

ÉLUCIDER LES CONSIGNES DE SÉCURITÉ LIÉES À LA MANUTENTION DE L'ACÉTATE DE MÉDROXYPROGESTÉRONNE EN DÉPÔT

Demande de la Direction de santé publique des Laurentides, 2017-06-02

Réponse d'Édith Guilbert MD, MSc, Stéphane Caron MD, Agathe Croteau MD, FRCP, Marie-Pascale Sassine, avec la participation de Pierre-André Dubé Pharm, Jocelyne Sauvé, MD, FRCP

Institut national de santé publique du Québec, 2017-06-09

La demande est de vérifier si les consignes de sécurité récemment émises par les Méthodes de soins informatisés (MSI) concernant la manutention de l'acétate de médroxyprogestérone en dépôt (DMPA) doivent être appliquées par les infirmières travaillant auprès d'une clientèle jeunesse, dans le contexte de son utilisation comme moyen contraceptif.

Contexte d'utilisation : Le DMPA est un progestatif injectable utilisé pour la contraception à raison de 150 mg, aux trois mois. Il est aussi utilisé dans le traitement de l'endométriose à des doses pouvant aller jusqu'à 150 mg par mois. Il est encore utilisé, dans certains pays, pour le traitement adjuvant du cancer de l'endomètre. Au Québec, l'acétate de médroxyprogestérone dans le traitement adjuvant du cancer de l'endomètre est utilisé en comprimés à des doses variant de 100 mg à 300 mg par jour.

Questions - réponses :

1. Quelles sont les consignes de sécurité faisant l'objet d'un questionnaire?

Tel que décrit au site <http://msi.expertise-sante.com/fr/methode/administration-de-linjection-dacetate-de-medroxyprogesterone>, (Annexe 1) l'acétate de médroxyprogestérone est inclus depuis 2016 dans la liste des médicaments dangereux de classe 2 du National Institute for occupational Safety and Health (NIOSH) :

- Gants doublés, blouse et protection faciale sont recommandés durant la préparation et l'administration de l'injection (NIOSH, 2016)
 - Les jeter dans un sac de plastique doublé identifié avec le symbole « Cytotoxique »
- Fiole et matériel d'administration doivent être jetés dans un contenant biorisque résistant à la perforation identifié avec le symbole « Cytotoxique » (ASTSAS, 2008)

2. D'où vient cette directive?

Des informations provenant d'une conseillère en soins infirmiers des MSI (Méthodes de soins informatisés, Centre d'expertise en santé de Sherbrooke, bureau de Montréal) indiquent que des courriels ont été échangés entre un responsable du contenu MSI du CISSS des Laurentides et le bureau de Montréal des MSI. Ce responsable local a fait parvenir au bureau central des MSI, la liste à jour des médicaments dangereux émis par le NIOSH en précisant que l'acétate de médroxyprogestérone faisait partie de cette liste.

À NOTER : Les MSI ont été lancées en 2006. C'est le Centre d'expertise en santé de Sherbrooke qui est chargé de mettre à jour les MSI et de les diffuser. Avec l'abolition de

l'AQESSS (Association québécoise d'établissements de santé et des services sociaux) en mars 2015, le MSI prend une plus grande place dans la transmission des méthodes de soins basées sur les meilleures pratiques en soins infirmiers dans plusieurs établissements du Québec. Les MSI sont constituées de plus de 600 méthodes de soins infirmiers et s'adressent aux infirmières, infirmières auxiliaires et autres. Elles sont basées sur les données probantes et visent à contribuer à l'amélioration continue de la qualité des activités de soins, à réduire les risques d'incidents et d'accidents et sont centrées sur les besoins des abonnés. Lorsqu'une nouvelle MSI est émise ou qu'une MSI est modifiée, le bureau central envoie un courriel au conseiller-cadre en MSI et une conseillère en soins infirmiers de chaque établissement de santé du Québec. Les MSI n'ont pas un caractère obligatoire; elles ont pour but de guider les pratiques en soins infirmiers dans les établissements et peuvent être ajustées selon les modalités locales et régionales. Des discussions sont actuellement en cours en le MSSS et les MSI pour le développement d'une plateforme pour l'ensemble des établissements de la santé.

