

**UNIVERSITE DE LORRAINE
2016**

FACULTE DE PHARMACIE

**MEMOIRE
du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
de PHARMACIE**

Soutenu devant le Jury Interrégional

le 09 Septembre 2016

par **Céline POUPEAU**
née le 20 Mai 1986 à Nantes (44)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THESE
pour le DIPLOME D'ETAT
de DOCTEUR en PHARMACIE**

**Surveillance urinaire des professionnels de santé exposés
aux antinéoplasiques en oncologie : étude pilote
canadienne et perspectives françaises**

Membres du Jury

Président :

M. Jean-Louis MERLIN

Professeur des Universités, Pharmacien – NANCY

Directeurs :

M. Jean-François BUSSIERES

M. Jean VIGNERON

Professeur titulaire, Pharmacien – MONTREAL

Praticien hospitalier, Pharmacien – NANCY

Juges :

M. Mathieu BOULIN

M. Pascal LE CORRE

Maître de Conférence des Universités, Pharmacien – DIJON

Professeur des Universités, Pharmacien – RENNES

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsables des échanges internationaux

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Francine KEDZIEREWICZ

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES (suite)

Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS

Section
CNU* Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY ☿	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY ☒	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Alexandre HARLE ☒	82	Biologie cellulaire oncologique
-------------------	----	---------------------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☒ En attente de nomination

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

Remerciements

A mon Président de jury,

M. Jean-Louis MERLIN, Professeur des Universités – Pharmacien Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Nancy et Institut de Cancérologie de Lorraine

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

A mes Directeurs de thèse,

M. Jean-François BUSSIÈRES, Professeur titulaire – Chef du Département de pharmacie et de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Faculté de Pharmacie de Montréal et CHU Sainte-Justine

Pour m'avoir proposé de participer à ce projet qui te tenait à cœur depuis plusieurs années. Pour la confiance que tu m'as accordée, pour tes précieux conseils et tes corrections pertinentes qui m'ont fait mûrir. Pour ton dynamisme et l'accueil que tu m'as réservé lors de mon stage à Montréal. Tu m'as permis de réaliser un travail dont je suis fière : je t'adresse ma profonde et sincère gratitude.

Et

M. Jean VIGNERON, Pharmacien Praticien Hospitalier, CHU Nancy – Hôpital Brabois Adultes

Pour avoir accepté la codirection de cette thèse, pour vos conseils avisés, votre esprit critique, vos remarques pertinentes et votre disponibilité ; veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de tout mon respect.

A mes Juges,

M. Mathieu BOULIN, Maître de Conférence des Universités – Pharmacien Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Dijon et CHU Dijon – Hôpital Bocage Central

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail et pour votre disponibilité ; veuillez croire en ma sincère reconnaissance.

Et

M. Pascal LE CORRE, Professeur des Universités – Pharmacien Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Rennes et CHU Rennes – Hôpital Pontchaillou

Pour avoir accepté de juger ce travail et pour l'avoir suivi avec intérêt ; au-delà de cette thèse, je vous adresse ma profonde reconnaissance pour votre disponibilité, votre encadrement durant mon cursus universitaire et vos conseils à l'aube et pendant mon internat.

A Cynthia TANGUAY

Merci pour toute l'aide que tu m'as apportée, ta bonne humeur, tes conseils judicieux, ton soutien et ton expérience en tant que coordinatrice de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique. Je te souhaite un plein épanouissement dans ton nouveau rôle de mère.

***A Jérôme GUITTON, Chef du service de pharmacologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, et
Jean-François LATOUR, Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Léon-Bérard***

Je vous remercie vivement pour le temps que vous avez bien voulu m'accorder et vos réponses à toutes mes questions.

A mes parents, Michèle et Jean

Pour votre soutien indéfectible, votre immense amour, vos encouragements en toute circonstance et votre patience. Merci de m'avoir fait découvrir tant de choses et de m'en avoir appris la valeur. Que cette thèse puisse vous rendre un peu de la fierté que j'ai de vous avoir comme parents.

A ma sœur, Anne-Sophie

Pour tous ces moments de complicité et de fraternité que nous avons partagés ; ces quelques mots ne suffisent pas pour dépeindre tous les souvenirs qui me viennent en mémoire... Pour tes encouragements, ton soutien et tes conseils en tout : un très grand merci !

A mes grands-parents et à ma famille

Merci pour votre amour, votre gentillesse et votre soutien. Grand-Mère et Papi, j'espère que, où que vous soyez, vous êtes fiers de moi. Mention spéciale à Tata Nicole et Tonton Gilbert pour avoir apprivoisé Skype durant cette année québécoise !

A Olivier

Pour ton amour, ton soutien et tes nombreux encouragements qui me permettent d'avancer depuis bientôt neuf ans. Merci pour tous ces moments de complicité (même à distance !) et ceux à venir. A tous nos projets futurs !

A la « team québécoise » : Camille, Cyrielle, Jennifer, Maud, Mylène, Perrine

Pour tous ces instants uniques que nous avons partagés, nos fous-rires, ces phrases d'anthologie qui resteront, nos fins de semaine « expédition » (vive GlobeCar !!) et aux litres de café bus à Sainte-Justine ou sur la route... Merci d'avoir contribué à ces moments magiques, je n'aurais pu espérer meilleures rencontres : vous m'êtes très précieuses.

A la « team nancéenne » : Fabien, Flavie, Florence, Luce, Ludovic et à tous les internes que j'ai côtoyés durant mon parcours,

A mes amis de faculté de Rennes : Anthony, Benjamin, Bérénice, Camille, Laurent, Morgane, Patrick, Peter, et bien d'autres encore...

A tous ces moments vécus sur les bancs de la faculté et en dehors ! A tous les « on n'y arrivera jamais !!! », à toutes les expériences que nous avons partagées, en salles de TP, en gardes ; de l'amphithéâtre Marcel Simon à la salle Brunotte, vous êtes tous liés à cette thèse.

A Jean-Simon et Philippe

De la salle de bains que vous me laissez à 07h45 tapantes aux soirées hockey, en passant par nos RDV culinaires : vous avez contribué à me sentir bien dans ma nouvelle « Maison Douce Maison ». Je chérirai toujours le 6685 de la rue Saint-Dominique. Merci pour tout !

A toute l'équipe du service de pharmacie du CHU Sainte-Justine

Merci de votre gentillesse et de votre accueil.

A toute l'équipe du service de pharmacie de l'Institut de Cancérologie de Lorraine

Merci de m'avoir accompagnée dans mes premiers pas en oncologie.

A toutes les personnes qui, de près ou de loin, m'ont fait grandir professionnellement

Un très grand merci à vous tous !

A Ronan Le Bars et Didier Squiban

Pour toutes ces heures qu'ils ont accompagnées malgré eux au uilleann pipe et au piano.

A Montréal et au Québec !

TABLE DES MATIERES

Liste des tableaux	1
Liste des figures	2
Liste des annexes.....	3
Liste des abréviations	4
Introduction.....	7
Partie I – Études de surveillance urinaire des professionnels de santé exposés aux antinéoplasiques : revue de la littérature scientifique de 2010 à 2015	9
1.1. Les antinéoplasiques : des médicaments dangereux	9
1.1.1. Définition.....	9
1.1.2. Antinéoplasiques et risque professionnel	9
1.1.3. Médicaments dangereux et surveillance de l’exposition professionnelle	9
1.2. Revue de la littérature : sources et sélection des études.....	10
1.3. Synthèse des données	11
1.4. Discussion.....	25
1.4.1. Diversité des études.....	25
1.4.2. Conscience des risques	25
1.4.3. Limites	25
1.4.4. Pertinence d’un programme de surveillance urinaire.....	26
1.5. Conclusion	26
Partie II – Etude pilote de surveillance urinaire de quatre antinéoplasiques parmi les professionnels de santé canadiens	27
2.1. Contexte.....	27
2.2. Matériel et méthode	28
2.2.1. Protocole	28
2.2.2. Choix des molécules.....	28
2.2.3. Population	31
2.2.4. Période pré-étude	31
2.2.5. Collecte urinaire	32
2.2.6. Analyse des échantillons urinaires	32
2.2.7. Activités à risque d’exposition et mesures de protection	33
2.2.8. Contrôle de l’accès aux données	35
2.3. Résultats	36

2.3.1.	Audits des gestes infirmiers.....	36
2.3.2.	Participants.....	36
2.3.3.	Analyse urinaire	39
2.3.4.	Activités à risque d'exposition.....	40
2.3.5.	Équipement de protection individuel	42
2.4.	Discussion.....	43
2.4.1.	Diminution de la contamination environnementale	43
2.4.2.	Sensibilisation des travailleurs.....	44
2.4.3.	Protection des travailleurs.....	44
2.4.4.	Méthode analytique	45
2.4.5.	Forces	45
2.4.6.	Limites	46
2.5.	Conclusion.....	46
Partie III – Surveillance urinaire des antinéoplasiques en France		48
3.1.	Définitions	48
3.2.	Contexte réglementaire	49
3.3.	Niveaux d'exposition	49
3.4.	Accessibilité aux dosages urinaires d'antineoplasiques.....	50
3.5.	Quelles molécules analyser ?.....	54
3.6.	Conclusion.....	55
Conclusion		56
Références bibliographiques.....		57

Liste des tableaux

Tableau I. Profil des résultats de 24 études de surveillance urinaire en lien avec l'exposition professionnelle aux antinéoplasiques publiées entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2015	13
Tableau II. Paramètres de la méthode analytique	33
Tableau III. Équipement de protection individuel recommandé.....	35
Tableau IV. Résultats des audits des gestes infirmiers.....	37
Tableau V. Profil des participants	39
Tableau VI. Activités à risque d'exposition réalisées par les participants travaillant en hématologie dans les cinq jours précédant le recueil urinaire	41
Tableau VII. Équipement de protection individuel porté par les infirmiers lors de la manipulation des antinéoplasiques	43
Tableau VIII. Renseignements fournis par les laboratoires concernant l'analyse du cyclophosphamide, du 4-hydroxy-cyclophosphamide et de l'ifosfamide en France et en Belgique (base de données Biotox)	52
Tableau IX. Renseignements fournis par les laboratoires concernant l'analyse du méthotrexate et du FBAL en France et en Belgique (base de données Biotox)	53
Tableau X. Indications sur les modalités de recueil urinaire (base de données Biotox)	54

Liste des figures

Figure 1. Structure chimique du cyclophosphamide	29
Figure 2. Structure chimique de l'ifosfamide	30
Figure 3. Structure chimique du méthotrexate.....	30
Figure 4. Structure chimique du 5-fluoro-uracile.....	31
Figure 5. Structure chimique du FBAL	31
Figure 6. Processus du recrutement.....	38

Liste des annexes

Annexe A : Grille d’audit des gestes infirmiers

Annexe B : Journal de Participation – Volet Infirmier

Annexe C : Journal de Participation – Volet Médecin

Annexe D : Journal de Participation – Volet Pharmacien

Annexe E : Journal de Participation – Volet Préparateur en pharmacie

Annexe F : Poupeau C, Tanguay C, Plante C, Gagné S, Caron N, Bussièrès JF. Pilot study of biological monitoring of four antineoplastic drugs among Canadian healthcare workers. J Oncol Pharm Pract. 15 avril 2016.

Annexe G : Poupeau C, Tanguay C, Plante C, Gagné S, Caron N, Bussièrès JF. Pilot study of biological monitoring of four antineoplastic drugs among Canadian healthcare workers. Communication affichée présentée au congrès de la Société canadienne des pharmaciens d’hôpitaux, Toronto (CANADA), 1^{er} février 2016.

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

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

AP : aide-pharmacien

APR : appareil de protection respiratoire

AR : aucune réponse

AS : aide-soignant

ASHP : American society of health-system pharmacists

ASSTSAS : Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales

ATC : anatomique, thérapeutique et chimique

BPP : bonnes pratiques de préparation

CDDP : cisplatine

CHIP : chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale

CHU : Centre hospitalier universitaire

CIRC : Centre international de recherche contre le cancer

CLP : classification labelling and packaging of substances and mixtures

CMR : cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction

CNHIM : Centre national hospitalier d'information sur le médicament

Com : communautaire

CP : cyclophosphamide

DTX : docétaxel

DXR : doxorubicine

EPI : épirubicine

ETO : étoposide

FBAL : alpha-fluoro-béta-alanine

5-FU : 5-fluoro-uracile

GC-MS : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

GC-MS/MS : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem

GEM : gemcitabine

HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance

HPLC-FL : chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la détection en fluorescence

HPLC-MS/MS : chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem

HPLC-UV : chromatographie en phase liquide à haute performance interfacée à un détecteur ultraviolet

IARC : International association of research on cancer

ICC : indice de contact cytotoxique

ICP-MS : plasma induit par un courant de haute fréquence associé à un spectromètre de masse

ICP-SFMS : plasma induit par un courant de haute fréquence associé à un spectromètre de masse à secteur magnétique

IF : ifosfamide

IM : intramusculaire

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

INSPQ : Institut national de santé publique du Québec

IVD : intraveineux direct

LC-MS/MS : chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem

LD : limite de détection

LID : limite inférieure de détection

LIQ : limite inférieure de quantification

LQ : limite de quantification

MTX : méthotrexate

NA : non applicable

NaCl : chlorure de sodium

ND : non disponible

NIOSH : National institute for occupational safety and health

ORL : oto-rhino-laryngologie

OXA : oxaliplatine

4-OH-CP : 4-hydroxy-cyclophosphamide

PCT : paclitaxel

PP : préparateur en pharmacie

Pt : sels de platine

SGH : système global harmonisé

URPP : Unité de recherche en pratique pharmaceutique

VVC : voie veineuse centrale

Introduction

Parmi les nombreux défis de la médecine actuelle, nul ne présente de batailles aussi âprement disputées que le traitement du cancer.

