où les médicaments sont administrés. Ces systèmes doivent donc être accompagnés d'autres moyens de protection afin de protéger tous les professionnels exposés. (Réseau européen de biosécurité, 2019 ; Lepage, 2016 ; NDaw et al 2018)

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. (AP-HP 2020)

Concernant les professionnels exposés hors milieu hospitalier, aucune information sur les moyens de prévention 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. (AP-HP 2020 ; NDaw, 2019 ; Lepage, 2016).

Enfin, aucun document national ou européen n'existe actuellement pour guider les professionnels sur les bonnes pratiques à adopter vis-à-vis de ces principes actifs cytotoxiques / cytostatiques anticancéreux. Néanmoins, 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

1 effet, en Espagne, les parties prenantes travaillent ensemble afin de produire un document pour
2 faire évoluer les comportements et aider les professionnels à se protéger. En Italie, un travail
3 collégial est mené afin d'identifier et de partager au niveau national les meilleures pratiques mises
4 en place pour réduire l'exposition des professionnels. L'étude menée par l'IRSSST a permis de
5 mettre en évidence des recommandations de bonnes pratiques pour les professionnels manipulant
6 ces médicaments. (Réseau européen de biosécurité, 2019 ; Labrèche *et al*, 2020). Plusieurs
7 études (Lepage, 2016 ; Dugheri *et al*, 2018) ont également eu pour objectif de proposer une
8 surveillance biologique ou d'élaborer un protocole de biosurveillance des professionnels exposés
9 aux médicaments anticancéreux, du fait de l'absence de réglementation et de guide européen sur
10 la préparation et de la manipulation de ces médicaments. Ces différentes actions représentent des
11 leviers pour faire évoluer les pratiques sur la prévention et la protection de ces professionnels.

13 2.3.2 Usages en médecine vétérinaire

15 2.3.2.1 Types de personnels potentiellement exposés ou activités exposantes 16 sur la base de l'audition de l'ENVA

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

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

28 Les animaux sont gardés obligatoirement 24h après la chimiothérapie et la durée d'hospitalisation
29 peut varier entre 24h et 48h. L'animal est gardé dans un chenil à part dédié à la chimiothérapie où
30 se trouvent des bacs pour récupérer les urines et les selles. Les animaux ne peuvent pas sortir et
31 les personnes qui entrent dans le chenil sont des personnes habilitées qui sont répertoriées afin
32 d'assurer une traçabilité. Les déchets sont ensuite récupérés dans les boîtes de Déchets
33 d'Activités de Soins à Risques Infectieux (DASRI) spécifiques.

35 2.3.2.2 Préparation des médicaments et moyens de protection sur la base de 36 l'audition de l'ENVA

37 Les vétérinaires peuvent utiliser en chimiothérapie des spécialités anticancéreuses respectant le
38 principe de la cascade. Celui-ci impose un ordre de priorité qui doit être respecté par le vétérinaire
39 pour la prescription des médicaments (article L. 5143-4 du Code de la santé publique). Celui-ci doit
40 prescrire, en premier lieu, un médicament vétérinaire approprié et disponible bénéficiant d'une

1 AMM nationale ou communautaire pour usage vétérinaire. Lorsqu'un tel médicament n'existe pas,
2 le vétérinaire peut prescrire (cf arrêté du 18 juin 2009⁵) :

- 3 - un médicament vétérinaire autorisé en France pour des animaux d'une autre espèce dans
4 la même indication thérapeutique ou pour des animaux de la même espèce dans une
5 indication thérapeutique différente ;
- 6 - si le médicament mentionné précédemment n'existe pas, un médicament vétérinaire
7 autorisé en France pour des animaux d'une autre espèce dans une indication
8 thérapeutique différente ;
- 9 - si les médicaments mentionnés précédemment n'existent pas, soit un médicament à usage
10 humain autorisé, soit un médicament vétérinaire autorisé dans un autre état membre pour
11 la même espèce ou pour une autre espèce, pour la même indication thérapeutique ou une
12 indication thérapeutique différente ;
- 13 - à défaut des médicaments précités, une préparation magistrale.

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

17 Au niveau des installations de préparation du traitement, il existe, soit des structures avec des
18 hottes, soit des systèmes clos d'injection. Dans les cliniques privées, ces systèmes ne sont pas
19 toujours disponibles et la contamination de l'environnement de travail peut se faire à l'issue de la
20 préparation lorsque la seringue est poussée pouvant faire perler une goutte et exposer le
21 personnel. Néanmoins, les pratiques commencent à évoluer.

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

⁵ Arrêté du 18 juin 2009 relatif aux bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire

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.

Sur la base de cette recherche bibliographique, aucune donnée pertinente n'est disponible 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.* (1990) ont réalisé 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 lymphomes non-Hodgkiniens). 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, doxorubine, 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. Szmyd & Haus (2011) 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 revue de façon adéquate.

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.* 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 [intervalle de confiance à 95% : 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.

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 ; Undeger *et al.*, 1999 ; McDiarmid *et al.*, 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.*, 2017). Ursini *et al.*, (2019) 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 cancérogènes 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 cancérogène d'agents chimiques.

3.2 Organismes évaluant les propriétés de cancérogénicité 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) sont les autorités compétentes pour évaluer la sécurité d'emploi des médicaments humains et vétérinaires. 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 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 États-Unis.

Concernant les données à fournir dans un dossier de demande d'AMM, il existe des lignes directrices scientifiques pour les médicaments à usage 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). De ces lignes directrices découlent les applications permettant d'évaluer le potentiel cancérogène d'un médicament (Branch, 2005). En particulier pour les médicaments humains, la ligne directrice ICH S1A « The Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals » (European Medicines Agency, 1996) définit les conditions dans lesquelles les études de cancérogénicité doivent être menées pour éviter l'utilisation abusive d'animaux dans les essais. 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 cancérogène démontré pour la classe thérapeutique et pertinent pour l'Homme ;
- une relation structure-activité suggérant un potentiel cancérogène ;

- 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 cancérogénicité.

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 cancérogénicité mais aussi pour interpréter les résultats des études quant à la pertinence pour la sécurité humaine. Étant donné que les études de cancérogénicité 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 » (European Medicines Agency, 1998) fournit des orientations sur les approches d'évaluation du potentiel cancérogène des produits pharmaceutiques. Elle englobe tous les agents pharmaceutiques qui doivent être soumis à des tests de cancérogénicité 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 cancérogénicité. 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 » (European Medicines Agency, 2010) vise à aider à la conception d'études non cliniques pour le développement de produits pharmaceutiques anticancéreux. En pratique, cette mise à disposition précoce des produits anticancéreux permet de s'affranchir de certains tests. Ainsi, les études de cancérogénicité 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 » (European Medicines Agency, 2016) 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. 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. In: OECD Guideline for the testing of chemicals (1981)" et OCDE Test guideline n°453 "Combined chronic/carcinogenicity studies. In: OECD Guideline for the testing of chemicals (1981)".