Suite aux échanges ci-haut mentionnés, le bureau central des MSI a procédé aux vérifications suivantes :

1. NIOSH : L'acétate de médroxyprogestérone est effectivement inclus dans la classe 2

2. ASSTSAS (Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur des affaires sociales) : Le guide de l'ASSTSAS date de 2008. Il repose sur la liste du NIOSH. Le groupe chargé de la révision de ce guide doit publier la nouvelle version uniquement à l'automne 2017.

3. Répertoire de toxicologie du Québec du CNESSS (Centre national d'études supérieures de sécurité sociale) : La fiche signalétique est incomplète.

4. Pfizer Canada : Deux fiches de sécurité indiquent :

- À la page 1, section "Hazards Identification", on précise que peut :

- causer le cancer
- nuire à la fertilité

- À la page 4, section "Handling and Storage", on recommande :

- de ne pas respirer les vapeurs ou gouttelettes
- d'éviter les contacts avec les yeux, la peau et les vêtements
- de porter un équipement de protection individuel (ÉPI) pour la manipulation

- À la page 8, section "Regulatory information", on donne la classification du Canadian Centre for Occupational Safety (CCHOS). Selon le SIMDUT : le "!" avec une barre au-dessus signifie que les effets toxiques surviennent après un certain temps, généralement après exposition répétée

5. ISMP (Institut pour la sécurité des médicaments aux patients au Canada)

- Aucune mention.

Fort de ces informations et sans autre consultation, le MSI a ajouté les nouvelles consignes quant à la manutention de l'acétate de médroxyprogestérone en dépôt (DMPA) dans ses directives.

3. Description de la tâche et des méthodes de travail liée à l'injection du DMPA

Le DMPA se présente dans un vial scellé contenant un dépôt et une solution. Il faut agiter le vial pendant quelques minutes avant de procéder au remplissage de la seringue afin de mélanger le dépôt d'acétate de médroxyprogestérone à la solution. On tire le piston d'une seringue de 3 ml puis on pique l'aiguille de la seringue dans le scellant en caoutchouc du vial. On injecte de l'air dans le vial (2-3 cc) et la seringue se remplit passivement avec la solution d'acétate de médroxyprogestérone. On extrait l'aiguille du vial et on change l'aiguille pour procéder à l'injection. La première aiguille est placée dans un contenant sécuritaire. On s'assure de l'absence d'air dans la seringue; au besoin, on peut pousser le piston de la seringue jusqu'à ce qu'on voit l'apparition d'une goutte blanche au bout de la nouvelle aiguille en tenant la seringue à la hauteur du thorax. La seringue est prête pour l'injection intra-musculaire.

Pour l'injection, on désinfecte la peau de la patiente, au niveau du deltoïde ou du quadrant supéro-externe de la fesse. Avant l'injection, soit que l'on pince le muscle ou on étire la peau du site d'injection. On introduit l'aiguille à 90 degrés, on aspire pour vérifier l'absence de sang et on injecte le produit. On relâche le muscle ou l'étirement de la peau avant de retirer l'aiguille. On applique un petit pansement au site d'injection. On ne masse pas le site d'injection car le produit va se libérer progressivement au cours des trois prochains mois.

En matière d'exposition :

- Le risque de bris du vial est quasi-nul.
- Le risque d'éclaboussure au niveau du visage est très faible.
- Le risque d'éclaboussure au niveau du corps est quasi-nul.
- Le risque respiratoire est quasi-nul.
- Le risque d'éclaboussure au niveau des mains est présent.
- Le risque de piqûre accidentelle est présent.