En 1909, le médecin allemand Paul Ehrlich mit au point l'arsphénamine, un puissant antisyphilitique dérivé de l'arsenic. En élaborant le premier médicament de synthèse, il devint le père de la « chimiothérapie », terme qu'il inventa en le définissant comme l'utilisation de substances chimiques pour traiter une maladie. Avant les années 1960, les mécanismes biologiques de la transformation et de la progression tumorale étaient peu connus ; la chirurgie et la radiothérapie dominaient le champ de la thérapie anticancéreuse. Mais ces deux techniques adaptées aux atteintes locorégionales ne permettaient pas d'éradiquer les métastases. Dès lors, la médecine moléculaire devint un enjeu sur lequel des chercheurs de différentes disciplines concentrèrent leurs efforts. D'abord basé sur des observations empiriques, le développement des thérapies anticancéreuses demeura tributaire de la compréhension du fonctionnement tumoral.

Les débuts de l'ère moderne de la chimiothérapie anticancéreuse remontent aux années 1940, lorsque Louis Goodman et Alfred Gilman examinèrent la thérapeutique potentielle de molécules développées comme armes chimiquesⁱ. Ces deux pharmacologistes se basèrent sur des résultats d'autopsie de soldats intoxiqués au gaz moutarde au cours de la Grande Guerre : les victimes présentaient une hypoplasie lymphoïde et une myélosuppression. En raisonnant sur le fait que des doses mesurées d'un agent similaire pourraient induire la régression d'une tumeur lymphoïde, leurs travaux aboutirent à l'administration d'une moutarde azotée à un patient souffrant d'un lymphome non hodgkinien. La rémission fut de courte durée mais le principe est dès lors établi qu'une chimiothérapie anticancéreuse peut conduire à une régression tumorale.

Peu de temps après cette découverte, Sidney Farber élaborait des analogues de l'acide folique tels que l'aminoptérine puis l'améthoptérine, plus connu de nos jours sous le nom de méthotrexateⁱ. En 1948, cette molécule entraîna des rémissions incontestables chez des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïdeⁱ. Dix ans plus tard, son action sur les choriocarcinomes fut responsable de la première guérison d'une tumeur solide par chimiothérapie chez l'Hommeⁱⁱ. Min Chiu Li mit ainsi fin à une longue période de scepticisme dû au manque de rémission durable que promettaient les moutardes azotées à leurs débuts.

Le recours aux polychimiothérapies n'apparut qu'à la fin des années 1960 : le protocole MOMP de Vincent DeVita et de George Canellos en est un exempleⁱⁱ. Cette association de méthylchloréthamine, vincristine, méthotrexate et prednisone permit de traiter des patients présentant un lymphome hodgkinien. Après la découverte de l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante au cours des années 1970, les avancées s'estompèrent. Les quelques succès se révélèrent marginaux en comparaison des bénéfices espérés. Vingt ans plus tard, la révolution des thérapies ciblées apporta un renouveau dans la lutte contre le cancer.

Selon les chiffres avancés par le projet GLOBOCAN, la guerre contre le cancer est loin d'être remportée. La base de données dont il dispose est gérée par le Centre international de recherche contre le cancer ou CIRC (en anglais : International association of research on cancer ou IARC). Il s'agit d'une agence intergouvernementale créée en 1965 par l'Organisation mondiale de la santé. Elle fournit des estimations de prévalence, d'incidence et de mortalité pour 27 cancers dans 184 pays. Entre 2008 et 2012, l'incidence mondiale du cancer est passée de 12,7 millions à 14,1 millions quand la mortalité a augmenté de 7,6 millions à 8,2 millions^{iii,iv}. Pour 2035, GLOBOCAN prévoit une incidence à 24,0 millions et une mortalité à 14,6 millions, tous types de cancers confondus^v. En France métropolitaine, pour l'année 2012, le nombre de nouveaux cas est évalué à 349 000 et les cas de mortalité à 155 000^v. Ces chiffres atteindraient respectivement 463 000 et 221 000 en 2035^v. Si l'on compare ces chiffres à ceux estimés au sein de la population canadienne, l'incidence et la mortalité aux mêmes années augmenteraient de 182 000 à 291 000 et de 74 000 à 133 000 respectivement^v.

Le recours à la chimiothérapie augmente sans cesse. Ceci a des répercussions sur la contamination de l'environnement de travail et auprès des professionnels de santé. La prise de conscience des risques encourus par les travailleurs remonte à la fin des années 1970. A la différence de l'exposition professionnelle au benzène ou au plomb, tous deux connus pour leurs effets toxiques sur la santé, il n'existe ni valeur limite d'exposition professionnelle aux antinéoplasiques, ni valeur limite biologique.

Dans ce contexte, l'objectif principal de ce mémoire est d'évaluer la faisabilité d'un programme de surveillance urinaire des antinéoplasiques auprès des professionnels de santé exerçant en oncologie. L'objectif secondaire est de déterminer les conditions d'exposition qui mènent à la positivité d'échantillons urinaires. Pour conduire cette réflexion, il a été nécessaire d'exposer le contexte et les enjeux d'une telle surveillance en milieu professionnel. Une revue de la littérature scientifique a permis de fournir un état des lieux des connaissances sur la période de 2010 à 2015 (Partie I). Puis la mise en pratique de dosages urinaires a été élaborée au travers d'une étude pilote : celle-ci a été proposée à quatre catégories professionnelles d'un même établissement de santé canadien, le CHU Sainte-Justine, Hôpital Mère-Enfant à Montréal (Canada). C'est en qualité d'assistante de recherche au sein de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP) que j'ai pu participer à ce projet. L'analyse a concerné quatre molécules à savoir le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le méthotrexate et l'alpha-fluoro-béta-alanine (FBAL), métabolite urinaire principal du 5-fluoro-uracile (Partie II). Enfin, suite à cette expérience, la question de la surveillance urinaire des antinéoplasiques en France a été soulevée. (Partie III).

Partie I – Études de surveillance urinaire des professionnels de santé exposés aux antinéoplasiques : revue de la littérature scientifique de 2010 à 2015

1.1. Les antinéoplasiques : des médicaments dangereux

1.1.1. Définition

En 2004, le National institute for occupational safety and health (NIOSH) a publié une alerte afin de sensibiliser les professionnels de santé aux risques liés à la manipulation des médicaments dangereux^{vi}. La définition de ce terme a été initialement proposée en 1990 par l'American society of health-system pharmacists (ASHP) puis révisée par le NIOSH. Ainsi, un médicament doit être considéré comme dangereux s'il présente chez l'homme ou l'animal un ou plusieurs des six critères suivants : cancérigène, tératogène, toxique pour la reproduction/pour un organe à faible dose, génotoxique ou assimilé par sa structure et sa toxicité à un médicament dangereux. Les antinéoplasiques répondent à cette définition et représentent la majorité des médicaments dangereux recensés dans la liste NIOSH 2014 (97/184, 53%)^{vii}.

1.1.2. Antinéoplasiques et risque professionnel

Les professionnels de santé s'exposent de différentes manières aux produits cytotoxiques : l'inhalation d'aérosols et le contact cutané avec des surfaces contaminées représentent les voies d'exposition majoritaires. L'ingestion involontaire par contact main-bouche et l'injection accidentelle par pique sont également possibles. Des études ont mis en évidence un lien entre exposition professionnelle et réactions cutanées^{viii}, perturbations des fonctions de la reproduction^{ix} et atteinte chromosomique^x. Le risque sanitaire dépend de la toxicité intrinsèque du médicament antinéoplasique et de l'importance de l'exposition. C'est pourquoi le NIOSH recommande aux employeurs de mettre en œuvre des contrôles administratifs et techniques afin de s'assurer que les travailleurs appliquent les bonnes pratiques de manipulation et l'utilisation des équipements de protection appropriés.

1.1.3. Médicaments dangereux et surveillance de l'exposition professionnelle

Il existe trois types de surveillance de l'exposition professionnelle aux médicaments dangereux : environnementale, médicale et biologique. Depuis environ vingt ans, la surveillance environnementale est effectuée dans le cadre de travaux de recherche ou de programmes structurés de surveillance. Elle permet la détection de traces de médicaments sur différentes surfaces. Dans la province du Québec (Canada), elle est recommandée annuellement ainsi qu'à chaque changement important de pratique et d'aménagement des locaux par l'Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTSAS)^{xi}. L'Ordre des pharmaciens du Québec recommande également une surveillance

environnementale de la contamination chimique deux fois par année^{xii}. La surveillance médicale s'intéresse à l'apparition de symptômes et de perturbations biologiques potentiellement associées à l'exposition professionnelle. Non spécifique, cette mesure de surveillance périodique est recommandée par le NIOSH^{xiii} à la différence de l'ASSTSAS. Enfin, la surveillance biologique concerne la détection et la quantification de traces médicamenteuses (principe actif ou métabolites) dans l'urine ou le sang. Il s'agit d'un outil de prévention de première ligne qui permet d'évaluer l'exposition globale des travailleurs aux différentes voies d'exposition. L'absence de détection d'antinéoplasiques dans les liquides biologiques devrait être de rigueur et des mesures correctrices devraient être instaurées à court terme en cas de contrôles positifs.

Envisager un programme de surveillance urinaire des antinéoplasiques auprès des professionnels de santé nécessite un état des lieux des connaissances grâce à une revue de la littérature scientifique.

1.2. Revue de la littérature : sources et sélection des études

Afin de recenser les articles pertinents portant sur la surveillance urinaire des professionnels de santé exposés aux antinéoplasiques dans le cadre de leur travail, la base de données Medline a été consultée en utilisant la stratégie suivante : ("antineoplastic agents" [Pharmacological Action] OR "antineoplastic agents" [MeSH Terms] OR ("antineoplastic" [All Fields] AND "agents" [All Fields]) OR "antineoplastic agents" [All Fields]) AND ("occupational exposure" [MeSH Terms] OR ("occupational" [All Fields] AND "exposure" [All Fields]) OR "occupational exposure" [All Fields]). De même, Google Scholar a fait l'objet d'une recherche d'articles scientifiques grâce aux termes : "antineoplastic", "urine" et "occupational exposure". Enfin, une recherche manuelle a complété la méthode à partir des listes de références des articles retenus.

Cette revue de littérature cible tous les articles en anglais et en français qui concernent les professionnels de santé exposés aux antinéoplasiques dans le cadre de leur travail. Seuls les articles publiés entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2015 ont été inclus. Les articles ne comportant pas de résultat urinaire, les études s'intéressant aux vétérinaires, les revues de littérature, les éditoriaux, les lettres à l'éditeur et les résumés de congrès ont été exclus. La sélection des études et l'extraction des données ont été contrôlées et complétées par une seconde assistante de recherche ; toute discordance a été résolue par consensus.

Les éléments d'information suivants ont été systématiquement relevés : auteurs, pays, année de publication, caractère de l'étude (monocentrique *vs.* multicentrique), taille de la population (exposés *vs.* contrôles), profession des participants, méthodes analytiques, médicaments ciblés, limites de détection et de quantification, détails sur les prélèvements urinaires (présence ou non d'une description des pratiques de manipulation des médicaments dangereux [équipement de protection] et d'une description de l'exposition [type d'exposition, quantité d'antinéoplasiques manipulée], type et période de collecte urinaire, nombre de prélèvements, nombre et proportion

de prélèvements positifs, résultats des concentrations urinaires, nombre et proportion des travailleurs positifs. Seules des données descriptives ont été recueillies.

1.3. Synthèse des données

Grâce à Medline, 265 articles ont été identifiés. Trente-neuf ont été sélectionnés selon leur titre puis 18 ont été retenus selon leur résumé. Après lecture, quatre articles ont été exclus pour les motifs suivants : publication dans une autre langue que l'anglais et le français (n=2), revue de littérature (n=1) et hors sujet (n=1). Aux 14 articles restants, dix ont été ajoutés par recherche manuelle.

Les données provenant de 24 articles ont ainsi été collectées (Tableau I)^{xiv-xxxvii}. Elles présentent les travaux de 21 auteurs issus de sept pays : Japon (n=7), Italie (n=6), France (n=4), Canada (n=3), États-Unis (n=2), Belgique (n=1) et Suède (n=1). Ces études ont été menées au sein de 52 établissements de santé : neuf sont à caractère multicentrique et trois rapportent des mesures répétées dans le temps. L'ensemble de ces études regroupe 826 travailleurs exposés et 175 contrôles (données minimales car une étude présente des résultats incomplets). Les catégories professionnelles représentées sont : infirmiers (n=16 études), pharmaciens (n=10), préparateurs en pharmacie (n=8), médecins (n=7), aides-soignants (n=2) et autres catégories (n=8).

