

# Risques CMR en milieu de soins



Données récentes sur le  
formaldéhyde et le toluène

# CMR en milieu de soins

---

- Si l'on excepte les médicaments anticancéreux
- Principaux CMR en milieu de soins :
  - Formaldéhyde
    - Cancérogène de catégorie 3 dans l'UE
    - Cancérogène du groupe 1 pour le CIRC
    - Arrêté du 13-07-2006 : travaux exposant au formaldéhyde cancérogènes
  - Toluène
    - Toxique pour le développement foetal de catégorie 3 dans l'UE

# CMR en milieu de soins

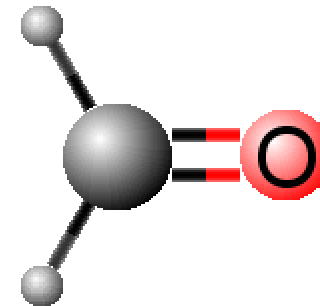
---

- Classements de l'UE et du CIRC ont conduit à essais de substitution dans la plupart des établissements hospitaliers
- Mais difficultés :
  - Techniques
  - Économiques
  - Sanitaires
    - Risques générés par substances et procédés de substitution
- Ce qui justifie réévaluation des risques

# Formaldéhyde

---

- Gaz incolore d'odeur âcre
- Utilisé
  - Pour la désinfection des locaux et des matériels
    - En solution aqueuse
    - Sous forme de polymères
      - Paraformaldéhyde
      - Trioxyméthylène
  - Pour la fixation des tissus
    - Laboratoires d'anatomie et cytologie pathologiques
    - En solution aqueuse
- Irritant, sensibilisant, génotoxique, cancérigène



# Formaldéhyde

---

## □ Cancérogénicité

### ■ Chez le rat

- Inhalation répétée de formaldéhyde
- A induit élévation dose-dépendante du risque de tumeurs des fosses nasales
- C'est un effet à seuil :
  - Apparaissant à concentrations suffisantes pour produire irritation marquée
  - Nécessitant effet génotoxique et prolifération cellulaire (cytotoxicité)
  - Pontages ADN-protéines dès 2 ppm (2,46 mg/m<sup>3</sup>), dans les cellules nasales chez le rat
  - Mais tumeurs à partir de 7,38mg/m<sup>3</sup> (6 ppm) seulement

# Formaldéhyde

---

## □ Cancérogénicité

### ■ Chez l'homme

- Nombreuses études épidémiologiques
- Associations exposition au formaldéhyde et cancers de diverses localisations
  - Sinus, fosses nasales, cavité buccale, pharynx, larynx, poumons, pancréas, cerveau
- Mais
  - Majorité des études négatives pour ces sites
  - Pas d'argument en faveur d'une association causale
- Deux cas particuliers :
  - Cancers nasopharyngés
  - Leucémies

# Formaldéhyde

---

## □ Cancérogénicité chez l'homme

### ■ Leucémies

- Plusieurs études indiquent un excès de risque de leucémie associé à exposition professionnelle au formaldéhyde
  - Principalement de leucémie myéloïde
- Dans la plupart d'entre elles, l'excès de risque concerne sous-population particulière :
  - Anatomistes, anatomopathologistes, thanatopracteurs
  - En faveur de facteurs de confusion
    - Co-expositions à des agents chimiques ou infectieux
- Mais en 2003, publication d'une étude de cohorte positive dans entreprises du secteur de la chimie

# Formaldéhyde

---

## □ Cancérogénicité chez l'homme

### ■ Leucémies

- En 2003, publication d'une étude de cohorte positive dans entreprises du secteur de la chimie
  - Excès de risque significatif chez salariés exposés aux plus forts pics ( $\geq 4$  ppm)
    - Comparés à ceux exposés à moins de 2 ppm
  - Pas de corrélation avec exposition cumulée
- En 2009, publication d'une nouvelle analyse de la même cohorte
  - Avec 10 ans de suivi supplémentaires
  - Plus (pas) d'excès de risque de leucémie associé à l'exposition

# Formaldéhyde

---

## □ Cancérogénicité chez l'homme

### ■ Leucémies

#### □ Plausibilité faible d'un excès de risque

- Passage systémique très faible dans les conditions raisonnablement prévisibles d'exposition
- Pas de preuve d'effets génotoxiques du formaldéhyde à distance des zones de contact
  - En particulier au niveau médullaire