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. 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 des Nations unies (SGH) 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 sont sujettes aux conditions listées par le règlement CLP, celui-ci ne s'applique pas aux médicaments 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.

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

- catégorie 1A réunissant les substances dont le potentiel cancérogène 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 cancérogène 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 cancérogènes 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 japonais 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 (German Research Foundation), 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 (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).

3.2.3 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 définis 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.

1

2 3.2.4 Le NTP

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

10

11 3.2.5 L'US EPA

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

- 17 ■ carcinogenic to humans ;
- 18 ■ likely to be carcinogenic to humans ;
- 19 ■ suggested evidence of carcinogenic potential ;
- 20 ■ inadequate information to assess carcinogenic potential ;
- 21 ■ not likely to be carcinogenic to humans.

22 3.2.6 L'ACGIH®

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

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

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

36

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

3.3.1 Méthodologie

Le code du travail définit des agents cancérogènes comme étant des agents classés en tant que cancérogènes 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 cancérogènes à inscrire à l'arrêté du 5 janvier 1993, les experts ont considéré comme pertinent de retenir uniquement les principes actifs des médicaments anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques possédant une classification en tant que cancérogène 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 2). 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 (Vidal, 2020).

La classification harmonisée selon le règlement CLP a été renseignée pour chaque principe actif anticancéreux. 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 cancérogénicité 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 cancérogènes qui conduiraient à une classification en catégorie 1A ou 1B selon le règlement CLP ou équivalent :

- en première intention, les agents classés en tant que cancérogènes 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 cancérogènes 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 visant à considérer comme équivalents des agents classés dans le groupe 2B par le CIRC à des agents classés dans la catégorie 1B par le règlement CLP 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. Elles n'ont donc pas été considérées pour établir la liste des agents cancérigènes à inclure dans l'arrêté de 1993.

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 de 1993. 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 sur la base de considérations de similarité structurelle. Il s'agit de la prednimustine, l'ester de la prednisolone et du chlorambucile. La prednimustine s'hydrolyse en chlorambucile et ce dernier étant classé par le CIRC dans le groupe 1, les experts ont souhaité ajouter la prednimustine dans la liste. (source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Prednimustine>)

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 pharmaceutique)	23214-92-8 (25316-40-9)	CIRC : groupe 2A	Anti-topoisomérase II
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	Alkylant

		groupe 1	
Procarbazine (sous la forme de procarbazine hydrochloride 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

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

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

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

- 15 - combinaison d'étoposide, de cisplatine et de bléomycine (CIRC, 2000; 2012) ;
- 16 - le MOPP (Méchloréthamine (chlorméthine), Oncovin (vincristine), Procarbazine et
17 Prednisone). Ce protocole a été évalué par le CIRC dans différentes
18 monographies intitulées « *certain combined chemotherapy for lymphoma* » en 1982 (CIRC
19 volume 26, 1981 ; supplément 4, 1982) puis « *MOPP and other combined chemotherapy*
20 *including alkylating agent* » en 1987 (CIRC supplément 7, 1987) et enfin dans la dernière
21 monographie spécifique au MOPP en 2012 (CIRC, volume 100A, 2012).

22 Il est à noter qu'au moins une des substances présentes dans chacun de ces protocoles a été
23 classée de façon individuelle par le CIRC, soit dans le groupe 1 (étoposide), soit dans le groupe
24 2A (cisplatine, chlorméthine, procarbazine). Les effets cancérogènes rapportés chez les patients
25 exposés à ces protocoles pourraient donc être dûs à ces substances, cependant un effet du
26 mélange en tant que tel ne peut pas non plus être exclu.

27

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 autoclassifications 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 ARC, 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 (2012), le rapport de l'INCA sur le risque de second cancer primitif chez l'adulte (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

1 *neuroblastoma*[ti] OR rhabdomyosarcoma*[ti] OR nephroblastoma*[ti] OR Wilms*[ti] OR*
2 *glioblastoma*[ti] OR leukaemia*[ti] OR leukemia*[ti] OR lymphoma*[ti])*

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

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

13 Ainsi, au final, 426 résultats ont été obtenus. De nombreuses études investiguaient des protocoles
14 associant plusieurs anticancéreux, certains résultats de recherche pouvaient donc être
15 redondants. Une priorité a été donnée aux substances pour lesquelles il était mentionné dans les
16 RCP un risque augmenté de cancer secondaire selon les résultats des études cliniques. Par
17 conséquent, seules les publications en lien avec les substances suivantes ont été analysées : le
18 pipobroman (2 publications), la cladribine (3 publications), le méthotrexate (13 publications), la
19 mitoxantrone (5 publications), le dabrafénib (1 publication), l'ibrutinib (3 publications), le sorafénib
20 (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

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

29 La **leucémie** est le principal cancer secondaire pouvant survenir à la suite d'un traitement par
30 chimiothérapie. Les résultats de l'étude de cohorte de Swerdlow *et al.* (2011) peuvent être, par
31 exemple, cités. Cette cohorte collaborative réunissait les données de 5798 patients atteints d'un
32 lymphome Hodgkinien inclus dans des essais cliniques de 70 hôpitaux au Royaume-Uni et traités
33 par chimiothérapie avec une période de suivi variant selon l'hôpital entre 1970 et 2006. Ces
34 patients ont suivi différents protocoles de chimiothérapie et une radiothérapie a été réalisée chez
35 3432 patients. Au cours du suivi, 459 patients ont développé un cancer secondaire. Le nombre de
36 cancers secondaires observé a été comparé au nombre attendu dans la population générale de
37 référence, sur la base des taux d'incidence par âge et sexe, par la méthode du ratio standardisé
38 d'incidence (SIR). Le SIR chez les patients traités par chimiothérapie seule était de 2,0 (IC 95%
39 [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
40 lymphome non-Hodgkinien et de 2,9 ([2,0-3,9]) pour le cancer du poumon (Swerdlow *et al.*, 2011).
41 Parmi les leucémies chimio-induites, la leucémie aiguë myéloïde (LAM) est la plus couramment
42 rencontrée. Néanmoins, des excès de risque de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), de
43 leucémie myéloïde chronique (LMC) et de syndromes myélodysplasiques (SMD) ont également
44 été signalés chez des patients traités par des chimiothérapies. Ces cancers secondaires
45 apparaissent particulièrement lors des traitements de la maladie de Hodgkin (jusqu'à 25% des
46 malignités) mais ils ont aussi été rapportés après chimiothérapie pour un cancer du sein ou d'une
47 tumeur solide (Leone *et al.* 2001; Curtis *et al.*, 1992 ; INCA, 2013 ; Holland-Frei, 2000; Haddy *et*
48 *al.*, 2006)

1 Les preuves s'accumulent concernant les mécanismes de la leucémogénèse induits par les agents
2 alkylants et des inhibiteurs de la topoisomérase II (CIRC, 2012 ; Harousseau, 1999 ; Seedhouse *et*
3 *al.*, 2007 ; Neugut *et al.* 1997 ; Boffetta, 1994 ; Al Juhashi *et al.*, 2019 ; Van Leeuwen *et al.* 2016 ;
4 Braam *et al.*, 2012 ; Savage *et al.*, 2015 ; Haddy *et al.*, 2006).