Douze antinéoplasiques ainsi qu'un métabolite ont été dosés dans l'urine : cyclophosphamide (n=16 études), sels de platine (n=7), FBAL, métabolite urinaire du 5-fluoro-uracile (5-FU) (n=3), doxorubicine (n=2), épirubicine (n=2), ifosfamide (n=2), 5-FU (n=1), docétaxel (n=1), étoposide (n=1), gemcitabine (n=1), méthotrexate (n=1), paclitaxel (n=1) pémétrédex (n=1). Quinze études se sont intéressées à la quantification d'une seule molécule et les neuf autres au dosage de deux médicaments ou plus.

Neuf méthodes analytiques différentes ont été utilisées : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) (n=7 études), chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS) (n=5), spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS) (n=5), chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem (GC-MS/MS) (n=4), chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) (n=3), chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la détection en fluorescence (HPLC-FL) (n=1), chromatographie en phase liquide à haute performance interfacée à un détecteur ultraviolet (HPLC-UV) (n=1), spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif à secteur magnétique (ICP-SFMS) (n=1), voltamétrie (n=1). Tous médicaments confondus, les limites de détection s'étendent de $1,5 \times 10^{-3}$ à 1,2 ng/ml, et les limites de quantification varient de 2×10^{-3} à 2,0 ng/ml.

Différents types de collectes urinaires ont été recensés : collectes ponctuelles (n=12 études), collectes de 24h (n=10), de 29h (n=1), de 28-30h (n=1), de 8h (n=1) et de 4h (n=1).

L'ensemble des études présentées dans cette revue de littérature totalise 1648 collectes urinaires avec une grande variabilité quant aux valeurs obtenues. Considérons la molécule la plus dosée, à savoir le cyclophosphamide : l'étendue des valeurs positives concernant les collectes de 24h est de 2,7 à 474 ng/24h. Pour les prélèvements urinaires ponctuels, la plus petite valeur positive retrouvée est de $0,043 \times 10^{-3}$ ng/ml et la plus grande est de 10,0 ng/ml.

La totalité des résultats sont négatifs pour six études : il s'agit de trois études avec collectes urinaires ponctuelles et répétées, de deux études avec collectes ponctuelles et d'une étude avec collecte urinaire de 24h. Cent-cinquante-cinq travailleurs sont concernés par ces résultats. Notons que cinq de ces six études comportent au moins un prélèvement de surface positif réalisé en parallèle des mesures urinaires. Seize autres études présentent des échantillons positifs. Enfin, deux études ont démontré l'utilité de mesures répétées. Dans un cas, la proportion de travailleurs ayant des échantillons positifs au cyclophosphamide ou au méthotrexate a diminué de 36% à 0% entre 2001 et 2010^{xiv}. Dans le second, une sensibilisation du personnel au moyen d'une liste de vérification des pratiques a permis de réduire de 45% à 0% le nombre d'échantillons positifs au cyclophosphamide^{xv}.

Une étude s'est intéressée à la contamination biologique avant et après utilisation d'un système clos pour la préparation et l'administration des médicaments dangereux : la proportion de travailleurs positifs à l'analyse a diminué de 100% à 50%^{xvi}. Cinq études relatent de la contamination urinaire lors de procédures spécifiques : quatre études traitent de la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) et une cinquième expose le recours à un système de préparation robotique. Concernant la CHIP, deux études ont présenté des résultats positifs auprès des travailleurs.

Cinq articles ne donnent aucune information sur les pratiques de manipulation et d'exposition ; deux décrivent seulement l'exposition. La proportion de travailleurs exposés ayant un prélèvement positif s'étend de 0% (n=10 études) à 100% (n=4). En ne retenant que les études permettant de calculer le taux de travailleurs positifs (n=23), la proportion totale de travailleurs comportant au moins un prélèvement urinaire positif est de 21% (173/809), toutes molécules et méthodes analytiques confondues. Pour ce calcul, seule la situation la plus à risque a été incluse lorsque plusieurs situations étaient comparées (par exemple : les préparations avant le référencement et l'utilisation d'un système clos, les travailleurs exposés lors d'une CHIP). Concernant le cyclophosphamide (n=11 études), la proportion totale de travailleurs comportant au moins un prélèvement urinaire positif est de 38% (103/270). Pour les sels de platine (n=6), cette proportion atteint 19% (13/70).

Tableau I. Profil des résultats de 24 études de surveillance urinaire en lien avec l'exposition professionnelle aux antinéoplasiques publiées entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2015

Auteurs Pays Année	Devis (n centres) Population (n travailleurs) Professions (n travailleurs)	Méthode Médicaments - Limites (ng/ml)	Prélèvements urinaires - Pratiques de manipulation et exposition - Type de collecte - Période de collecte - Prélèvements (n)	Prélèvements positifs n (%)	Travailleurs positifs n (%)	Concentrations (ng/ml)
Friese et al. ^{xvii} <i>États-Unis</i> 2015	Monocentrique (1) Population o Exposés (17) (incluant 9 exposés à un déversement) Profession o Infirmiers (17)	LC-MS/MS DTX - LIQ : 0,025 - LD : ND ETO - LIQ : 0,02 - LD : ND Pémétrexed - LIQ : 0,10 - LD : ND	- Pratique de manipulation et exposition décrites grâce à un questionnaire prospectif pendant 6 mois puis à un questionnaire rétrospectif - Type : collecte urinaire de 8h o En cas de déversement : urines à partir de la 4 ^e heure post exposition o En l'absence de déversement : urines des 4 dernières heures de la période de travail et urines des 4 heures suivantes - Période : 6 mois	Exposés : - DTX : 7/9 (77,7%) - ETO : 1/8 (12,5%) - Pémétrexed 0/9 (0%)	Exposés : 8/17 (47%)	Exposés : - DTX : Min : LD Max : 0,58 - ETO : Min : LD Max : LIQ - Pémétrexed < LD
Hon et al. ^{xviii} <i>Canada</i> 2015	Multicentrique (6) Population o Exposés (103 au prélèvement #1 dont 98 ont participé au prélèvement #2) Professions (prélèvement #1 contre prélèvement #2) o Infirmiers (29 c. 28) o Pharmaciens (16 c. 16) o PP (21 c. 21) o Autres (37 c. 33)	HPLC-MS/MS CP LD : 0,05 LQ : ND	- Pratique de manipulation non décrite - Exposition décrite grâce à un questionnaire puis lors d'un entretien avec un membre de l'équipe après la collecte urinaire - Type : collecte urinaire de 24h - Période : 2 collectes à 3 semaines d'intervalle entre juin 2010 et février 2011 - 201 prélèvements	Exposés : 111/201 (55%)	Exposés : - Prélèvement #1 : 41/103 (40%) - Prélèvement #2 : 70/98 (71%)	Exposés : - Max : 2,37 (chez un PP) - Moyenne : 0,156 - 75 ^e percentile : 0,129

Auteurs Pays Année	Devis (n centres) Population (n travailleurs) Professions (n travailleurs)	Méthode Médicaments - Limites (ng/ml)	Prélèvements urinaires - Pratiques de manipulation et exposition - Type de collecte - Période de collecte - Prélèvements (n)	Prélèvements positifs n (%)	Travailleurs positifs n (%)	Concentrations (ng/ml)
Ramphal et al. ^{xix} <i>Canada</i> 2015	Monocentrique (1) Population <ul style="list-style-type: none"> o Exposés (7) o Contrôles (5) Professions <ul style="list-style-type: none"> o Pharmaciens (6) o PP (4) o Autres (2) (AP) 	GC-MS CP LID : 0,01 LIQ : ND	- Pratique de manipulation et exposition non décrites, mais recueillies grâce à un questionnaire (résultat non présenté) - Type : collecte urinaire de 24h <ul style="list-style-type: none"> o Du milieu de la période de travail jusqu'à 24h après la fin de la période de travail o 2 séries de prélèvements pour le groupe contrôle sur 2 jours différents <ul style="list-style-type: none"> ▪ Série 1 : contrôles exposés à la pharmacie d'oncologie le jour de l'analyse. ▪ Série 2 : 1/5 contrôle exposé à la pharmacie d'oncologie et 4/5 contrôles non exposés à la pharmacie d'oncologie - Période : de 2008 à 2009 - ND	Exposés : 20/56 (36%) - Pharmaciens : 9/24 (37,5%) - PP : 5/16 (31%) - Autres (AP) : 6/16 (37,5%) Contrôles (série 1) : 38/47 (81%) - Pharmaciens : 20/27 (74%) - PP : 18/20 (90%) Contrôles (série 2) : ND	Exposés : 7/7 (100%) - Pharmaciens : 3/3 (100%) - PP : 2/2 (100%) - Autres (AP) : 2/2 (100%) Contrôles (série 1) : 5/5 (100%) - Pharmaciens : 3/3 (100%) - PP : 2/2 (100%) Contrôles (série 2) : 1/5 (20%)	Exposés (ng/24h) : Min : 6 Max : 66,5 - Pharmaciens (ng/24h) : Min : 6 Max : 36,2 - PP (ng/24h) : Min : 12 Max : 66,5 - Autres (AP) (ng/24h) : Min : 7,6 Max : 28,2 Contrôles (série 1) (ng/24h) : Min : 30 Max : 108,3 - Pharmaciens (ng/24h) : Min : 30 Max : 108,3 - PP (ng/24h) : Min : 38,9 Max : 51,2 Contrôles (série 2) (ng/ml) : Min < LID Max : 0,14

Auteurs Pays Année	Devis (n centres) Population (n travailleurs) Professions (n travailleurs)	Méthode Médicaments - Limites (ng/ml)	Prélèvements urinaires - Pratiques de manipulation et exposition - Type de collecte - Période de collecte - Prélèvements (n)	Prélèvements positifs n (%)	Travailleurs positifs n (%)	Concentrations (ng/ml)
Sessink et al.^{xx} <i>Belgique</i> 2015	Monocentrique (1) Population o Exposés (2) Profession o PP (2)	GC-MS CP LD : 0,01 LQ : ND	- Pratique de manipulation et exposition décrites - Type : collecte urinaire de 24h o Urine durant la journée (sans c. avec système robotique) - Période : 2 jours : 21- 22 Février 2012 - 14 prélèvements	Exposés : 0/14 (0%) Sans robot : 0/4 (0%) Avec robot : 0/10 (0%)	Exposés : 0/2 (0%) Sans robot : 0/1 (0%) Avec robot : 0/2 (0%)	Exposés : < LD
Villa et al.^{xxi} <i>France</i> 2015	Multicentrique (2) Population o Exposés (29) o Contrôles (7) Professions o Infirmiers (ND) o Médecins (ND) o Autres (ND)	ICP-MS Pt (OXA) LD : 0,005 LQ : 0,016	- Pratique de manipulation et exposition décrites pour la procédure CHIP - Type : ponctuel o Urine avant la CHIP o Urine du matin après la CHIP - Période : ND - ND	Exposés avant la procédure : 1/42 (2,4%) Exposés après la procédure : 0% Contrôles : 0%	Exposés avant la procédure : 1/29 (3,45%) Exposés après la procédure : 0/29 (0%) Contrôles : 0/7 (0%)	Exposés avant la procédure : - Min : LD - Max : < LQ Exposés après la procédure : < LD Contrôles < LD
Caneparo et al.^{xxii} <i>Italie</i> 2014	Monocentrique (1) Population o Exposés (5) Professions o Infirmier (1) o Médecins (4)	ICP-MS Pt (CDDP) LD : 1 LQ : ND	- Pratique de manipulation et exposition décrites pour la procédure CHIP o 1 échantillon avant la CHIP o 1 échantillon après la CHIP o 1 échantillon 24h après la CHIP - Type : ponctuel et répété - Période : 2 jours non consécutifs - 30 prélèvements	Exposés : 0/30 (0%)	Exposés : 0/5 (0%)	Exposés : < LD