4. Est-ce que la directive est appuyée sur des évidences scientifiques?

Le NIOSH, filiale du Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), a émis en 2004, mise à jour en 2008, 2012 et 2016, une liste de médicaments potentiellement dangereux, intitulée : NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Setting. Dans la liste de 2016, l'acétate de médroxyprogestérone apparaît pour la première fois et est classé dans la Catégorie 2 (Non-antineoplastic drugs that meet one or more of the NIOSH criteria for a hazardous drug, including those with the manufacturer's safe-handling guidance (MSHG)), avec l'information qu'il nécessite une manutention sécuritaire et qu'il est étiqueté IARC 2B¹; FDA Pregnancy Category X². La liste du NIOSH indique également que les mesures de sécurité s'appliquent sans distinction aux produits listés dans les catégories 1 à 3 et sont les suivantes :

¹ IARC : International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. 2B : Possiblement cancérigène chez l'humain.

² Les catégories X semblent avoir été abolies dernièrement.

Formulation	Activity	Double chemo-therapy gloves	Protective gown	Eye/face protection	Respiratory protection	Ventilated engineering control
Subcutaneous/ intra-muscular injection from a vial	Preparation (withdrawing from vial)	yes	yes	yes, if not done in a control device	yes, if not done in a control device	yes, BSC or CACI
	Administration from prepared syringe	yes	yes	yes, if liquid that could splash ¹	no	N/A

L'International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization, a publié en 1999 une revue de la littérature scientifique sur les contraceptifs hormonaux à progestatifs seuls. L'évaluation globale de la littérature scientifique émise par cette organisation est que :

5.5 Evaluation

There is *inadequate evidence in humans* for the carcinogenicity of progestogen-only contraceptives.

There is *sufficient evidence in experimental animals* for the carcinogenicity of medroxyprogesterone acetate.

Overall evaluation

Progestogen-only contraceptives are *possibly carcinogenic to humans (Group 2B)*.

L'ASSTSAS, l'Association paritaire pour la santé et la sécurité au travail du secteur affaires sociales, s'occupe, au Québec, de fournir des guides de pratiques visant la protection des travailleurs dans le secteur de la santé et des services sociaux. Le guide le plus récent de l'ASSTSAS concernant les médicaments dangereux date de 2008 et contient une mention de précaution quant à l'acétate de médroxyprogestérone; il est basé sur la liste du NIOSH 2004 et une révision de cette liste amorcée dès 2007. À cette époque, la liste du NIOSH ne contenait que les médicaments antinéoplasiques parentéraux et les médicaments cancérogènes reconnus ou probables selon l'IARC.

La monographie canadienne du produit, mise à jour en décembre 2016 par Pfizer Canada, ne rapporte pas de risques cancérogènes chez la femme et aucune information sur la protection des intervenants de la santé donnant ce médicament. Par contre, deux fiches signalétiques publiées par Pfizer en 2014 et 2015 indiquent que l'acétate de médroxyprogestérone pourrait causer le cancer, affecter la fertilité et causer des dommages à un fœtus. Dans ces deux fiches, on mentionne que la classification canadienne inscrit le médicament dans la Classe D, Division 2, Subdivision A ce qui signifie que, s'il y a un risque d'exposition, il est recommandé de porter les équipements de protection pour éviter l'exposition au niveau des yeux, de l'appareil respiratoire et de la peau. Une communication avec un conseiller médical de Pfizer Canada, Mr Matthieu Boucher, nous précise que les consignes de sécurité ne sont appuyées sur aucune donnée probante et prévalent lors d'exposition continue à 2 µg par mètre cube

d'acétate de médroxyprogestérone sur 8 heures. Le DMPA en solution n'est pas volatile selon Pfizer. Mais il peut être absorbé par voie cutanée.