5 Les données humaines disponibles rapportent de façon cohérente une augmentation du risque de
6 leucémies aiguës non lymphoïdes après un traitement intensif avec des chimiothérapies
7 combinées incluant des agents alkylants. Ainsi, Pirani *et al.* (2011) rapportent les résultats d'une
8 méta-analyse portant sur 21 études incluant 208 643 patients traités pour un lymphome
9 Hodgkinien (6 essais cliniques, 11 cohortes hospitalières, 4 cohortes en population générale). Le
10 méta-RR (risque relatif) pour l'ensemble des cancers secondaires observés était de 1,88 (1,58-
11 2,22) mais était associé à une très forte hétérogénéité entre les études. Les résultats par type de
12 traitement indiquaient un méta-RR augmenté pour la chimiothérapie tous types (méta-RR : 1,49
13 (1,11-2,10)) et pour la chimiothérapie par agents alkylants (méta-RR : 1,43 (1,07-1,90)). Cette
14 étude montre donc un risque accru de cancers secondaires chez ces patients, en particulier s'ils
15 sont traités par des agents alkylants, seuls ou combinés avec la radiothérapie (Pirani *et al.*, 2011).
16 Des limites en lien avec la grande hétérogénéité des études sélectionnées et les multiples biais
17 dont elles peuvent faire l'objet ont néanmoins été notées. Parmi les différents traitements incluant
18 des alkylants, le protocole MOPP a été particulièrement étudié et a été associé à l'apparition de
19 leucémie aiguë myéloblastique et de syndrômes myélodysplasiques. Le risque est d'autant plus
20 important que le nombre de cycles de MOPP est grand (Tabone, Leverger, 2009 ; CIRC, 1987 ;
21 CIRC 2012). Les leucémies aiguës myéloïdes se développant chez des patients traités avec des
22 agents alkylants présentent des caractéristiques permettant de les différencier des leucémies
23 secondaires à d'autres chimiothérapies (telles que celles utilisant des inhibiteurs de la
24 topoisomérase II) ou des leucémies apparaissant spontanément. En effet, elles présentent
25 fréquemment une perte du chromosome 5 ou 7 ou la perte du bras long d'un de ces
26 chromosomes, ainsi que d'autres mutations sur les gènes TP53 et RAS par exemple (CIRC,
27 2012). En terme mécanistique, un mécanisme de l'effet indésirable ou AOP (Adverse Outcome
28 Pathway) est actuellement en cours de développement à l'OCDE (AOP 139) avec comme
29 évènement initial, l'alkylation de l'ADN, suivie d'une réparation inadéquate de l'ADN favorisant
30 l'apparition de mutations et conduisant à une augmentation du risque de cancer (Society for
31 Advancement of AOP- AOP 139).

32 Concernant l'effet leucémogène des anti-topoisomérases, le protocole incluant une combinaison
33 d'étoposide, de cisplatine et de bléomycine, utilisé dans le cadre de traitement de tumeurs
34 testiculaires a été particulièrement étudié. La plupart des études épidémiologiques rapporte des
35 augmentations de l'incidence des leucémies ($\times 10$ -100) (en particulier des leucémies myéloïdes
36 aiguës et des syndrômes myélodysplasiques) chez des patients traités, par rapport aux taux
37 rapportés dans la population générale (CIRC, 2000; 2012). La leucémie, consécutive à un
38 traitement par anti-topoisomérase II, a une période de latence courte (généralement 1 à 3 ans) et
39 est principalement associée à des translocations au niveau du gène *MLL* (*mixed lineat leukemia*).
40 En particulier, environ 85% des patients atteints d'une leucémie chimio-induite présentant une
41 translocation 11q23 au niveau du gène *MLL* ont été traités avec des inhibiteurs de la
42 topoisomérase II. Cette particularité permet, entre autres, de distinguer les leucémies induites par
43 des inhibiteurs de la topoisomérase II par rapport à celles induites par des agents alkylants ou
44 celles apparaissant spontanément (Therapy-Related Secondary Cancers Susan R. Rheingold,
45 2003 ; CIRC, 2000; 2012). Enfin, il est à noter qu'un AOP concernant l'association entre une
46 exposition *in utero* à des inhibiteurs des topoisomérases II et l'apparition de leucémies chez les
47 nourrissons, via l'induction de cassures double brin de l'ADN et des réarrangements
48 chromosomiques au niveau du gène *MLL* est en cours d'analyse par l'OCDE (Society for
49 Advancement of AOP- AOP 202).

50 Chez les patients atteints de cancers hématopoïétiques, un lien entre la chimiothérapie et
51 l'apparition de certaines formes de **cancers du poumon** semble plausible. En particulier, un
52 risque accru de cancer du poumon a été rapporté chez des patients traités par des combinaisons
53 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,1994 ; INCA, 2013, CIRC 2012; Van Leewen *et al.*, 2016; Swerdlow *et al.*, 2011).

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 ont également été rapportés lors de certaines chimiothérapies à base d'alkylants. Ces données semblent cependant moins concordantes et/ou robustes. (CIRC, 1987 ; CIRC 2012 ; Veiga *et al.*, 2013; Van Leewen *et al.*, 2016 ; Swerdlow *et al.*, 2011).

L'estimation du caractère cancérogène 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 cancérogène 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.

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, *et al.* 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 (INCA, 2013 ; CIRC 2012). 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 & 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 déoxycytidine 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 (RCP Cladribine ; FDA Label Cladribine, 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 and Zhang 2012).

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. (RCP Méthotrexate)

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. 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.

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-topoisomérases 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 (INCA, 2013 ; RCP Mitoxantrone).