# Formaldéhyde

---

## □ Cancérogénicité chez l'homme

### ■ Cancers nasopharyngés

- Excès de risque dans une étude nord-américaine
- Corrélation positive entre excès de risque et
  - Pics d'exposition (tous les cas exposés à pics > 4 ppm)
  - Exposition cumulée
- Mais réanalyse des données par autres équipes
  - 6 des 10 cas de cancer nasopharyngé observés dans 1 seul des 10 sites de l'étude
  - Relation dose-effet seulement sur ce site
  - Autres nuisances chimiques possiblement impliquées sur ce site

# Formaldéhyde

---

## □ Cancérogénicité chez l'homme

### ■ Cancers nasopharyngés

- Excès de risque dans une étude nord-américaine
- Deux autres études de cohortes négatives
- Globalement :
  - Preuves limitées d'un excès de risques dans populations humaines exposées au formaldéhyde
  - Mais effet plausible
    - Au vu des données expérimentales
    - Et du fait de la volatilité du formaldéhyde
  - Effet à seuil :
    - Risque seulement à concentrations atmosphériques irritantes (cytotoxiques)

# Formaldéhyde

---

- Cancérogénicité chez l'homme
  - Cancers nasopharyngés
    - Risque seulement à concentrations atmosphériques irritantes (cytotoxiques)
      - Chez l'homme, signes d'irritation objectifs
        - Pour expositions uniques > 0,5-1 ppm (0,61-1,23 mg/m<sup>3</sup>)
        - Pour expositions répétées > 0,2 ppm (0,25 mg/m<sup>3</sup>)
    - Evaluation Afsset (2009)
      - Risque avéré pour exposition répétée, même brève ≥ 4 ppm (4,92 mg/m<sup>3</sup>)
      - Risque possible entre 1 et 4 ppm (1,23-4,92 mg/m<sup>3</sup>)
      - Risque « ne pouvant être exclu » entre 0,2 et 1 ppm (0,25-1,23 mg/m<sup>3</sup>)
      - Risque improbable en-deçà de 0,2 ppm

# Formaldéhyde

---

- Expositions en milieu de soins
  - Dépassement seuil 0,2 ppm possible dans la plupart des utilisations
  
  - Dépassement seuil 1 ppm possible, lors de la désinfection de locaux ou de matériels (endoscopie), dans les laboratoires d'anatomie et cytologie pathologiques
  
  - Dépassement seuil 4 ppm
    - Rares dans laboratoires
    - Fréquents chez les thanatopracteurs
  
- Evaluation Afsset (2009)
  - Risque improbable en-deçà de 0,2 ppm
  - Risque «ne pouvant être exclu» entre 0,2 et 1 ppm (0,25-1,23 mg/m<sup>3</sup>)
  
  - Risque possible entre 1 et 4 ppm (1,23-4,92 mg/m<sup>3</sup>)
  
  - Risque avéré pour exposition répétée, même brève  $\geq 4$  ppm (4,92 mg/m<sup>3</sup>)

# Formaldéhyde

---

- Substitution conseillée, mais parfois difficile à mettre en œuvre :
  - Pour des raisons techniques
    - Par exemple, produits ou procédés de substitution pour la fixation tissulaire n'ont généralement pas toutes les qualités requises en matière de :
      - Diffusion tissulaire
      - Qualité morphologique des tissus fixés
      - Longévité de la conservation
      - Possibilité d'association études complémentaires in situ (immunohistochimie, hybridation...)
  - Pour des raisons économiques
    - Coût de la validation des nouvelles procédures
    - Changements de matériels associés (désinfection)
  - Pour des raisons sanitaires
    - Risques associés aux produits ou procédés de substitution préoccupants ou mal évalués