Auteurs <i>Pays</i> <i>Année</i>	Devis (n centres) Population (n travailleurs) Professions (n travailleurs)	Méthode Médicaments - Limites (ng/ml)	Prélèvements urinaires - Pratiques de manipulation et exposition - Type de collecte - Période de collecte - Prélèvements (n)	Prélèvements positifs n (%)	Travailleurs positifs n (%)	Concentrations (ng/ml)
Ramphal et al. ^{xxiii} Canada 2014	Monocentrique (1) Population o Exposés (41) o Contrôles (49) Professions o Infirmiers (80) o Autres (10)	GC-MS CP LID : 0,01 LIQ : 0,01	- Pratique de manipulation et exposition de la journée de recueil décrites et recueillies grâce à un questionnaire - Type : collecte urinaire de 28-30h o Du milieu de la période de travail jusque 24h après la fin de la période de travail (exposés et contrôles infirmiers) - Type : collecte urinaire de 24h o Selon convenance (contrôles communautaires) - Période : 4 mois - 90 prélèvements	Exposés : 14/41 (34%) Contrôles infirmiers : 13/39 (33%) Contrôles com. : 0/10 (0%)	Exposés : 14/41 (34%) Contrôles infirmiers : 13/39 (33%) Contrôles com. : 0/10 (0%)	Exposés (ng/24h) (n=13) Min : 12 Max : 474 Moyenne : 162 Médiane : 39 Contrôles infirmiers (ng/24h) : Min : 18 Max : 286 Moyenne : 88 Médiane : 52 Contrôles com. : < LID
Miyake et al. ^{xvi} Japon 2013	Monocentrique (1) Population 2007 o Exposés (4) Profession o Pharmaciens (4)	GC-MS/MS CP LD : 0,01 LQ : ND	- Pratique de manipulation et exposition décrites - Type : collecte urinaire de 24h o Urine du début de la journée de manipulation au lendemain matin - Période : 30 août au 11 septembre 2007 - 34 prélèvements	Exposés avant utilisation d'un système clos : 26/34 (76.5%)	Exposés avant utilisation d'un système clos : 4/4 (100%)	Exposés avant utilisation d'un système clos (ng/24h) : 4 collectes positives, soit 34,9 ; 27 ; 56,5 ; 71,3 Moyenne : 47,4

Auteurs Pays Année	Devis (n centres) Population (n travailleurs) Professions (n travailleurs)	Méthode Médicaments - Limites (ng/ml)	Prélèvements urinaires - Pratiques de manipulation et exposition - Type de collecte - Période de collecte - Prélèvements (n)	Prélèvements positifs n (%)	Travailleurs positifs n (%)	Concentrations (ng/ml)
Miyake et al. ^{xvi} <i>Japon</i> 2013 (suite)	Monocentrique (1) Population 2008-2009 o Exposés (4) Profession o Pharmaciens (4)		- Pratique de manipulation et exposition décrites - Type : collecte urinaire de 24h o Urine du début de la journée de manipulation au lendemain matin - Période : 7 novembre 2008 au 17 mars 2009 - 31 prélèvements	Exposés après utilisation d'un système clos : 2/31 (6.45%)	Exposés après utilisation d'un système clos : 2/4 (50%)	Exposés après utilisation d'un système clos (ng/24h) : 2 collectes positives, soit 6,4 ; 7,8 Moyenne : 3,6
Kopp et al. ^{xxiv} <i>France</i> 2012	Multicentrique (2) Population o Exposés (10) o Contrôles (5) Profession o Autres (personnel pharmaceutique)	Voltamétrie Pt LD : ND LQ : 0,002	- Pratique de manipulation et exposition décrites - Type : ponctuel et répété o 1 échantillon le lundi avant le début de la période de travail o 1 échantillon le vendredi avant le début de la période de travail o 1 échantillon le vendredi après la période de travail - Période : 2 jours non consécutifs - 37 prélèvements (30 exposés c. 7 contrôles)	Toute population confondue : 37/37 (100%)	Exposés : 10/10 (100%) Contrôles : 5/5 (100%)	Toute population confondue : Min : 0.8×10^{-3} Max : $4,6 \times 10^{-3}$
Sabatini et al. ^{xiv} <i>Italie</i> 2012	Monocentrique (1) Population 2001 o Exposés (50) o Contrôles (50) Profession 2001 o Infirmiers (100)	LC-MS/MS CP - LD : 0,04 - LQ : ND MTX : - LD : 0,2 - LQ : ND	- Pratique de manipulation et exposition non décrites - Type : ponctuel o 1 échantillon à la fin de la période de travail, au moins 4 h après la manipulation - Période : 2001 - 100 prélèvements	Exposés : - CP : 6/50 (32%) - MTX : 8/50 (16%)	Exposés : 18/50 (36%)	Exposés : - CP : Min : 0,06 Max : 10,00 - MTX Min : 0,30 Max : 2,01

Auteurs Pays Année	Devis (n centres) Population (n travailleurs) Professions (n travailleurs)	Méthode Médicaments - Limites (ng/ml)	Prélèvements urinaires - Pratiques de manipulation et exposition - Type de collecte - Période de collecte - Prélèvements (n)	Prélèvements positifs n (%)	Travailleurs positifs n (%)	Concentrations (ng/ml)
Sabatini et al. ^{xiv} <i>Italie</i> 2012 (suite)	Monocentrique (1) Population 2005 o Exposés (81) Professions 2005 o Infirmiers (ND) o PP (ND)		- Pratique de manipulation et exposition non décrite - Type : ponctuel o 1 échantillon à la fin de la période de travail au moins 4 h après la manipulation - Période : 2005 - 81 prélèvements	Exposés : - CP : 7/81 (9%) - MTX : 3/81 (4%)	Exposés : 9/81 (11%)	Exposés : - CP : Min : 0,08 Max : 0,25 - MTX : Min : 0,40 Max : 0,58
	Monocentrique (1) Population 2010 o Exposés (54) Professions 2010 o Infirmiers (50) o PP (4)		- Pratique de manipulation et exposition non décrites - Type : ponctuel o 1 échantillon à la fin de la période de travail au moins 4 h après la manipulation - Période : 2010 - 54 prélèvements	Exposés : 0/54 (0%)	Exposés : 0/54 (0%)	Exposés : < LOD
Yoshida et al. ^{xv} Japon 2012	Monocentrique (1) Population 2007-2008 o Exposés (8) Profession o Pharmaciens (8)	GC-MS CP - LD : 0,003 - LQ : 0,02 FBAL - LD : 0,016 - LQ : 0,04	- Pratique de manipulation décrite sous forme de score et exposition décrite pour chaque période de collecte - Type : collecte urinaire de 24h o Avant la préparation jusqu'au lendemain - Période : octobre 2007, février 2008 et décembre 2008 (score de qualité < 80%) - 11 prélèvements	2007-2008 : - CP : 5/11 (45%) - FBAL : 6/11 (55%)	2007-2008 : ND	2007-2008 : - CP : Max ~ 40 ng/24h - FBAL : Max ~ 280 ng/24h

Auteurs Pays Année	Devis (n centres) Population (n travailleurs) Professions (n travailleurs)	Méthode Médicaments - Limites (ng/ml)	Prélèvements urinaires - Pratiques de manipulation et exposition - Type de collecte - Période de collecte - Prélèvements (n)	Prélèvements positifs n (%)	Travailleurs positifs n (%)	Concentrations (ng/ml)
Yoshida et al. ^{xv} <i>Japon</i> 2012 (suite)	Monocentrique (1) Population 2011 o Exposés (4) Profession o Pharmaciens (4)		- Pratique de manipulation décrite sous forme de score et exposition décrite pour chaque période de collecte - Type : collecte urinaire de 24h o Avant la préparation jusqu'au lendemain - Période : février 2011 et juin 2011 (score de qualité > 80%) - 6 prélèvements	2011 : - CP : 0/6 (0%) - FBAL : 1/6 (17%)	2011 : - CP : 0/4 (0%) - FBAL : 1/4 (25%)	2011 : - CP : < LOD - FBAL : Max ~ 40 ng/24h
Sottani et al. ^{xxv} <i>Italie</i> 2012	Multicentrique (4) Population o Exposés (36) Professions o Infirmiers (25) o PP (11)	HPLC-MS/MS CP, GEM et IF - LID : ND - LIQ : 0,2	- Pratique de manipulation et exposition de la journée de recueil décrites et recueillies grâce à un questionnaire - Type : ponctuel o Urines avant la période de travail o Urines après la période de travail d'au moins 6h - Période : 2009 - ND	Exposés : ND	Exposés : 0/36 (0%)	Exposés : < LID
Hama et al. ^{xxvi} <i>Japon</i> 2011	Monocentrique (1) Population o Exposé (1) Profession o Pharmacien (1)	GC-MS/MS CP - LD : 0,01 - LQ : ND	- Pratique de manipulation et exposition décrites pour la période de collecte - Type : collecte urinaire de 29h - Période : 2 jours consécutifs - 7 prélèvements	Exposé : 1/7 (14%)	Exposé : 1/1 (100%)	Exposé (ng/24h) : 13,5

Auteurs Pays Année	Devis (n centres) Population (n travailleurs) Professions (n travailleurs)	Méthode Médicaments - Limites (ng/ml)	Prélèvements urinaires - Pratiques de manipulation et exposition - Type de collecte - Période de collecte - Prélèvements (n)	Prélèvements positifs n (%)	Travailleurs positifs n (%)	Concentrations (ng/ml)
Sugiura et al. ^{xxvii} <i>Japon</i> 2011	Monocentrique (1) Population o Exposés (10) Professions o Infirmiers (4) o Médecins (3) o Pharmaciens (3)	GC-MS/MS CP - LD : 0,01 - LQ : ND	- Pratique de manipulation et exposition non décrite - Type : collecte urinaire de 24h - Période : février 2006 - 62 prélèvements	Exposés : 11/62 (18%) - Infirmiers ND - Médecins ND - Pharmaciens 0%	Exposés : 3/10 (30%) - Infirmiers : 2/4 (50%) - Médecins : 1/3 (33%) - Pharmaciens : 0/3 (0%)	Exposés (ng/24h) Min : 12 Max : 42 - Infirmiers (ng/24h) : 34 t 42 - Médecins (ng/24h) : 12 - Pharmaciens < LD
Villarini et al. ^{xxviii} <i>Italie</i> 2011	Monocentrique (1) Population o Exposés (40) Professions o Infirmiers (ND) o PP (ND) o Autres (ND)	GC-MS CP - LD : 0,1 - LQ : ND	- Pratique de manipulation et exposition des 6 mois précédant la collecte décrites et recueillies grâce à un questionnaire - Type : ponctuel o Urines en fin de la période de travail - Période : ND - ND	ND	Exposés : 7/40 (17,5%) (soit 7 infirmiers)	Exposés : Min : LD Max : 1,2
Connor et al. ^{xxix} <i>États-Unis</i> 2010	Multicentrique (3) Population o Exposés (68) o Contrôles (53) Professions (exposés c. contrôles) o AS (4c.6) o Infirmiers (47c.33) o Pharmaciens (9c.12) o PP (8c.2)	HPLC-MS/MS CP et PCT - LD : 0,015 - LQ : ND	- Pratique de manipulation et exposition décrites et recueillies avec un journal de bord quotidien sur 6 semaines pré-collecte - Type : collecte urinaire de 2 fois 4h o 4 dernières heures de la période de travail o 4 premières heures suivant la fin de la période de travail - Période : ND - 119 prélèvements	Exposés : 3/67 (4,5%) Contrôles : 0/52 (0%)	Exposés : 3/67 (4,5%) Contrôles : 0/52 (0%)	Exposés : CP (2 pharmaciens) - 0,043×10 ⁻³ - 0,079×10 ⁻³ PCT (1 PP) : - 0,01×10 ⁻³ Contrôles : < LOD

Auteurs Pays Année	Devis (n centres) Population (n travailleurs) Professions (n travailleurs)	Méthode Médicaments - Limites (ng/ml)	Prélèvements urinaires - Pratiques de manipulation et exposition - Type de collecte - Période de collecte - Prélèvements (n)	Prélèvements positifs n (%)	Travailleurs positifs n (%)	Concentrations (ng/ml)
Konate et al. ^{xxx} <i>France</i> 2010	Monocentrique (1) Population o Exposés (11 ; 7) o Contrôles (6) Professions o Infirmiers (ND) o Médecins (ND) o Autres (ND)	ICP-MS Pt (OXA) - LD : $1,5 \times 10^{-3}$ - LQ : 5×10^{-3}	- Pratique de manipulation non décrite mais exposition décrite pour la procédure CHIP - Type ponctuel et répété o 1 échantillon avant la CHIP o 1 échantillon après la CHIP - Période : 1 jour - 24 prélèvements	Exposés avant procédure : 5/11 (45.5%) Exposés après procédure : 3/7 (43%) Contrôles avant procédure : 1/6 (17%)	Exposés avant procédure : 5/11 (45,5%) Exposés après procédure : 3/7 (43%) Contrôles avant procédure : 1/6 (17%)	Exposés avant procédure : Min : LOD Max : LOQ Exposés après procédure : Min : LD Max : LQ Contrôles avant procédure : $5,8 \times 10^{-3}$
Maeda et al. ^{xxxi} <i>Japon</i> 2010	Monocentrique (1) Population o Exposés (8) Professions o Infirmiers (2) o Pharmaciens (6)	LC-MS/MS CP et IF - LID : 0,4 - LIQ : 0,4	- Pratique de manipulation et exposition pré-collecte urinaire décrite - Type : échantillons ponctuels et répétés o Échantillon durant la période de travail après administration du CP (2 infirmiers) o Échantillon 6-10h ou 20-24h après préparation de CP (6 pharmaciens) - Type : collecte urinaire de 24h o Après préparation de CP (1 pharmacien) - Période : ND - 35 prélèvements	Exposés : 0/35 (0%)	Exposés : 0/8 (0%)	Exposés : < LID