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

1 myéloïde dont 5 cas de leucémie aiguë à promyélocytes dans une cohorte de 230 femmes traitées
2 par mitoxantrone pour une sclérose en plaques et suivie pendant 1 à 7,9 ans (médiane : 3,4 ans)
3 après la fin du traitement. Cela correspond à une incidence de 550 pour 100 000
4 personnes/années. Les auteurs ne présentent pas de traitement statistique de leurs données mais
5 on peut observer que l'incidence annuelle de la LAM en population générale est de 3 à 4 pour
6 100 000 en Europe. Une étude rétrospective (Kröger *et al.*, 2003) portant sur 305 patientes ayant
7 reçu une chimiothérapie à haute dose à base de mitoxantrone rapporte 3 cas de leucémies aiguës
8 myéloïdes après un suivi médian de 57 mois ; une augmentation des LAM a également été
9 rapportée par Saso *et al.* (2000) après traitement par mitoxantrone ; cependant dans ces deux
10 publications, les co-expositions n'ont pas été prises en compte (en particulier la radiothérapie) et le
11 suivi était insuffisant (Saso *et al.*, 2000).

12 3.4.2.2.4 Pipobroman

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

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

21 Seules deux publications portant sur des patients ayant été traités au pipobroman ont été
22 identifiées. Barbu *et al.* (2019) se sont intéressés à des individus traités entre autres avec du
23 pipobroman pour des néoplasies myéloprolifératives (NMP) sans translocation de Philadelphie.
24 Selon ces auteurs, même si un risque de cancer de la peau est documenté chez les individus
25 traités au pipobroman, cette substance n'est pas associée à un excès de risque de cancer,
26 incluant des cancers hématologiques, comparativement aux patients non traités. Dans une étude
27 de cohorte de 199 patients traités au pipobroman pour des polycythémies vraies et suivis pendant
28 20 ans (1971-1991), Petti *et al.* (1998) ne montrent aucune augmentation de cancer secondaire.

30 3.4.2.2.5 Dabrafénib

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

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

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

47 Deux autres publications (Li *et al.*, 2018, Hauschild *et al.*, 2020) portant sur des malades ayant été
48 traités par dabrafénib en monothérapie ou en combinaison avec du tramétinib ont été identifiées. Li

1 *et al.* (2018) ne rapportent pas d'incidence de cancers secondaires dans une étude rétrospective
2 des données cliniques de phase 2. Le profil de sécurité du dabrafénib dans les études cliniques de
3 phase 2 et 3, respectivement BREAK-2 and BREAK-3, a été publié par Hauschild *et al.* 2020.
4 Cette analyse a porté sur des patients atteints d'un mélanome métastatique traité par du
5 dabrafénib, 150 mg deux fois par jour, par voie orale (92 patients dans BREAK-2 et 187 patients
6 dans BREAK-3). Le groupe de comparaison consistait en 59 patients traités avec de la
7 dacarbazine. Une fréquence plus élevée de carcinomes basocellulaires (6-8%), de carcinomes
8 épidermoïdes (4-7%), de kératoacanthomes (3-4%) et de mélanomes malins (1-2%) a été notée
9 dans les groupes traités par dabrafénib par rapport au groupe de comparaison (2%, 0%, < 1%,
10 0%, respectivement) (Hauschild *et al.*, 2020).

11 3.4.2.2.6 Ibrutinib

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

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

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

34 Enfin, une publication additionnelle a été identifiée hors du cadre de la requête bibliographique.
35 Bond *et al.* ont investigué l'incidence de cancers secondaires chez des patients traités pour une
36 leucémie lymphoïde chronique par deux inhibiteurs de BTK, l'ibrutinib et l'acalabrutinib (Bond *et*
37 *al.*, 2020). Six cent quatre-vingt-onze patients (545 patients traités par ibrutinib et 146 traités par
38 acalabrutinib), diagnostiqués dans l'Etat de l'Ohio entre 2009 et 2017 ont été inclus, avec une
39 durée moyenne de suivi de 44 mois. L'incidence de cancers secondaires a été comparée avec
40 celle de la population générale grâce à la méthode du SIR. Des excès de risque statistiquement
41 significatifs de cancers secondaires tous sites confondus, de mélanomes, de carcinomes à cellule
42 de Merkel, de cancers des voies urinaires, de cancers des glandes salivaires, de cancers broncho-
43 pulmonaires, de syndrômes myélodysplasiques et de leucémies aiguës myéloïdes ont été
44 rapportés. Un facteur de confusion important est le fait que la majorité des malades avaient reçu
45 antérieurement d'autres anticancéreux (dont des alkylants). Cependant, aucune association n'a
46 été observée entre ces traitements de première ligne et l'incidence de cancers secondaires. De
47 plus, il est à noter que les cancers cutanés ne sont pas des cancers attendus après les
48 anticancéreux précédemment reçus. Une autre faiblesse méthodologique de cette étude pour
49 conclure sur la cancérogénicité de l'ibrutinib est le fait que les données ont été combinées avec
50 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 Label Sorafénib, 2018).

Quatre publications (Mahalingam *et al.*, 2019 ; Kuzuya *et al.*, 2018 ; Chau *et al.*, 2017 & 2018) 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 (Brose *et al.*, 2014) 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.

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 (RCP Vémurafénib ; FDA label Vémurafénib, 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.

1 En considérant les données pour les 4 inhibiteurs des tyrosines kinases (dabrafénib, ibrutinib,
2 sorafénib et vémurafénib) dans leur ensemble, celles-ci suggèrent un risque accru de cancers
3 cutanés pour ces substances. Cependant, les preuves restent actuellement limitées pour pouvoir
4 conclure sur le risque cancérogène au regard des critères définis dans cette expertise, à savoir
5 lors d'une exposition professionnelle. A ce jour et au regard des données actuellement disponibles,
6 les experts ne proposent donc pas d'ajouter l'exposition à ces substances à la liste des
7 substances, préparations et procédés cancérogènes de l'arrêté de 1993. Ils notent néanmoins que
8 ces substances sont généralement utilisées dans le cadre de cancers réfractaires à d'autres
9 traitements. La survie de ces patients étant par ailleurs assez faible, la durée des études ne
10 permet pas de détecter des agents initiateurs de tumeurs mais uniquement des agents
11 promoteurs.

12 3.5 Conclusion

13 La demande de la DGT portait sur la justification de l'inclusion des travaux exposant aux
14 cytostatiques dans l'arrêté de 1993 fixant la liste des substances, préparations et procédés
15 cancérogènes qui permet de transposer en droit français l'annexe I de la directive 2004/37/UE.
16 Pour pouvoir être inclus dans l'arrêté de 1993, une substance, un mélange ou un procédé doit
17 répondre aux critères de classification des agents cancérogènes 1A et 1B définis dans le
18 règlement CLP ou à des critères pouvant être jugés équivalents à ces derniers. Il est à souligner
19 que l'objectif de cette expertise n'était pas d'évaluer en détail les données de cancérogénicité au
20 regard des critères de classification selon le règlement CLP mais de s'appuyer sur des évaluations
21 sur la cancérogénicité, déjà existantes.