# Formaldéhyde

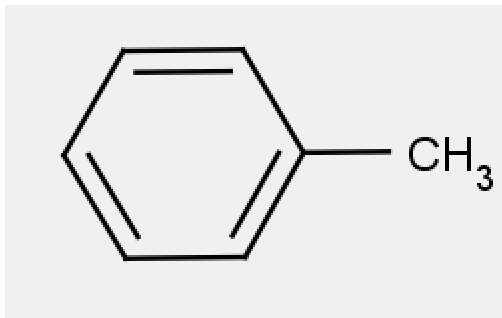
---

- Substitution conseillée, mais parfois difficile à mettre en œuvre
  
- Maintien du formaldéhyde envisageable si l'on peut garantir :
  - Exposition moyenne < 0,2 ppm (0,25 mg/m<sup>3</sup>)
  - Pics d'exposition < 0,4 ppm (0,5 mg/m<sup>3</sup>)

# Toluène

---

- Solvant largement employé
  - Dans laboratoires d'analyse, de cytologie, d'anatomie pathologique
- Volatil
- Bien absorbé



- Neurotoxique
  - Dépression SNC et troubles mentaux organiques
- Irritant
  - Dermites
- Responsable de néphropathies tubulaires et de cardiomyopathies chez sniffers
- Chez le rat, lésions de l'oreille interne, à fortes doses

# Toluène

---

- Effets sur le développement fœtal
  - Passe librement la barrière placentaire
  - Nombreuses études épidémiologiques indiquent
    - Excès de risque modéré ( $RR \approx 2$ )
    - Avortement et/ou accouchement prématuré
    - Associé à exposition à des solvants organiques (quelle qu'en soit la nature), pendant la grossesse
  - Ce n'est pas ce qui justifie le classement en catégorie 3 dans l'UE.

# Toluène

---

- Effets sur le développement fœtal
  - Syndrome malformatif associant :
    - Hypotrophie fœtale
    - Dysmorphisme crânio-facial (fentes palpébrales courtes, microcéphalie, micrognathie, yeux enfoncés dans les orbites, malformations de l'oreille externe)
    - Retard mental, troubles de l'attention
    - ± Malformations cardiaques et/ou rénales, hypoplasie unguéales, clinodactylie
  - Chez sniffers utilisatrices de toluène pendant la grossesse
  - Une trentaine de cas connus
  - Syndrome proche de l'alcoolisme fœtal
  - N'a pas pu être reproduit chez l'animal
  - N'a jamais été observé chez enfants de femmes professionnellement exposées

# Toluène

---

- Effets sur le développement fœtal
  - En milieu professionnel, les seuls effets rapportés sont :
    - Excès de risque d'avortement ou d'accouchement prématuré
  - Expérimentalement :
    - Pas d'effet tératogène, embryotoxique ou foetotoxique
    - A doses sans effet toxique pour les mères
    - Aux doses toxiques pour les mères :
      - Effets neurotoxiques, hypotrophie et retards d'ossification chez les foetus

# Toluène

---

- Effets sur le développement fœtal
  - Aux concentrations raisonnablement prévisibles en milieu de travail
  - Les seuls effets attendus du toluène sur le développement fœtal sont ceux de tous les solvants organiques
    - Excès de risque d'avortement ou d'accouchement prématuré
  - Effet à seuil, mais pas de données permettant de fixer une VTR repro
    - SFMT a proposé 10 % VME soit 5 ppm (19 mg/m<sup>3</sup>)

# Toluène

---

## □ Substitution

- Ne devrait pas être systématique, mais raisonnée
- Les effets sur le développement foetal ne suffisent pas à la justifier :
  - Les solvants de remplacement ont les mêmes effets
  - Beaucoup d'entre eux ont des effets toxiques aussi préoccupants et/ou moins bien connus que le toluène
- Substitution seulement s'il est établi que la solution de remplacement est :
  - Toxicologiquement préférable
  - Techniquement et économiquement acceptable
- Dans les autres cas, préférer maîtrise de l'exposition au toluène

# Conclusions

---

- Formaldéhyde et toluène ont effets « CMR » probables ou avérés
  - Cancérogènes pour le formaldéhyde
  - Sur le développement fœtal pour le toluène
- Dans les deux cas ce sont des effets à seuil
- Ce qui implique que la substitution n'est pas la seule mesure adaptée à la maîtrise des risques
  - La réduction ou le maintien de l'exposition à des niveaux acceptables est une alternative envisageable
- La substitution n'est préférable que si :
  - La solution envisagée a des effets sur la santé connus et moins préoccupants que l'agent qu'il remplace
  - Elle est techniquement et économiquement acceptable