Les données probantes recensées et émises par plusieurs scientifiques indiquent que, chez l'humain, le DMPA n'affecte pas le cancer du sein, est associé à une réduction de 80 % du risque d'adénocarcinome de l'endomètre et qu'il n'affecte pas le risque du cancer de l'ovaire ou du col de l'utérus. (Kaunitz AM. J Repro Med, 1996; Hatcher RA *et al.* Contraceptive Technology, 2011; U.S Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2016 ; Canadian Contraception Consensus, 2016.) Par ailleurs, les données animales sur la carcinogénicité du DMPA ont fait l'objet de critiques, le modèle animal du chien Beagle, entre autres, ayant été jugé inadéquat pour de telles analyses. (Kaunitz AM. J Repro Med, 1996 ; DMPA and breast cancer : the dog has had its day. Lancet, 1991. Thomas D. Contraception 1991.). Les données sur les souris rapportées par le IARC 1999 et celles rapportées dans la monographie du produit sont contradictoires. En définitive, des données probantes de niveau II³ ne rapportent pas de lien entre l'utilisation du DMPA et le cancer chez l'humain. Par contre, le DMPA est un produit contraceptif; il peut donc affecter la fertilité.

5. Au-delà de NIOSH, est-ce que cette directive est actuellement entérinée par d'autres autorités de santé publique et organismes gouvernementaux?

Le CDC dont fait partie le NIOSH possède une section Reproductive Health. Dans aucun des documents sur les méthodes contraceptives publiés par la section sur la santé reproductive du CDC, ne figurent de précautions particulières quant à la manutention et l'administration du DMPA. (U.S Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2016; U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016.)

On ne retrouve aucune mention concernant des précautions particulières quant à la manutention et l'administration du DMPA dans les documents britanniques du NICE. (NICE. Long-acting reversible contraception : subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate (DMPA-SC), 2014; NICE. Long acting reversible contraception, 2014)

La Société des Obstétriciens et des gynécologues du Canada ne recommandent aucune précaution particulière quant à la manutention et l'administration du DMPA. (Canadian Contraception Consensus, 2016)

6. Est-ce que cette directive est actuellement déployée ailleurs?

Selon notre contact chez Pfizer ainsi que d'autres contacts ailleurs au Québec et au Canada (Colombie-Britannique, Ontario, Nouvelle-Écosse, Alberta), une telle directive n'existe pas. Dans la plupart des cas, on utilise les mêmes consignes que pour la vaccination : mains propres, pas de gants. À certains endroits, les infirmières peuvent mettre des gants lors de l'injection intra-musculaire du DMPA, afin de se protéger contre tout fluide humain.

³ Niveau II : études de cohorte, études cas-témoin

7. Est-ce que cette directive est applicable au Québec?

La nouvelle directive serait possiblement applicable au Québec, mais nécessiterait l'ajout de matériel dans des lieux de pratique (cliniques scolaires, cliniques jeunesse, consultations externes) où il est inhabituel d'utiliser ce matériel et une formation des professionnels de la santé serait requise.

8. Est-ce que c'est raisonnable de l'appliquer au Québec et quels en sont les impacts?

On sait que la prévalence d'utilisation du DMPA pour la contraception est de 2,4 % chez les Canadiennes sexuellement actives qui ne désirent pas une grossesse et utilisent une méthode contraceptive (Black A *et al*, 2015). Ce pourcentage varie de 1,2 % à 1,5 % au Québec, selon des données récentes (Lévesque S *et al*. Soumis pour publication). C'est donc dire que, vu la faible utilisation du DMPA en contraception, la pratique de l'injection du DMPA est possiblement rare chez les infirmières du Québec.

En ce qui concerne les potentielles utilisatrices, la nouvelle directive, quoique possiblement applicable au Québec, risquerait de soulever de nombreuses résistances, des peurs et des tabous. Au chapitre des peurs et des tabous, les données probantes ne manquent pas de démontrer l'influence néfaste des attitudes négatives entretenues à l'égard des méthodes contraceptives par les professionnels de la santé, la population et les médias, (Canadian Contraception Consensus, 2015) sur l'utilisation de la contraception, cette dernière étant rapidement abandonnée quand une crainte fait surface. Il serait à prévoir que les nouvelles consignes (gants doublés, blouse et protection faciale) lors de la préparation et l'injection de DMPA pourraient non seulement inquiéter les infirmières, mais également les utilisatrices et leurs proches. Considérant que le DMPA a une efficacité contraceptive très élevée et qu'il répond aux besoins contraceptifs de femmes chez qui, entre autres, les estrogènes sont contre-indiqués et pour qui les options contraceptives sont restreintes, de telles consignes pourraient résulter dans l'abandon de la méthode et la survenue d'un certain nombre de grossesses non planifiées se terminant soit en interruptions volontaires de grossesse, soit en enfants non désirés.