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

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

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

42 La revue de la littérature n'a pas permis d'identifier des études épidémiologiques de qualité
43 suffisante pour conclure de façon globale sur le caractère cancérogène des principes actifs
44 anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques chez les travailleurs. Le groupe de travail a donc décidé
45 d'établir une liste de substances actives cytotoxiques / cytostatiques, utilisés en médecine
46 humaine et vétérinaire pouvant répondre aux critères devant être remplis en vue d'une inclusion
47 dans l'arrêté de 1993. Ainsi, le groupe de travail a retenu en première intention les agents classés
48 en tant que cancérogènes de catégories 1A et 1B selon le règlement CLP et les agents classés
49 par le CIRC dans les groupes 1 et 2A, dont les critères de classification sont jugés équivalents à
50 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. 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. Au total, 18 substances sont proposées à ce jour pour une inclusion dans l'arrêté de 1993 sur la base de leurs classifications CLP ou CIRC. Parmi elles, 12 appartiennent à la famille des alkylants (busulfan, carmustine, chlorambucile, chlorméthine [sous forme de chlorhydrate], cisplatine, cyclophosphamide, lomustine, melphalan, prednimustine, procarbazine [sous forme de procarbazine hydrochloride], 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 un anti-métabolite (azathioprine) et la dernière, le trioxyde d'arsenic, n'appartient à aucune classe thérapeutique spécifique. Aucune substance n'a été identifiée au moment de l'expertise comme cancérogène dans les catégories supérieures de l'US EPA, du NTP, de l'ACGIH® et du SGH au Japon, à savoir « 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 sans avoir été au préalable identifiée comme cancérogène 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 cancérogène 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 cancérogénicité pour ces nouvelles substances.

En plus de cette liste de substances considérées comme des cancérogènes, 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 cancérogénicité faite par les agences du médicament résumés dans les RCP empêchait toute analyse critique. Ainsi, une identification de familles thérapeutiques potentiellement cancérogènes 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 cancérogénicité 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 cancérogène de ces médicaments auxquels certaines catégories professionnelles peuvent être exposées pour identifier des familles thérapeutiques, des protocoles ou des principes actifs potentiellement cancérogènes. 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 cancérogène 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 cancérogène 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

1 concernent pas les patients traités plus récemment. A l'inverse, le recul nécessaire à l'évaluation
2 de la cancérogénicité n'est pas suffisant pour les médicaments nouvellement mis sur le marché.
3 Des préoccupations soulevées lors de l'analyse des RCP et des évaluations de la FDA ont conduit
4 les experts à réaliser une analyse de la littérature spécifique pour huit anticancéreux. Le peu
5 d'études identifiées n'apportent pas, à ce jour, de preuve adéquate d'une augmentation de cancers
6 secondaires lors des traitements à la cladribine, au méthotrexate, à la mitoxantrone ou au
7 pipobroman. Analysées dans leur ensemble, les données relatives au dabrafénib, à l'ibrutinib, au
8 sorafénib et au vémurafénib suggèrent un risque accru de cancers cutanés avec ces inhibiteurs de
9 tyrosines kinases. Cependant, les preuves restent actuellement limitées pour pouvoir conclure sur
10 les propriétés cancérogènes intrinsèques de ces substances au regard des critères définis dans
11 cette expertise. Ces substances ne sont donc pas actuellement proposées pour une inclusion dans
12 l'arrêté de 1993.

13 Par ailleurs, la réalisation de ces travaux d'expertise, au travers des différentes auditions menées,
14 (personnels de l'AP-HP, de l'école vétérinaire de Maisons-Alfort, du réseau européen de
15 biosécurité, de l'INRS) a permis de mettre en évidence l'existence de procédures / protocoles
16 encadrant la manipulation de ces médicaments anticancéreux cytotoxiques/ cytostatiques dans le
17 cadre de la prévention des risques professionnels (procédures réalisées à l'AP-HP : sur la
18 manipulation des cytotoxiques à l'HAD et à l'hôpital, procédure en cas de déversement accidentel ;
19 étude de l'IRSST recommandant des bonnes pratiques quant à la manipulation de ces
20 médicaments ; plusieurs actions en cours menées dans d'autres pays européens) qui mériteraient
21 d'être mutualisés en vue de l'élaboration d'un guide de bonnes pratiques national et/ou européen.
22 La nécessité de sensibiliser et de former le personnel en contact avec ces principes actifs a
23 également été indiquée lors des auditions. Ceci est d'autant plus important qu'un renouvellement
24 fréquent du personnel est observé notamment dans les services hospitaliers exposés à ces
25 médicaments.

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

34

4 Recommandations

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

- la mise à jour de l'arrêté du 5 janvier 1993 (voire de l'annexe I de la directive 2004/37/UE) modifié fixant la liste des substances, préparations et procédés cancérogènes ;
- la protection et la sensibilisation des professionnels potentiellement exposés aux substances actives cytotoxiques / cytostatiques cancérogènes ;
- l'amélioration des connaissances sur le risque cancérogène lié à une exposition à des médicaments anticancéreux cytotoxiques / cytostatiques.

Afin de mettre à jour l'arrêté du 5 janvier 1993 modifié fixant la liste des substances, préparations et procédés cancérogènes, 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 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 excréta.

➤ 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;
- 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.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

Date de validation du rapport d'expertise collective par le groupe de travail et par le comité d'experts spécialisé : 8 et 22 Octobre 2020

5 Bibliographie

2011. "RCP Sorafénib." Dernière mise à jour 21 juillet 2011 Consulté le Septembre 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_fr.pdf.
2013. "RCP Pipobroman." Dernière mise à jour 04 novembre 2013 Consulté le Septembre 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jylamvo-epar-product-information_fr.pdf.
2016. "RCP Vémurafénib." Dernière mise à jour 22 septembre 2016 Consulté le Septembre 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zelboraf-epar-product-information_fr.pdf.
2017. "FDA Label Vémurafénib." Dernière mise à jour Avril 2017 Consulté le Septembre 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202429s012lbl.pdf.
2017. "RCP Cladribine." Dernière mise à jour 22 août 2017 Consulté le Septembre 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_fr.pdf.
2017. "RCP Methotrexate." Dernière mise à jour 29 mars 2017 Consulté le Septembre 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jylamvo-epar-product-information_fr.pdf.
2018. "FDA Label Ibrutinib." Dernière mise à jour Février 2018 Consulté le Septembre 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210563s000lbl.pdf.
2018. "FDA Label Sorafénib." Dernière mise à jour Décembre 2018 Consulté le Septembre 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021923s020lbl.pdf.
2018. "RCP Dabrafenib." Dernière mise à jour 08 mai 2018 Consulté le Septembre 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_fr.pdf.
2019. "FDA Label Cladribine." Dernière mise à jour Mars 2019 Consulté le Septembre 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/022561s000lbl.pdf.
2019. "RCP Ibrutinib." Dernière mise à jour 25 juin 2019 Consulté le Septembre 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_fr.pdf.
- 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.
- Agency, European Medicines. 1996. ICH Topic S 1 A - The Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals.
- Agency, European Medicines. 1998. ICH Topic S1B - Carcinogenicity: Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals.
- Agency, European Medicines. 2010. ICH guideline S9 on nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals.
- Agency, European Medicines. 2016. ICH guideline S1 - Regulatory notice on changes to core guideline on rodent carcinogenicity testing of pharmaceuticals.
- 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. Böhlndt, 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. 35.
- AOPs, Society for Advancement of. 2020. AOP 139 - Alkylation of DNA leading to cancer 1 :Society for Advancement of AOPs.
- AOPs, Society for Advancement of. 2020. AOP 202 : Inhibitor binding to topoisomerase II leading to infant leukaemia :Society for Advancement of AOPs.
- AOPs, Society for Advancement of. 2020. AOP-Wiki.
- AP-HP. 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 (AP-HP).
- ARC, Fondation. 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-gueri-pendant-enfance>.
- AT, Rheingold SR; Neugut AI; Meadows. 2003. *Therapy-Related Secondary Cancers*. 6ème ed. Vol. Holland-Frei Cancer Medicine.
- Avendano, C; Menendez, J.C. 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.
- biosécurité, Réseau européen de. 2019. Compte rendu de l'audition du Réseau européen de biosécurité. édité par Réseau européen de biosécurité.
- 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.