Auteurs Pays Année	Devis (n centres) Population (n travailleurs) Professions (n travailleurs)	Méthode Médicaments - Limites (ng/ml)	Prélèvements urinaires - Pratiques de manipulation et exposition - Type de collecte - Période de collecte - Prélèvements (n)	Prélèvements positifs n (%)	Travailleurs positifs n (%)	Concentrations (ng/ml)
Näslund Andréasson et al. ^{xxxii} <i>Suède</i> 2010	Monocentrique (1) Population o Exposés (2) Professions o Médecin (1) o Autre (1)	ICP-SFMS Pt (OXA) - LID: 0,01 - LIQ : ND	- Pratique de manipulation et exposition pour chaque procédure CHIP décrites - Type : ponctuel et répété o Urine avant l'intervention CHIP o Urine 2h après la fin du traitement o Urine 12 à 15h après l'intervention CHIP - Période : 2008 - 36 prélèvements	Exposés : 0/36 (0%)	Exposés : 0/2 (0%)	Exposés : < LD
Ndaw et al. ^{xxxiii} <i>France</i> 2010	Monocentrique (1) Population o Exposés (19) Professions o AS (8) o Infirmiers (5) o PP (6)	HPLC-MS/MS FBAL - LD : ND - LQ : 1	- Pratique de manipulation et exposition non décrites - Type : ponctuel et répété o 1 échantillon en fin de période de travail (64 prélèvements) o 1 échantillon après la période de travail (57 prélèvements) - Période : 5 jours consécutifs - 121 prélèvements	Exposés : 35/121 (29%) - AS : 16/43 (37%) - Infirmiers : 4/26 (15%) - PP : 15/52 (29%)	Exposés : 14/19 (74%) - AS : 7/8 (88%) - Infirmiers : 2/5 (40%) - PP : 5/6 (83%)	Exposés : Min : LQ Max : 22,7 - AS : Min : 1,00 Max : 9,85 - Infirmiers : Min : 1,27 Max : 22,7 - PP : Min : 1,17 Max : 6,06
Pieri et al. ^{xxxiv} <i>Italie</i> 2010	Multicentrique (2) Population o Exposés (56) Profession o Infirmiers (56)	HPLC-FL DXR - LD : 0,6 - LIQ : 1,1 EPI - LD : 1,2 - LIQ : 2,0	- Pratique de manipulation et exposition décrites et recueillies grâce à un questionnaire - Type : ponctuel o 1 échantillon en fin de période de travail - Période : ND - 56 prélèvements	Exposés : 5/56 (9%)	Exposés : 5/56 (9%)	Exposés : DXR : 17,0 et 33,9 ÉPI : 42,0 ; 60,7 ; 72,6 ; 84,1

Auteurs Pays Année	Devis (n centres) Population (n travailleurs) Professions (n travailleurs)	Méthode Médicaments - Limites (ng/ml)	Prélèvements urinaires - Pratiques de manipulation et exposition - Type de collecte - Période de collecte - Prélèvements (n)	Prélèvements positifs n (%)	Travailleurs positifs n (%)	Concentrations (ng/ml)
Sugiura et al. ^{xxxv} <i>Japon</i> 2010	Multicentrique (6) Population o Exposés (41) Professions o Infirmiers (13) o Médecin (1) o Pharmaciens (27)	GC-MS/MS CP - LD : ND - LQ : ND	- Pratique de manipulation et exposition non décrites - Type : collecte urinaire de 24h - Période : ND - 276 prélèvements	Exposés 90/276 (33%) - Infirmiers 11/80 (14%) - Médecins 0/3 (0%) - Pharmaciens 79/193 (41%)	Exposés 23/41 (56%) - Infirmiers 5/13 (38%) - Médecins 0/1 (0%) - Pharmaciens 18/27 (67%)	Exposés (ng/24h) Min : 2,7 Max : 462,8 - Infirmiers (ng/24h) Min : 2,7 Max : 128,6 - Médecins < LOD - Pharmaciens (ng/24h) Min : 3,2 Max : 462,8
Turci et al. ^{xxxvi} <i>Italie</i> 2010	Multicentrique (7) Population o Exposés (102) Professions o Médecins (3) o Autres (99) (38 à la préparation, 61 à l'administration)	HPLC-MS/MS o CP, PCT, DXR, EPI ICP-MS o Pt HPLC-UV o 5-FU GC-MS o FBAL - LQ : variables - LD : ND	- Pratique de manipulation et exposition décrites et recueillies grâce à un questionnaire et un entretien - Type : ponctuel o Urines avant la période de travail o Urines après la période de travail o ± 1 un échantillon en milieu de période de travail - Période : 2003-2007 - 207 prélèvements	Exposés : 0/207 (0%)	Exposés : 0/102 (0%)	Exposés : < LQ

Auteurs Pays Année	Devis (n centres) Population (n travailleurs) Professions (n travailleurs)	Méthode Médicaments - Limites (ng/ml)	Prélèvements urinaires - Pratiques de manipulation et exposition - Type de collecte - Période de collecte - Prélèvements (n)	Prélèvements positifs n (%)	Travailleurs positifs n (%)	Concentrations (ng/ml)
Yoshida et al. ^{xxxvii} <i>Japon</i> 2010	Multicentrique (5) Population o Exposés (17) Profession o Pharmaciens (17)	GC-MS CP - Limite de mesure : 0,1 ng ICP-MS Pt - Limite de mesure : 2,0 ng	- Pratique de manipulation et exposition décrites et recueillies grâce à un entretien - Type : collecte urinaire de 24h o Du début de la préparation jusqu'au lendemain - Période : septembre 2007 à mars 2009 - ND	ND	Exposés : - CP : 3/17 (18%) - Pt : 0/17 (0%)	Exposés : - CP (ng/24h) : 3 collectes positives, soit 6,7 ; 11 ; 52 - Pt : < LOD

Légende. AP : aide-pharmacien ; AS : aide-soignant ; CDDP : cisplatine ; CHIP : chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale ; com. : communautaire ; CP = cyclophosphamide ; DTX : docétaxel ; DXR : doxorubicine ; EPI : épirubicine ; ETO : étoposide ; FBAL : alpha-fluoro-béta-alanine ; GC-MS : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse ; GC-MS/MS : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem ; GEM : gemcitabine ; HPLC-FL : chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la détection en fluorescence ; HPLC-MS/MS : chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem ; ICP-MS : plasma induit par un courant de haute fréquence associé à un spectromètre de masse ; ICP-SFMS : plasma induit par un courant de haute fréquence associé à un spectromètre de masse à secteur magnétique ; IF : ifosfamide ; LC-MS/MS : chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem ; LD : limite de détection ; LID : limite inférieure de détection ; LIQ : limite inférieure de quantification ; LQ : limite de quantification ; MTX : méthotrexate ; ND = non disponible ; OXA : oxaliplatine ; PCT : paclitaxel ; PP : préparateur en pharmacie ; Pt : sels de platine

1.4. Discussion

Cette revue documentaire présente les résultats de 24 études publiées sur la surveillance urinaire des antinéoplasiques auprès des professionnels de santé au sein de sept pays entre 2010 et 2015. Ces études concernent 826 travailleurs exposés. L'exposition professionnelle aux médicaments dangereux ne concerne pas tous les acteurs de soins. Cependant, considérant le nombre croissant de médicaments classés comme tels par le NIOSH, l'exposition professionnelle est une préoccupation qui dépasse les frontières de l'oncologie et du milieu hospitalier.

1.4.1. *Diversité des études*

Neuf méthodes analytiques différentes sont utilisées dans la mesure urinaire de 12 médicaments antinéoplasiques et d'un métabolite ; les limites de détection et de quantification varient selon les équipes de recherche. De même, les techniques de recueil urinaire ne sont pas uniformes : elles se composent pour moitié de prélèvements ponctuels (n=12) et de collectes sur plusieurs heures consécutives (n=12). Seules sept études incluent des participants témoins et certains articles ne décrivent pas l'exposition réelle des travailleurs et leurs pratiques de manipulation. La comparaison inter-études en est d'autant plus limitée.

1.4.2. *Conscience des risques*

Six études n'ont pas détecté de traces urinaires chez les 155 travailleurs exposés aux antinéoplasiques. Il est difficile d'établir une intervention en particulier ayant contribué à réduire ou à rendre indétectable les traces urinaires de ces médicaments dangereux. Plusieurs auteurs mettent en avant un respect accru des mesures de protection.

Deux études ont comparé les taux de contamination des travailleurs au fil des ans et ont constaté une diminution de ceux-ci. Augmenter le niveau de conscience des risques et des connaissances de mesures de protection permet de réduire la contamination. L'une de ces deux études a créé un score de qualité entre les deux moments de mesure. L'autre a démontré une diminution de la contamination suite à l'utilisation d'un système clos ; néanmoins, plusieurs mois se sont écoulés entre les deux mesures, donc l'effet d'amélioration temps-dépendant a pu contribuer à cette diminution. Il est encourageant de constater que les établissements de santé appliquant les bonnes pratiques de travail, ayant accès à des équipements sécuritaires et fournissant des équipements de protection appropriés permettent de limiter la contamination de leurs employés.

1.4.3. *Limites*

La revue ne cible que les études publiées de 2010 à 2015. Il est difficile de les comparer étant donné l'hétérogénéité des méthodes analytiques, des techniques de prélèvements et de la façon

dont les résultats sont présentés. Néanmoins, élargir la période de recherche n'aurait que peu d'impact sur le profil des résultats présentés. Chaque médicament présente une pharmacocinétique et une pharmacodynamie qui lui sont propres, ce qui limite les comparaisons. Chaque établissement de santé comporte un environnement de travail distinct et des pratiques professionnelles variables. Le taux d'adhésion à ces pratiques varie considérablement dans le temps et entre les individus. Ainsi, la diversité des méthodologies présentées peut permettre aux futures équipes de recherche d'anticiper les problématiques rencontrées, d'améliorer leur méthodologie et l'interprétation des données.

1.4.4. Pertinence d'un programme de surveillance urinaire

Les articles recensés entre 2010 et 2015 exposent des études effectuées dans un cadre de recherche. Envisager un programme de surveillance biologique des professionnels de santé nécessite de clarifier plusieurs points, à commencer par les conséquences qu'auraient des prélèvements positifs : conséquences d'assurance pour les travailleurs voire des poursuites judiciaires à l'encontre de l'employeur ?

Un programme de surveillance idéal devrait présenter un bon rapport coût-bénéfice. Par exemple, la quantification d'un grand nombre de médicaments par collectes urinaires de 24h augmenterait les probabilités de détection, mais cette option serait trop coûteuse aux employeurs et/ou aux régimes de santé. En outre, la mise en place d'un programme de surveillance urinaire repose sur plusieurs conditions de succès, notamment le soutien d'un organisme en santé et sécurité au travail, une information complète et organisée au personnel et un dynamisme dans les changements requis en cas de résultats positifs.

1.5. Conclusion

Cette revue de la littérature démontre la pertinence d'un projet de recherche sur la surveillance urinaire des professionnels de santé exposés dans le cadre de leur travail aux antinéoplasiques. Pour un quart des études présentées, aucune trace de médicaments antinéoplasiques n'a été détectée dans l'urine. Le manque de détails en termes de techniques de manipulation et de condition d'exposition complique l'interprétation de certaines études ; ces éléments devraient être systématiquement rapportés afin de comparer les résultats et d'identifier les facteurs responsables d'une contamination. Les études publiées traitent majoritairement des professionnels de santé qui manipulent directement les médicaments dangereux : infirmiers, médecins, pharmaciens et préparateurs en pharmacie. Toutefois, il y aurait un intérêt à évaluer la contamination chez des travailleurs exposés indirectement, tels que les techniciens de surface et les agents administratifs.

Partie II – Etude pilote de surveillance urinaire de quatre antinéoplasiques parmi les professionnels de santé canadiens

2.1. Contexte

Au sein d'un établissement de santé, l'exposition professionnelle aux antinéoplasiques est calquée sur le circuit du médicament : à la réception, pendant le transport et l'entreposage, au cours des différentes étapes de préparation, lors de l'administration et de l'élimination des déchets, de la décontamination de l'environnement de travail, du traitement et nettoyage des vêtements de travail et des draps à la buanderie, etc. C'est pourquoi le personnel à la réception des livraisons, les préposés au transport, pharmaciens, préparateurs en pharmacie, médecins, infirmiers, aides-soignants, techniciens de surface sans oublier la famille des malades sont concernés par l'exposition aux cytotoxiques. Les sources de contamination sont variées et comptent notamment l'extérieur des emballages primaire et secondaire des produits commerciaux^{xxxviii}, les surfaces de travail contaminées, les excréta et vomissures des patients traités et les possibles déversements. Ainsi, l'exposition varie selon la profession, le lieu de travail et les activités réalisées.

Il n'existe aucune valeur limite d'exposition aux antinéoplasiques. Pour maintenir un niveau d'exposition aussi faible que possible, les travailleurs doivent avoir des pratiques de travail adéquates et se protéger grâce à un équipement individuel et complet. La surveillance environnementale est un outil qui permet de suivre l'évolution de la contamination, d'identifier les mesures correctrices et d'améliorer le niveau de conscience des travailleurs.