En ce qui concerne les infirmières/médecins qui préparent et administrent le DMPA, la nouvelle directive est très exigeante et alourdit la tâche. Une information appropriée concernant les risques potentiels pour la santé du ou de la travailleuse pourrait réduire les craintes générées par cette nouvelle directive. Par contre, lorsqu'on analyse la tâche, telle que décrite à la section 3, la nouvelle directive semble peu appropriée puisque le risque d'éclaboussure au niveau du visage ou du corps est quasi-nul.

Recommandations de l'INSPQ :

Considérant les impacts potentiels de ces nouvelles consignes, il est recommandé que :

- le Centre d'expertise en santé de Sherbrooke - MSI retire les nouvelles consignes appliquées à l'administration du DMPA;
- l'ASSTSAS et l'INSPQ restent en contact dans le cadre de la mise à jour du Guide de prévention – Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux;

- les infirmières/médecins portent des gants lors de la préparation et l'injection du DMPA afin de se protéger de toutes éclaboussures du produit et des liquides humains;
- les infirmières/médecins ne fassent pas le vide d'air au niveau de la seringue et utilisent la méthode d'injection en Z. (Annexe 2)

**Remerciements à Eric Gaudreau, chimiste INSPQ et Jean-François Bussière, pharmacien
CHU Ste-Justine**

Références

ASSTSAS. Guide de prévention – Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux, 2008. <http://asstsas.qc.ca/publication/guide-de-prevention-manipulation-securitaire-des-medicaments-dangereux-gp65>

Black A, Guilbert E et al. Canadian Contraception Consensus (Part 1 of 4) : chapter 1 – Contraception in Canada. J Obstet Gynaecol Can 2015 ;37(10) :S1-S28.

Black A, Guilbert E et al. Canadian Contraception Consensus (Part 3 of 4) : chapter 8 – Progestin-only contraception. J Obstet Gynaecol Can 2016 ;38(3) :279-300.

DMPA and breast cancer : the dog has ha dits day. Lancet 1991 ;338 Oct 5;856-7.

Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL et al. Contraceptive Technology, 20th Edition Ardent Media, 2011 ;906p.

IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1999. Volume 72. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol72/index.php>

Kaunitz AM. Depot medroxyprogesterone acetate contraception and the risk of breast and gynecologic cancer. J Reprod Med 1996 May ;41(5 Suppl) :419-17.

Lévesque S, Mathieu-C S, Guilbert E, Lambert G et Équipe ESS-UQAM. Connaissances et utilisation des méthodes contraceptives et de la contraception d'urgence par les étudiants québécoises de niveau collégial et universitaire : résultats de deux enquêtes complémentaires. Soumis pour publication

NICE. Long-acting reversible contraception : subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate (DMPA-SC), 2014 : <https://www.nice.org.uk/guidance/esnm31/resources/longacting-reversible-contraception-subcutaneous-depot-medroxyprogesterone-acetate-dmpasc-pdf-1502680918784965>

NICE. Long acting reversible contraception, 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg30/chapter/1-Recommendations#progestogenonly-injectable-contraceptives>

NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Setting, 2016. : <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233a/pdfs/2016-161finalpublication.pdf>

Thomas DB. Oral contraceptives and breast cancer : review of the epidemiologic literature. Contraception 1991 ;43 :597-642.

U.S Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2016. MMWR 2016 ; 65(4) :66p.

U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. MMWR 2016 ;65(3) :103p.