- 1 Chari, R. V., B. A. Martell, J. L. Gross, S. B. Cook, S. A. Shah, W. A. Blättler, S. J. McKenzie, et V.
2 S. Goldmacher. 1992. "Immunoconjugates containing novel maytansinoids: promising
3 anticancer drugs." *Cancer Res* 52 (1):127-31.
- 4 Chau, I., M. Peck-Radosavljevic, C. Borg, P. Malfertheiner, J. F. Seitz, J. O. Park, B. Y. Ryoo, C. J.
5 Yen, M. Kudo, R. Poon, D. Pastorelli, J. F. Blanc, H. C. Chung, A. D. Baron, T. Okusaka, L.
6 Bowman, Z. L. Cui, A. C. Girvan, P. B. Abada, L. Yang, et A. X. Zhu. 2017. "Ramucirumab
7 as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-
8 line therapy with sorafenib: Patient-focused outcome results from the randomised phase III
9 REACH study." *Eur J Cancer* 81:17-25. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.001.
- 10 Chau, I., M. Peck-Radosavljevic, C. Borg, P. Malfertheiner, J. F. Seitz, J. O. Park, B. Y. Ryoo, C. J.
11 Yen, M. Kudo, R. Poon, D. Pastorelli, J. F. Blanc, H. C. Chung, A. D. Baron, T. Okusaka, L.
12 Bowman, Z. L. Cui, A. C. Girvan, P. B. Abada, L. Yang, et A. X. Zhu. 2018. "Corrigendum
13 to 'Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular
14 carcinoma following first-line therapy with sorafenib: Patient-focused outcome results from
15 the randomised phase III REACH study' [Eur J Canc 81 (2017) 17-25]." *Eur J Cancer*
16 100:135-136. doi: 10.1016/j.ejca.2018.06.002.
- 17 Chen, A. Y., et L. F. Liu. 1994. "DNA topoisomerases: essential enzymes and lethal targets."
18 *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 34:191-218. doi: 10.1146/annurev.pa.34.040194.001203.
- 19 Chung, A., et M. Liedtke. 2019. "Therapy-related myeloid neoplasms after treatment for plasma-
20 cell disorders." *Best Pract Res Clin Haematol* 32 (1):54-64. doi:
21 10.1016/j.beha.2019.02.003.
- 22 CIRC. 1981. "IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans
23 - Some antineoplastic and immunosuppressive agents - Volume 26." Lyon: Centre
24 international de recherche sur le cancer. 396.
- 25 CIRC. 1982. "IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans -
26 Chemicals, Industrial Processes and Industries associated with Cancer in Humans - IARC
27 monographs, Volumes 1 to 29 - Supplement 4." Lyon: Centre international de recherche sur
28 le cancer. 292.
- 29 CIRC. 1987. "IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans - Overall
30 evaluations of carcinogenicity : an Updating of IARC monographs Volumes 1 to 42 -
31 Supplement 7." Lyon: Centre international de recherche sur le cancer. 449.
- 32 CIRC. 2000. "IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic risks to humans - Volume 76
33 Some Antiviral and antineoplastic drugs, and other pharmaceutical agents " Lyon: Centre
34 international de recherche sur le cancer. 531.
- 35 CIRC. 2012. "Pharmaceuticals - Volume 100A - A review of Human Carcinogens." Lyon: Centre
36 international de recherche sur le cancer. 463.
- 37 CIRC. 2019. "IARC Monographs on the Evaluation of the carcinogenic Hazards to humans -
38 Preamble." Lyon: Centre international de recherche sur le cancer. 44.
- 39 Commission Européenne. 2008. Règlement (CE) n° 1272/2008 du parlement européen et du
40 conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des
41 substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et
42 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n°1907/2006. édité par Union Européenne:
43 Journal officiel de l'Union Européenne.
- 44 Connor, T. H., R. W. Anderson, P. J. Sessink, L. Broadfield, et L. A. Power. 1999. "Surface
45 contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the
46 United States." *Am J Health Syst Pharm* 56 (14):1427-32. doi: 10.1093/ajhp/56.14.1427.
- 47 Coutre, S. E., J. C. Byrd, P. Hillmen, J. C. Barrientos, P. M. Barr, S. Devereux, T. Robak, T. J.
48 Kipps, A. Schuh, C. Moreno, R. R. Furman, J. A. Burger, M. O'Dwyer, P. Ghia, R.
49 Valentino, S. Chang, J. P. Dean, D. F. James, et S. M. O'Brien. 2019. "Long-term safety of
50 single-agent ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia in 3 pivotal studies."
51 *Blood Adv* 3 (12):1799-1807. doi: 10.1182/bloodadvances.2018028761.
- 52 Curtis, R. E., J. D. Boice, Jr., M. Stovall, L. Bernstein, R. S. Greenberg, J. T. Flannery, A. G.
53 Schwartz, P. Weyer, W. C. Moloney, et R. N. Hoover. 1992. "Risk of leukemia after
54 chemotherapy and radiation treatment for breast cancer." *N Engl J Med* 326 (26):1745-51.
55 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-cnrcr2820550302>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, Marie-Caroline, et Christophe Caux. 2019. "La biologie des cibles PD-1 et CTLA-4 et la question des biomarqueurs." *Med Sci (Paris)* 35 (12):957-965.
- 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.
- ENVA. 2019. Compte-rendu de l'audition de deux personnes de l'Ecole nationale vétérinaire de Maisons-Alfort (ENVA). édité par ENVA.
- 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.
- 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/>.
- 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. Airoldi, 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-Chimiothérapie-chez-le-sujet-âge-dr-mathilde-gisselbrecht-geriatrie-hegp.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):503-8.
- 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.
- 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.
- 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. 2020. "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 ; Frei, E 2000. *Holland-Frei Cancer Medicine, 5th edition*. Vol. 5ème édition.
- INCA. 2013. "Identifier et prévenir les risques de second cancer primitif chez l'adulte." : Institut national du cancer (INCA). 112.
- 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.
- Jean-Luc, Harousseau. 1999. "Les leucémies induites par les chimiothérapies anticancéreuses." *Bulletin du cancer* 86 (11):929-38.
- 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; Ruëgger, M; Liechti, B; Gutzwiller, A. 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; Ouellet, C; Roberge, B; Yennek, A; Caron, N. 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.
- 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. Zendehdel, H. Mozdarani, C. Azimi, F. Farzanfar, Z. Safari, M. A. Mohagheghi, M. Khaleghian, K. Divsalar, E. Asgari, et N. Rezaei. 2017. "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; Rosankis, E; Léonard, M. 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* Volume XVII (n°7).
- Ministère de l'agriculture et de la pêche et la ministre de la santé et des sports. 2009. Arrêté du 18 juin 2009 relatif aux bonnes pratiques d'emploi des médicaments anticancéreux en médecine vétérinaire. édité par Legifrance: Journaux officiels.
- Ministère de l'agriculture et du développement rural et le ministre du travail, de l'emploi et de la formation professionnelle. 2004. Arrêté du 5 janvier 1993 fixant la liste des substances, préparations et procédés cancérogènes au sens du deuxième alinéa de l'article R. 231-56 du code du travail. édité par Légifrance. Paris: Journaux officiels.
- 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. "GHS Classification Guidance for the Japanese Government 2013 Revised Edition August." : Japanese Government. 237.
- NDaw. 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 NDaw.
- NDaw, S; Robert, A; Ricolfi, C; Denis, F; Marsan, P. 2018. " Soignants et médicaments cytotoxiques. Place de la biométrie dans la maîtrise des risques dans le temps. ." *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 12-13:6.
- 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.
- NIH. Non renseigné. "Possible Side Effects." National Cancer Institute Consulté le Décembre 2019. <https://training.seer.cancer.gov/treatment/chemotherapy/sideeffects.html>.
- NIOSH. 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. 31.
- NTP. 2016. "14th Report on Carcinogens." National Toxicology Program, Dernière mise à jour 14 octobre 2020 Consulté le Octobre 2020. <https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/assessments/cancer/roc/index.html>.
- P, Pourquier. 2011. "Agents alkylants." *Bulletin du cancer* Volume 98 - Numéro 11.
- 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.
- Prescrire. 2020. "Exposition des soignants aux médicaments cytotoxiques: un risque élevé à prévenir." *La Revue Prescrire* Tome 40 (N°437):3.
- 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.
- S, Amira. 2014. "Enquête SUMER 2010: Les risques professionnels par métiers." : DARES. 221.