Au CHU Sainte-Justine, Hôpital Mère-Enfant à Montréal (Canada), l'équipe de l'URPP a répété des études de surveillance environnementale auprès de différents centres hospitaliers canadiens : quatre études ont eu lieu entre 2008 et 2014. Elles ont concerné trois antinéoplasiques : le cyclophosphamide, l'ifosfamide et le méthotrexate^{xxxix-xli-xlii}. Pour chaque étude, les mêmes douze sites standardisés ont été échantillonnés : six à la pharmacie et six dans les unités de soins. Ces analyses ont été réalisées par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Bien qu'une baisse des concentrations médicamenteuses sur les surfaces ait été constatée, trois sites demeurent critiques avec plus de la moitié des prélèvements positifs : la grille frontale de la hotte de préparation, le sol devant la hotte et les accoudoirs des fauteuils réservés aux patients sous perfusion.

Les résultats de février 2014 au CHU Sainte-Justine ont relevé la présence de traces détectables :

- de cyclophosphamide pour quatre sites : tablette d'entreposage des flacons (pharmacie), grille frontale de la hotte de préparation (pharmacie), sol devant la hotte (pharmacie),

comptoir utilisé pour l'amorçage des antinéoplasiques (unité de soins). Les valeurs étaient comprises entre 0,0019 et 0,0231 ng/cm².

- d'ifosfamide pour deux sites : sol devant la hotte (pharmacie), table/comptoir à proximité du patient (unité de soins). Les valeurs étaient comprises entre 0,0092 et 0,0881 ng/cm².
- de méthotrexate pour quatre sites : comptoir de réception des produits (pharmacie), grille frontale de la hotte de préparation (pharmacie), sol devant la hotte (pharmacie), comptoir utilisé pour l'amorçage des antinéoplasiques ou équivalent (unité de soins). Les valeurs étaient comprises entre 0,0016 et 0,0537 ng/cm².

Suite à la réalisation de ces études multicentriques, l'URPP et l'INSPQ ont décidé de réaliser conjointement une étude pilote de surveillance biologique du cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate et 5-fluoro-uracile par le biais du FBAL, son métabolite urinaire principal (étude descriptive, observationnelle et comparative de travailleurs manipulant ou non des antinéoplasiques dans le cadre de leur travail). Ce projet de recherche évaluative a émis l'hypothèse que la mise en œuvre d'un programme de surveillance biologique était possible et qu'elle permettrait l'identification d'activités particulièrement à risque d'exposition professionnelle au CHU Sainte-Justine.

2.2. Matériel et méthode

2.2.1. Protocole

Le protocole d'étude a été rédigé par une équipe multidisciplinaire du CHU Sainte-Justine. Elle a réuni une assistante de recherche, trois pharmaciens, un chimiste, une cadre infirmier, une hématologue, un conseiller en santé et en sécurité ainsi qu'une avocate. Ce projet de recherche a été approuvé dans un premier temps par les comités scientifique et administratif de l'établissement puis dans un second temps par le comité d'éthique (décembre 2014) : le mode de recrutement des participants et le respect de la liberté de participation, les risques et les bénéfices du projet, la confidentialité et la qualité du formulaire de consentement ont été examinés. L'URPP et l'INSPQ ont participé au financement de l'étude.

L'échéancier de 2015 prévoyait le recrutement des participants en janvier/février, l'analyse des résultats au printemps, la diffusion des résultats en interne en juin et les communications orales, affichées et écrites à partir de l'automne.

2.2.2. Choix des molécules

En collaboration avec l'URPP, le laboratoire de toxicologie de l'INSPQ a développé une méthode analytique permettant de doser quatre molécules dans l'urine : le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le méthotrexate et le FBAL. Le choix du cyclophosphamide, de l'ifosfamide et du méthotrexate a tenu compte des études de surveillance environnementale précédemment

menées ; le 5-fluoro-uracile est fréquemment utilisé dans les milieux hospitaliers adultes. Bien que peu utilisé au CHU Sainte-Justine, le développement de sa méthode analytique s'est inscrit dans la conception d'une méthode reproductible.

Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est un alkylant de type oxazaphosphorine, appartenant à la famille des moutardes azotées (Figure 1). C'est une prodrogue qui est biotransformée en 4-hydroxycyclophosphamide. Cette molécule agit par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles : ceci entraîne une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN avec destruction cellulaire^{xliii}. L'acroléine, ou propène, est un produit de dégradation responsable d'une toxicité vésicale (cystites hémorragiques). Les indications du cyclophosphamide sont nombreuses : cancers broncho-pulmonaires à petites cellules, mammaire, ovarien, testiculaire, vésical ; leucémies aiguës lymphoïdes, lymphomes malins (hodgkiniens et non hodgkiniens), myélomes, neuroblastomes, sarcomes, lupus érythémateux aigu disséminés sévères et polyarthrites rhumatoïdes^{xliiii}. Il est également utilisé dans le conditionnement des allogreffes et autogreffes de moelle^{xliiii}. La demi-vie plasmatique du cyclophosphamide est comprise entre 1,3 et 6.8h après administration orale ; entre 4.1 et 16h après administration IV^{xliv}. Entre 5 et 25% de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans l'urine^{xlv}.

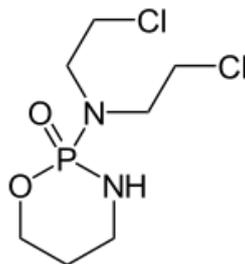


Figure 1. Structure chimique du cyclophosphamide

Ifosfamide

L'ifosfamide est également un alkylant de type oxazaphosphorine (Figure 2). Il nécessite lui aussi une métabolisation hépatique pour être actif avant d'être dégradé en partie sous forme d'acroléine. Il est utilisé entre autres dans le traitement des cancers broncho-pulmonaires à petites cellules et non à petites cellules, ORL, de l'ovaire, du sein, du testicule, du col de l'utérus ; dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique, du lymphome malin hodgkinien et non hodgkinien et des sarcomes^{xlvi}. Lorsqu'il est administré à faibles doses, la demi-vie de l'ifosfamide est de 7h^{xlvii} et 12 à 18% de la dose initiale est excrétée sous forme inchangée dans l'urine^{xlviii}.

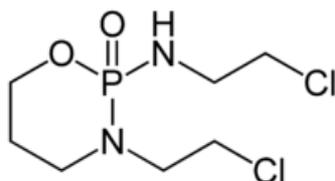


Figure 2. Structure chimique de l'ifosfamide

Méthotrexate

Le méthotrexate est un antimétabolite analogue de l'acide folique (Figure 3). Il inhibe la synthèse de l'acide folinique qui est indispensable à la synthèse des bases nucléiques (uridine, thymidine) en se combinant à la dihydrofolate réductase. Son indication regroupe le traitement des cancers broncho-pulmonaires à petites cellules, ORL, de l'ovaire, du sein, de la vessie ; du choriocarcinome placentaire, de la leucémie aiguë lymphoblastique, du lymphome, du sarcome des os et de la polyarthrite rhumatoïde^{xlix}. Lorsque le méthotrexate est administré à faibles doses, sa demi-vie est comprise entre 3 et 10h^l ; après administration IV, 80-90% de la dose est excrétée en 24h sous forme inchangée dans l'urine^{xlviii}.

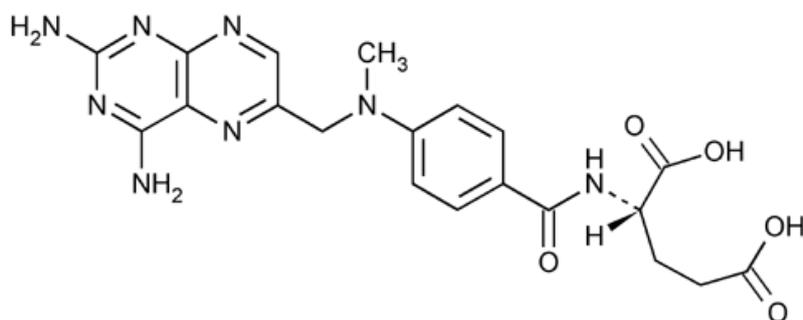


Figure 3. Structure chimique du méthotrexate

5-fluoro-uracile

Le 5-fluoro-uracile est un antimétabolite analogue de bases pyrimidiques (Figure 4). Une fois métabolisé, il se lie à la thymidilate-synthétase et bloque la méthylation de l'uracile en thymine. Par voie systémique, cette molécule est utilisée dans la prise en charge des cancers colorectaux, de l'estomac, de l'œsophage, de l'ovaire, du sein et ORL^{li}. Elle est également indiquée dans le traitement par voie locale des condylomes génitaux^{li}. Sa demi-vie est de 16 min ; 7 à 20% de la dose initiale est excrétée sous forme inchangée dans l'urine^{lii-liiii}. Ses métabolites sont éliminés en 9-10h^{xxxiii}. Le FBAL (Figure 5) représente 60 à 90% de l'ensemble des métabolites^{xxxiii}.

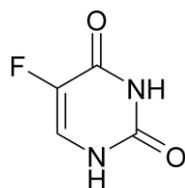


Figure 4. Structure chimique du 5-fluoro-uracile

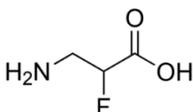


Figure 5. Structure chimique du FBAL

2.2.3. Population

L'étude pilote a été réalisée au CHU Sainte-Justine. Il s'agit d'un établissement de 500 lits. Le département d'hématologie-oncologie est composé d'un hôpital de jour (19 lits) et d'une unité d'hospitalisation disposant d'une unité de greffe (42 lits au total). Le département comprend également une pharmacie satellite avec deux hottes de classe IIB2 pour les préparations de médicaments dangereux et d'une hotte de classe A2 pour les préparations de médicaments non dangereux. Aucun dispositif en circuit fermé n'est utilisé pour la préparation et l'administration des médicaments.

Le recrutement s'est effectué auprès des travailleurs exposés affectés au département d'hématologie-oncologie ; au service de la pharmacie centrale, des travailleurs ont été sollicités comme témoins. Les professions sélectionnées ont regroupé des infirmiers, des médecins, des pharmaciens et des préparateurs en pharmacie. La participation était volontaire et non rémunérée. La date du recueil urinaire a été choisie selon le planning de travail : tout participant devait avoir travaillé au minimum trois jours consécutifs ou bien cinq jours non consécutifs dans les dix derniers jours. Les critères d'exclusion comprenaient le traitement en cours ou antérieur (dans les six mois) aux molécules recherchées ; la vie au domicile d'une personne ou d'un animal de compagnie traité ; la visite, en dehors du travail, d'une personne traitée.

2.2.4. Période pré-étude

A l'occasion des journées scientifiques organisées au CHU Sainte-Justine, deux présentations ont eu pour but d'améliorer la sensibilisation et les connaissances des travailleurs au risque d'exposition professionnelle (16 et 18 juin 2014). Trois semaines avant le début du recrutement, des posters annonçant le lancement de l'étude ont été affichés en hématologie-oncologie ; la

vidéo d'une présentation PowerPoint sur le déroulement du projet a été diffusée sur le site intranet de l'établissement (<http://pharmacie.hsj.qc.ca/Operations/expoprof10.asp>). Entre le 29 décembre 2014 et le 12 janvier 2015, des séances d'information en groupe ont été propices aux échanges et aux questions-réponses dans les différentes unités de soins. Puis des entretiens individuels avec les travailleurs ont eu lieu entre le 15 et le 29 janvier 2015 en vue d'un recrutement confidentiel des participants. Il a été remis à cette occasion un formulaire de consentement aux volontaires. Deux cas de figure se sont présentés : soit le formulaire a été aussitôt rempli par les deux entités (avec un exemplaire conservé par le participant et un second par l'équipe de recherche), soit le participant s'est accordé un délai de réflexion. Le recueil du consentement écrit était nécessaire, cependant toute rétractation était possible après signature. Par ailleurs, des audits de pratiques de gestes infirmiers ont été effectués pendant deux semaines à compter du 05 janvier 2015 (annexe A : grille d'audit des gestes infirmiers réalisée selon les recommandations de l'ASSTSAS).

2.2.5. *Collecte urinaire*

Un échantillon d'urine par participant a été prélevé à l'hôpital à l'issue d'une période de travail d'au moins 8h. Il a été recommandé de boire 200 ml d'eau environ 90 minutes avant l'heure de fin de poste. Avant de procéder au recueil, chaque participant a dû retirer son uniforme de travail et se laver les mains à l'eau savonneuse. Les prélèvements ont eu lieu dans des pièces vierges de toute exposition (incluant les pièces où les excréta des patients n'ont pas été évacués) afin d'éviter toute contamination de ceux-ci.

Les prélèvements ont été recueillis au moyen d'un flacon en polypropylène de capacité 100 ml (récipient primaire à l'épreuve de l'eau scellé par un chapeau vissé). Il était ensuite conservé dans un emballage secondaire (sac étanche en plastique) à -20°C dans un congélateur préalablement décontaminé et réservé à l'étude. Ce congélateur a été entreposé dans une pièce fermée à clé au sein du département d'hémato-oncologie. L'ensemble des flacons a été expédié congelé dans un emballage robuste au centre de toxicologie de l'INSPQ, à Québec (Canada).