- 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." *Am J Health Syst Pharm* 76 (9):591-598. doi: 10.1093/ajhp/zxz033.
- santé, Ministère des solidarités et de la. 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>.
- 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. 2015. "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. 2012. "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, Leukemia & Lymphoma. 2018. *Blood and Marrow Stem Cell Transplantation*.
- 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]." *Med Pr* 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: [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)32442-2](https://doi.org/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.
- US EPA. "Integrated Risk Information System (IRIS) Database." U.S. Environmental Protection Agency Consulté le 23/11/2017. <https://www.epa.gov/iris>.
- 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.

- 1 Vidal. 2020. Vidal - Le site de référence des professionnels de santé. Issy-les-Moulineaux: Vidal
2 France.
- 3 Villarini, M., V. Gianfredi, S. Levorato, S. Vannini, T. Salvatori, et M. Moretti. 2016. "Occupational
4 exposure to cytostatic/antineoplastic drugs and cytogenetic damage measured using the
5 lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay: A systematic review of the literature and
6 meta-analysis." *Mutat Res* 770 (Pt A):35-45. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.05.001.
- 7 Wong, J. R., L. M. Morton, M. A. Tucker, D. H. Abramson, J. M. Seddon, J. N. Sampson, et R. A.
8 Kleinerman. 2014. "Risk of subsequent malignant neoplasms in long-term hereditary
9 retinoblastoma survivors after chemotherapy and radiotherapy." *J Clin Oncol* 32 (29):3284-
10 90. doi: 10.1200/jco.2013.54.7844.
- 11 Zimmer, L., U. Hillen, E. Livingstone, M. E. Lacouture, K. Busam, R. D. Carvajal, F. Egberts, A.
12 Hauschild, M. Kashani-Sabet, S. M. Goldinger, R. Dummer, G. V. Long, G. McArthur, A.
13 Scherag, A. Sucker, et D. Schadendorf. 2012. "Atypical melanocytic proliferations and new
14 primary melanomas in patients with advanced melanoma undergoing selective BRAF
15 inhibition." *J Clin Oncol* 30 (19):2375-83. doi: 10.1200/jco.2011.41.1660.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

ANNEXES

1 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 cancérogènes.

Monsieur le Directeur général,

Le code du travail définit les agents chimiques cancérogènes, 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'emballage 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 cancérogènes.

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.

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-STRUILLLOU

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 entre la classification CLP et les autres systèmes de classification

Combinaison de preuves			CLP	CIRC	US EPA (2005)	ACGIH®	NTP
Donnés 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	Likely	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	Suggestive	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 cancérogènes (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)	Not likely	A5	Pas de classification

1 **Annexe 3 : Résultat de l'approche par classe thérapeutique**

2

3

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 adverse 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 (1987) 2A			
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)	Le RCP indique qu'« en raison de ses propriétés pharmacodynamiques, la dacarbazine présente des effets mutagènes, cancérogènes détectables par les systèmes de test expérimentaux ». Les données évaluées par le CIRC (1987) sont les suivantes : - 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 (1987) 2A			

Melphalan	CIRC 1 (2012)			
Mitomycine C	CIRC 2B (1987)	Non évalué	Le RCP indique que « la mitomycine exerce des effets mutagènes et cancérogènes, qui peuvent être démontrés dans les systèmes expérimentaux correspondants ». 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 « l'oxaliplatine est considéré comme étant probablement cancérogène. »	Non rapporté.
Pipobroman*/**	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	RCP : « 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 ».
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 hydrochloride)	CIRC 2A (1987)			
Streptozocine	CIRC 2B (1987)	RAHC Carc. 2 - H351 (Japon)	Des études chez la souris, le rat et le hamster par voie intraveineuse ou intrapéritonéales rapportent de tumeurs du foie, des reins et du pancréas (CIRC, 1987).	Non rapporté.