2.2.6. *Analyse des échantillons urinaires*

Afin de développer la méthode analytique, des urines de patients adultes traités par du cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate et 5-fluoro-uracile ont été récoltées au Centre Hospitalier de l'Université de Montréal et expédiées congelées à l'INSPQ. La méthode a été validée en décembre 2013 (Tableau II).

Tableau II. Paramètres de la méthode analytique

Paramètres	Cyclophosphamide	Ifosfamide	Méthotrexate	FBAL
LD (pg/ml)	9.0	9.7	75	120
LQ (pg/ml)	30	32	250	400
Limite de déclaration (pg/ml)	30	32	250	400
Linéarité	LOQ-25,000	LOQ-25,000	LOQ-100,000	LOQ-250,000
Récupération (%)	110	110	65	99
Répétabilité (%)	5.0	4.9	10	5.0
(niveau)	52	52	210	560

Légende. FBAL : alpha-fluoro-béta-alanine ; LD : limite de détection ; LQ : limite de quantification

Le cyclophosphamide et l'ifosfamide ont été récupérés en premier grâce à un procédé d'extraction liquide-liquide. La fraction résiduelle contenant le méthotrexate et le FBAL a subi une dérivation avant d'être soumise à une procédure d'extraction sur phase solide par échange d'ions. Après extraction de l'urine, les produits ont été séparés par HPLC en utilisant un gradient d'élution sur une colonne C18-PFP. L'ionisation positive par électronébuliseur avec acquisition en mode MRM par HPLC-MS/MS (Waters Xevo TQ-S) a permis de quantifier les molécules. Les échantillons urinaires ont été détruits après analyse dont le coût par échantillon a représenté 25 dollars canadiens.

Selon les résultats d'analyse, il a été envisagé de réaliser des statistiques descriptives :

- analyse des résultats quantitatifs de médicaments dangereux dans l'urine (variables dépendantes) selon le degré d'exposition (variables indépendantes),
- comparaison de la proportion d'échantillons positifs de chaque profession (département d'oncologie *vs.* autres départements) par un test de khi-deux (test de Fisher utilisé si $n < 5$),
- comparaison des résultats de concentration urinaire (médiane ou 75^e percentile) de chaque profession (département d'oncologie *vs.* autres départements) par un test de Mann-Whitney.

2.2.7. *Activités à risque d'exposition et mesures de protection*

Différents facteurs peuvent influencer le degré d'exposition aux antinéoplasiques. C'est pourquoi un journal de participation a été élaboré afin que tout participant puisse renseigner les activités à risque auxquelles il a été confronté. Ce journal a été adapté selon la profession (annexes B, C, D et E).

Chaque journal s'articulait en trois parties de la manière suivante :

- une partie « données démographiques » ; il a fallu juger de la pertinence des données personnelles à collecter afin que celles-ci soient utiles et exploitables sans pour autant permettre de lever l'anonymat du participant. Les informations collectées ont été : le lieu de l'unité de soins travaillé, le sexe, la tranche d'âge (20/29 ans, 30/39 ans, 40/49 ans, ≥ 50 ans), la période de travail effectuée (8h jour, 8h soir, 8h nuit, 12h jour, 12h nuit), l'ancienneté du poste en oncologie au CHU Sainte-Justine et l'ancienneté éventuelle à un poste en oncologie dans d'autres établissements de santé.
- une partie « mesures de protection » où le participant, selon sa profession, a renseigné l'équipement de protection individuel qu'il a été amené à revêtir selon les activités qu'il a pu effectuer.
- une partie « journal de bord » où le participant, selon sa profession, a renseigné le nombre d'heures passées en oncologie ou dans un autre secteur ainsi que les différentes activités à risque qu'il a pu effectuer.

Afin de pouvoir interpréter les résultats d'analyse urinaire selon les conditions d'exposition, chaque journal d'activité était relié au flacon de recueil correspondant au moyen d'un numéro.

Une liste des mesures de protection recommandées a été établie selon le guide de prévention de l'ASSTSAS^{xi} (Tableau III). Le nombre d'activités pour lesquelles les participants ont déclaré utiliser l'ensemble de l'équipement proposé (protection complète), certains équipements (protection incomplète) ou aucun équipement (aucune protection) a fait l'objet d'un calcul. Aucune observation directe des pratiques de travail ou de l'utilisation des mesures protectrices n'a été réalisée pendant l'étude.

Tableau III. Équipement de protection individuel recommandé

Activités	Équipement de protection individuelle recommandé ^a				
	Gants	Blouse	APR	Charlotte	Surchaussures
Techniques					
Transport des médicaments	X				
Administration	X	X	X ^b		
Nettoyage des surfaces	X				
Transport du matériel contaminé	X				
Connection des tubulures	X				
Déconnection des tubulures	X				
Amorçage	X				
Non techniques					
Soins d'hygiène	X	X	X ^b		
Changement des draps	X	X			
Changement des couches	X	X			
Vidange des bassines	X	X			
Spécifiques à la pharmacie					
Emballage des préparations	X				
Réception/déballage des flacons	X	X	X		
Entreposage des flacons	X	X			
Nettoyage de la hotte	X	X	X	X	X
Nettoyage du passe-plat	X	X	X	X	X
Nettoyage des flacons à l'alcool	X				
Préparations stériles	X	X	X	X	X
Préparations non stériles	X	X			
Validation et dispensation	X				

Légende. ^aselon l'ASSTSAS ; ^béquipement qui devrait être porté en cas d'éclaboussures ; APR : appareil de protection respiratoire

2.2.8. Contrôle de l'accès aux données

Un formulaire d'engagement à la protection des renseignements personnels a été signé par les membres de l'équipe de recherche. L'assistante de recherche a été désignée comme responsable de la gestion des données personnelles ainsi qu'aux étapes de codage des accès numériques. L'accès aux données numériques s'est effectué dans les locaux désignés et sécurisés afin de limiter la diffusion et la perte des informations : les portes des bureaux étaient verrouillées, les sessions informatiques bloquées et aucun document n'a été enregistré sur un périphérique externe. Le dossier relatif au projet était accessible informatiquement de manière restreinte dans un espace partagé ; les fichiers ont été protégés par un mot de passe dont seuls les membres désignés de l'équipe de recherche ont eu connaissance. Ce mot de passe n'a jamais été partagé autrement que par ces personnes.

Les formulaires de consentement seront conservés par l'équipe de l'URPP pour une période de sept ans à compter de la fermeture de l'étude. Seuls le chercheur principal et l'assistant de recherche y ont accès, de même qu'un membre désigné par le comité d'éthique dans le cadre d'une enquête. Les formulaires de consentement, les journaux de participation, les résultats d'analyse urinaire ainsi que les extractions de données consignées dans un fichier Excel seront conservés pour une période d'au minimum sept ans après la publication de la communication écrite.

2.3. Résultats

2.3.1. Audits des gestes infirmiers

Quinze infirmiers ont été audités à l'hôpital de jour (13/15) et en unité d'hospitalisation (2/15). Ces audits ont tous eu lieu pendant la période de travail de jour. Les résultats sont présentés au Tableau IV. Il n'y a jamais eu d'écran facial à disposition à l'hôpital de jour. En unité d'hospitalisation, l'approvisionnement en écran facial n'avait pas été fait ; les infirmiers n'en ont donc pas porté.

2.3.2. Participants

Les échantillons ont été recueillis entre le 15 et le 29 Janvier 2015 (Figure 6). Le taux de participation a été de 85,7% (102/119) avec 93 travailleurs exposés et 9 travailleurs contrôles. Un total de 101 échantillons d'urine a été analysé (l'échantillon d'un infirmier n'a pas été envoyé pour analyse en raison d'un doute sur le maintien de la chaîne du froid). Soixante-treize journaux d'activité ont été complétés par des infirmiers, 11 par des pharmaciens, 9 par des préparateurs en pharmacie et 7 par des médecins (Tableau V). Le journal d'un infirmier n'a pas été récupéré.

Tableau IV. Résultats des audits des gestes infirmiers

Résultats constatés	Résultats attendus	Dénomination
15/15 (100%)	15/15 (100%)	-équipement : revêtu dans la pièce prévue ; porté uniquement entre la pièce prévue et la chambre du patient ; ôté dans la pièce prévue -port de blouse et port de gants conformes -gants : recouvrent le poignet ; portés moins de 30 min -manipulation : utilisation d'une serviette plastifiée -poches, seringues, tubulures jetées dans les poubelles adaptées
13/13 (100%)	13/13 (100%)	-blouse : portée < 3h30
6/6 (100%)	6/6 (100%)	-perméabilité de la ligne vérifiée ; sécurité des connexions « Luer Lock » vérifiée (administration en IVD) -blouse : jetée dans les poubelles des toxiques
4/4 (100%)	4/4 (100%)	-vérification de la bonne connexion aiguille/seringue (administration IM) -purge finalisée au-dessus de la serviette plastifiée ; étanchéité des connexions vérifiées (administration sur VVC)
3/3 (100%)	3/3 (100%)	-compresse positionnée autour du site de branchement pour la déconnection
2/2 (100%)	2/2 (100%)	-en hospitalisation : blouse changée entre patients
11/12 (91.7%)	12/12 (100%)	-serviette plastifiée placée au plus près du patient
13/15 (86.7%)	15/15 (100%)	-absence de contact entre la tenue de protection potentiellement contaminée et la tenue du personnel
5/6 (83.3%)	6/6 (100%)	-obturateur manipulé avec une compresse de gaz stérile
12/15 (80%)	15/15 (100%)	-port d'une protection faciale
9/14 (64.3%)	14/14 (100%)	-aiguille non recapuchonnée
1/2 (50%)	2/2 (100%)	-en hospitalisation : vérification sur la tubulure de l'étiquette jaune « produit cytotoxique »
6/15 (40%)	15/15 (100%)	-gants recouvrent la blouse
5/15 (33.3%)	15/15 (100%)	-maîtrise de retrait des gants
4/14 (28.6%)	14/14 (100%)	-retrait des gants sans se contaminer
4/15 (26.7%)	15/15 (100%)	-hygiène des mains correcte après administration
2/14 (14.3%)	14/14 (100%)	-hygiène des mains correcte avant administration
0/15 (0%)	15/15 (100%)	-port d'un écran facial complet jetable

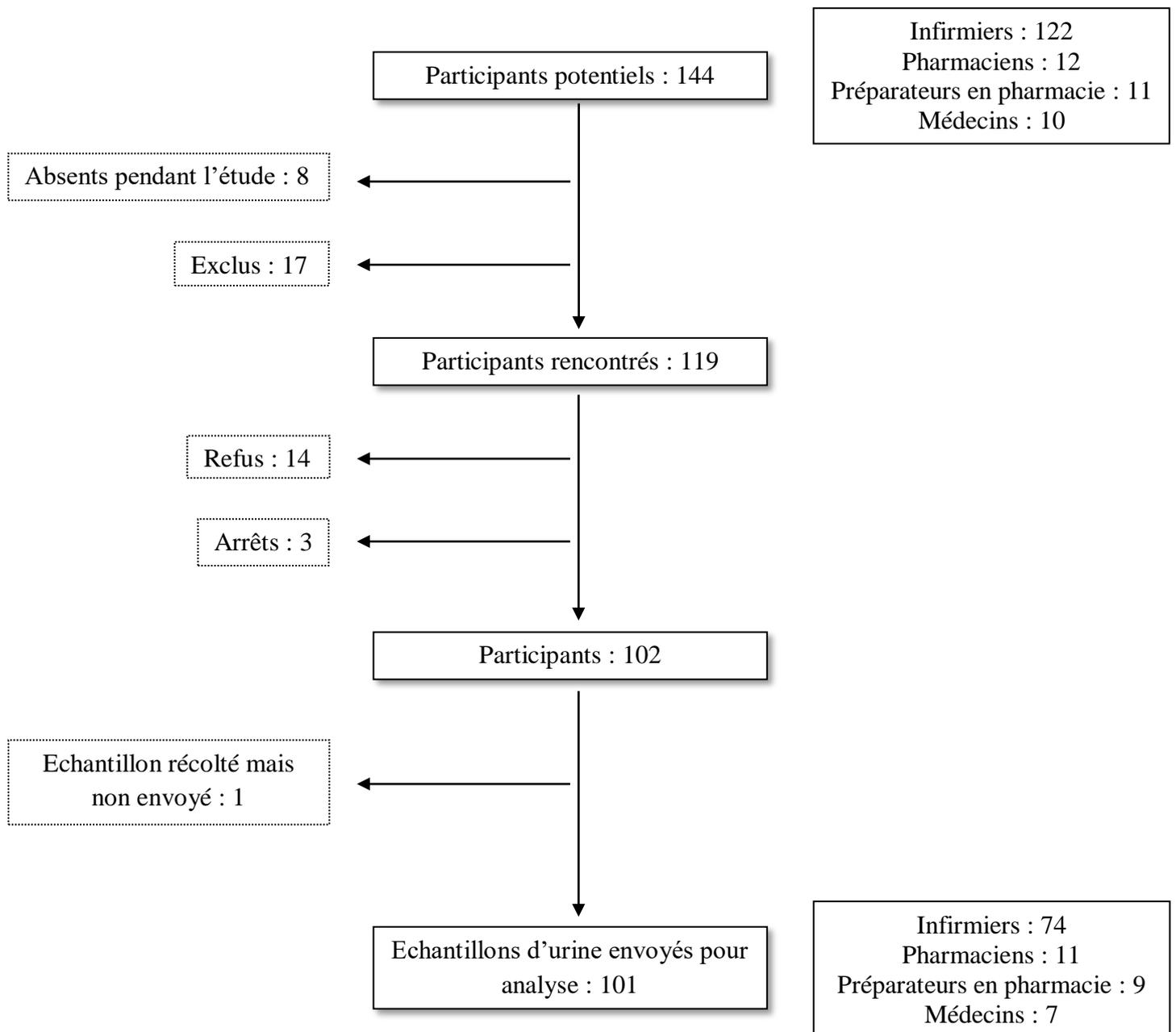


Figure 6. Processus du recrutement

Tableau V. Profil des participants

		Participants travaillant en héματο-oncologie (n=92)	Participants contrôles (n=9)
Profession	Infirmiers	74	0
	Pharmaciens	5	6
	Préparateurs en pharmacie	6	3
	Médecins	7	0
Sexe	Femmes	76	6
	Hommes	16	3
Age (années)	20-29	41	1
	30-39	22	4
	40-49	14	4
	≥ 50	9	0
	AR	6	0