			Le RCP indique également qu'appliquée sur la peau, la streptozocine a dans quelques cas provoqués 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 : « Des cas de syndromes myélodysplasiques et de tumeurs malignes secondaires, incluant la leucémie myéloïde, ont été observés ».
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/ Triséthylèneimino 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 jugées inadéquates 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 rapportées 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 jugées inadéquates du fait d'une exposition en combinaison avec d'autres thérapies.

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

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

3

4

5

1

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-fluorouracil, 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 « les éléments de la littérature indiquent que la décitabine a un potentiel cancérogène ». 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 « l'activité connue du phosphate de fludarabine au niveau de l'ADN et les résultats des tests de mutagenèse 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 ».	RCP : « 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 ». 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	CIRC 3 (1987)	Non évalué	D'après le RCP, « 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 ». 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 methotrexate et du cyclophosphamide	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).

			(CIRC, 1987). 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 al., 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 voie 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, « 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 ». Quelques rapports de cas ont été identifiés par le CIRC qui les a jugé inadéquates du fait d'une exposition en combinaison avec d'autres thérapies.
Méthotrexate*/**	CIRC 3 (1987)	Non évalué	D'après le RCP, « les études de cancérogenèse réalisées avec le méthotrexate, chez l'animal, n'ont pas permis de tirer des conclusions ». Une forte incidence de carcinomes pulmonaires	D'après le RCP, « des lymphomes malins peuvent survenir chez les patients recevant du méthotrexate à faible dose, auquel cas le traitement doit être interrompu. » Une étude ayant rapporté l'effet leucémogène d'un

			a été rapportée chez la souris exposée par voie orale. Diverses tumeurs ont été rapportées chez le rat exposé par voie intrapéritonéale à une combinaison de méthotrexate et de cyclophosphamide. Les données ont été considérées inadéquates (CIRC, 1987).	traitement combinant chimiothérapie (méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine) et radiothérapie (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, « 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 ». 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 « du fait de son action sur l'ADN, LANVIS est mutagène et cancérogène. »	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.

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

2 ** Substances prioritisées pour l'analyse de la revue de la littérature

3

4 **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	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 ». 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.	D'après le RCP, « des cas de seconds cancers primitifs, incluant des tumeurs solides et des hémopathies malignes, dont des leucémies aiguës, 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	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 ». Des tumeurs intestinales, des papillomes et carcinomes cutanés et des tumeurs mammaires ont été rapportés chez le rat après une	Non rapporté.

			administration intraveineuse. La substance n'est pas un cancérogène pulmonaire dans une étude par voie intrapéritonéale chez la souris (CIRC, 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 rapportées 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 (sous la forme de chlorhydrate trihydraté)	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, la substance n'est pas cancérogène dans une étude chez le rat traité 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.	Non rapporté.
Mitoxantrone*/** (sous la forme de chlorhydrate)	CIRC 2B (2000)	Non évalué	Selon le RCP, « des effets cancérogènes ont été observés chez le rat et chez des souris mâles. » 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 : « 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 ». 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 : « 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 ».
Pixantrone* (sous la forme de dimaléate)	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	RCP : « 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. »
Téniposide	CIRC 2A (2000)			

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

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

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

3

DOCUMENT POUR CONSULTATION

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	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>

			été notée après une administration 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).	données actuellement disponibles montrant que la vinblastine est cancérogène chez l'Homme ». 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 : « Des patients ayant reçu une chimiothérapie par vincristine en association à des médicaments anticancéreux connus pour leur potentiel cancérigène ont développé des cancers secondaires. Le rôle de la vincristine dans ce développement n'a pas été établi. » 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 « 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. »	RCP : « 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 ». 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 : « Tumeur maligne, Leucémie à plasmocytes, Carcinome des cellules rénales, Masse, Mycosis fongoïde, Tumeur bénigne: rare ». 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 chlorhydrate)	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 monohydrate)	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, la substance n'est pas cancérogène dans une étude de cancérogénicité de 2 ans chez le rat.	Non rapporté.
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.	RCP : « De nouvelles tumeurs malignes, cutanées ou non cutanées, peuvent survenir lorsque dabrafénib est utilisé en monothérapie ou en association au tramétinib. Dans le bras évaluant le dabrafénib 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. Des cancers associés à la mutation RAS ont été

				<i>rapportés dans les essais cliniques, y compris avec un autre inhibiteur de BRAF (leucémie myélomonocytaire chronique et carcinome 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 : « Des cancers cutanés non mélanomateux ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par IMBRUVICA en comparaison aux patients traités par le comparateur dans les études de phase 3 poolées, comparatives, randomisées ». 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%.
Idélalisib	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, la substance n'est pas cancérogène 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 cancérogène.	Non rapporté.
Imatinib (sous la forme de mésylate)	Non évalué	Non évalué	D'après le RCP, une étude de cancérogénicité 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 cancérogène dans une étude de cancérogénicité par voie orale chez la souris. Chez le rat, il est rapporté une augmentation de l'incidence des	Non rapporté.

			hémangiomes bénins au niveau des ganglions mésentériques.	
Larotrectinib (sous la forme de sulfate)	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	Non rapporté.
Masitinib	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été identifiée 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 : « Papillome oral : fréquence indéterminé, Papillome cutané: fréquent (< 5% dans les essais cliniques) ». 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	Non rapporté.

			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 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 : « Kérato-acanthome/ Carcinome épidermoïde cutané: rare ». 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 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	Non rapporté.

			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 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 cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP, il est cependant noté que le sirolimus, principal métabolite du temsirolimus chez l'être humain, est cancérogène 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	Aucune étude de cancérogénicité n'a été identifiée selon le RCP.	Non rapporté.
Tramétinib * (sous la forme de diméthylsulfoxyde)	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée selon le RCP.	RCP : « De nouvelles tumeurs malignes, cutanées et non cutanées, peuvent survenir lorsque trametinib est utilisé en association au dabrafenib ». 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 cancérogène dans une étude de cancérogénicité de 6 mois chez des souris transgéniques rasH2. Aucun effet cancérogène 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 cancérogénicité 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 raisonnablement possible. 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 %). 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. La FDA note la non nécessité de réaliser des études de cancérogénicité en particulier au regard des résultats positifs ci-dessus.
-----------------	------------	------------	--	--

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

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

3

4 **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.

1

2

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.

3

4

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.
L-asparaginase	Non évalué	Non évalué	Aucune étude de cancérogénicité n'a été identifiée 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.

1

2

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-ejfv	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.

1

2

3

DOCUMENT POUR CONSULTATION

Annexe 4 : Suivi des actualisations du rapport

Date	Page	Description de la modification
22/10/2020		Validation pour consultation publique