Légende. AR : aucune réponse

Concernant les infirmiers, différentes périodes de travail ont été représentées : 39,7% (29/73) pour la période de 8h jour, 28,8% (21/73) pour la période de 8h soir, 15,1% (11/73) pour la période de 8h nuit, 9,6% (7/73) pour la période de 12h nuit et 6,8% (5/73) pour la période de 12h jour. Les autres professions ont travaillé selon une période de 8h jour.

L'expérience en oncologie (moyenne ± écart type) est, en années, de 6,5 ± 2,1 pour les infirmiers, 8,3 ± 10,1 pour les pharmaciens, 13,3 ± 11,8 pour les préparateurs en pharmacie, et 16,0 ± 13,3 pour les médecins.

En moyenne, au département d'hématologie-oncologie :

- les infirmiers ont travaillé un temps médian (minimum - maximum) de 8,0h (7,3-12) le jour du recueil, de 8,0h (0,0-12,0) la veille et de 8,0h (0,0-16,0) deux jours auparavant,
- les pharmaciens ont travaillé 8,0h (7,5-8,5) le jour du recueil, 8,0h (7,5-9,5) la veille et 8,0h (0,0-2,5) deux jours auparavant,
- les préparateurs en pharmacie ont travaillé 7,3h (7,2-8,0) le jour du recueil, 7,3h (0,0-8,0) la veille et 7,3h (7,2-8,0) deux jours auparavant,
- les médecins ont travaillé 8,5h (8,0-10,0) le jour du recueil, 9,0h (8,0-10,0) la veille et 8,5h (0,0-10,0) deux jours auparavant.

2.3.3. Analyse urinaire

Aucun des échantillons analysés (0/101) n'a présenté de concentration détectable à l'une des quatre molécules évaluées (cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate et FBAL). Il est impossible de certifier de l'absence totale de traces de ces médicaments dangereux dans les

échantillons d'urine, il est seulement possible d'affirmer qu'elles sont inférieures à la limite de détection. Néanmoins, les limites de détection utilisées sont comparables à la littérature.

2.3.4. *Activités à risque d'exposition*

Dans les cinq jours précédant le recueil, 67/92 (72,8%) des participants qui ont travaillé en hématologie-oncologie ont effectué au moins une activité en lien avec les antinéoplasiques : 54 infirmiers, 6 préparateurs en pharmacie, 5 pharmaciens et 2 médecins (Tableau VI). Aucune préparation de 5-fluoro-uracile n'a eu lieu au cours de la période d'étude. Aucun des participants témoins n'a effectué d'activités en lien avec les médicaments antinéoplasiques. Aucune exposition accidentelle n'a été signalée au cours de l'étude.

Du fait de l'absence de résultats positifs, il n'est pas possible de mettre en évidence les activités qui sont davantage à risque d'exposition et de réaliser les statistiques descriptives précédemment envisagées.

Infirmiers. Au vu des activités réalisées dans les cinq jours précédant le recueil urinaire, 87 administrations d'antineoplasiques ont été réalisées par 28 infirmiers différents. Un total de 16/87 administrations a été comptabilisé le jour du prélèvement, 20/87 la veille du recueil urinaire et 13/87 deux jours auparavant. La majorité des administrations du méthotrexate a eu lieu à l'hôpital de jour (37/56) tandis que la majorité des administrations du cyclophosphamide (18/25) et toutes les administrations d'ifosfamide (6/6) ont eu lieu en unité d'hospitalisation. Vingt-trois infirmiers ont effectué entre 1 à 3 administrations, trois infirmiers ont effectué entre 4 et 6 administrations et deux infirmiers ont effectué plus de 7 administrations.

Dans les cinq jours précédant le recueil urinaire, un total de 25 branchements de tubulures et de 28 débranchements a été réalisé respectivement par 16 et 14 infirmiers. Sept branchements ont eu lieu le jour du prélèvement, 5/25 la veille et 5/25 deux jours auparavant. Six débranchements sont comptabilisés le jour du prélèvement, 4/28 la veille et 4/28 deux jours auparavant.

Tableau VI. Activités à risque d'exposition réalisées par les participants travaillant en hémato-oncologie dans les cinq jours précédant le recueil urinaire

Activités	Participants ayant réalisé des activités à risque (n)			
	Infirmiers	Pharmaciens	PP	Médecins
Techniques				
Transport des médicaments (n=27)	22	1	4	NA
Administration (n=31)	30	NA	NA	1
Nettoyage des surfaces (n=23)	21	0	2	NA
Transport du matériel contaminé (n=30)	25	0	5	NA
Connection des tubulures (n=25)	25	NA	NA	NA
Déconnexions des tubulures (n=28)	28	NA	NA	NA
Amorçage (n=23)	23	NA	NA	NA
Non techniques				
Soins d'hygiène (n=21)	19	NA	NA	2
Changement des draps (n=17)	17	NA	NA	NA
Changement des couches (n=14)	14	NA	NA	NA
Vidange des bassines (n=24)	24	NA	NA	NA
Spécifiques de la pharmacie				
Emballage des préparations (n=3)	NA	3	NA	NA
Réception/déballage des flacons (n=3)	NA	NA	3	NA
Entreposage des flacons (n=4)	NA	NA	4	NA
Nettoyage de la hotte (n=2)	NA	NA	2	NA
Nettoyage du passe-plat (n=4)	NA	NA	4	NA
Nettoyage des flacons à l'alcool (n=3)	NA	NA	3	NA
Préparations stériles (n=2)	NA	NA	2	NA
Préparations non stériles (n=2)	NA	NA	2	NA
Validation et dispensation (n=4)	NA	4	NA	NA
Visite des patients (n=6)	NA	4	NA	2

Légende. NA : non applicable ; PP : préparateur en pharmacie

Personnel de la pharmacie. Dans la pharmacie satellite d'hématologie-oncologie, la plupart des pharmaciens (4/5) et tous les préparateurs en pharmacie (6/6) ont manipulé des antinéoplasiques.

Quatre pharmaciens ont validé puis dispensé 64 préparations durant les cinq jours précédant le recueil : 49 de méthotrexate, 10 de cyclophosphamide et 5 d'ifosfamide. Les jours du recueil, 17/64 préparations ont été contrôlées (15 de méthotrexate, 1 de cyclophosphamide, 1 d'ifosfamide), 7/64 la veille (5 de méthotrexate, 1 de cyclophosphamide, 1 d'ifosfamide), et 11/64 deux jours auparavant (7 de méthotrexate, 3 de cyclophosphamide, 1 d'ifosfamide). Trois pharmaciens ont emballé 19 préparations de méthotrexate au cours des cinq jours précédant le recueil : 3/19 préparations ont été emballées le jour du prélèvement par deux pharmaciens, 5/19 ont été emballées la veille par deux pharmaciens et 4/19 ont été emballées deux jours auparavant par un pharmacien. Quatre pharmaciens ont participé aux visites médicales.

Dans les cinq jours précédant l'échantillonnage, 197 flacons d'antineoplasiques ont été manipulés par six préparateurs : 49/197 flacons le jour du prélèvement, 24/197 la veille et 40/197 deux jours auparavant. Quarante-sept préparations stériles ont été reconstituées par deux

préparateurs soit 27 préparations de méthotrexate, 16 de cyclophosphamide et 4 d'ifosfamide. Le jour du recueil, 14 préparations ont été réalisées par deux préparateurs en pharmacie (0-2910 mg de cyclophosphamide, 0-2070 mg d'ifosfamide, et 174-252 mg de méthotrexate), quatre ont été reconstituées la veille par un préparateur (2870 mg de cyclophosphamide, 2070 mg d'ifosfamide et 18 mg de méthotrexate) et huit ont été effectuées deux jours auparavant par un préparateur (2368 mg de cyclophosphamide, 2070 mg d'ifosfamide et 109 mg de méthotrexate).

Médecins. Deux médecins ont effectué au moins une des activités ciblées. L'un des deux médecins a prodigué des soins à deux patients : l'un traité par cyclophosphamide et l'autre par méthotrexate. Le second médecin a examiné deux patients qui ont reçu du cyclophosphamide et procédé au minimum à quatre injections intrathécales de méthotrexate le jour du recueil.

2.3.5. *Équipement de protection individuel*

Infirmiers. Dans l'ensemble, les infirmiers ont indiqué qu'ils ont tous porté un équipement de protection individuel recommandé pour la majorité des activités exercées dans les cinq jours précédant le jour du prélèvement (161/248, 64,9%) (Tableau VII). Cependant, la protection au complet a été portée moins souvent pour les activités non techniques (11/74, 14,9%) que techniques (150/174, 86,2%).

Personnel de la pharmacie. Les pharmaciens (2/2) et les préparateurs (6/6) ont indiqué qu'ils ont tous porté l'équipement de protection individuel recommandé pour toutes les activités réalisées dans les cinq jours précédant le recueil. Ces activités ont inclus le transfert de matériel contaminé (5), le transport des médicaments (5), le nettoyage des passe-plats (4), l'entreposage des flacons (4), la validation et la dispensation (4), le nettoyage des flacons (3), l'emballage des préparations (3), la réception (3), le nettoyage des flacons à l'alcool (3), le nettoyage des hottes (2), le nettoyage des surfaces (2), la réalisation de préparations non stériles (2) et stériles (2).

Tableau VII. Équipement de protection individuel porté par les infirmiers lors de la manipulation des antinéoplasiques

Activités	Niveau de protection n (%)			
	Complet	Incomplet	Aucun	ND
Techniques				
Administration (n=30)	26 (86.7)	3 (10.0)	0	1 (3.3)
Nettoyage des surfaces (n=21)	19 (90.5)	0	2 (9.5)	0
Connection des tubulures (n=25)	23 (92.0)	0	1 (4.0)	1 (4.0)
Déconnexions des tubulures (n=28)	27 (96.4)	0	1 (3.6)	0
Transport de matériel contaminé (n=25)	24 (96.0)	0	1 (4.0)	0
Transport des médicaments (n=22)	17 (77.3)	0	5 (22.7)	0
Amorçage (n=23)	14 (60.9)	0	9 (39.1)	0
Sous-total (n=174)	150 (86.2)	3 (1.7)	19 (10.9)	2 (1.1)
Non techniques				
Changement des couches (n=14)	2 (14.3)	12 (85.7)	0	0
Changement des draps (n=17)	1 (5.9)	12 (70.6)	4 (23.5)	0
Vidange des bassines (n=24)	5 (20.8)	19 (79.2)	0	0
Soins d'hygiène (n=19)	3 (15.8)	12 (63.2)	4 (21.1)	0
Sous-total (n=74)	11 (14.9)	55 (74.3)	8 (10.8)	0
Total (n=248)	161 (64.9)	58 (23.4)	27 (10.9)	2 (0.8)

Légende. ND : non disponible

2.4. Discussion

Aucun échantillon d'urine n'a présenté de concentration détectable à l'une des quatre molécules étudiées dans cette étude pilote (cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate, FBAL). De nombreux facteurs peuvent expliquer cette absence de contamination.

2.4.1. Diminution de la contamination environnementale

Bien qu'il n'y ait pas de mesure de la contamination des surfaces de travail en parallèle des prélèvements urinaires, le CHU Sainte-Justine a renouvelé en juin 2015 sa participation annuelle à l'étude environnementale multicentrique. Depuis 2008, l'établissement a présenté une diminution de la contamination des surfaces, aussi bien à la pharmacie que dans les unités de soins. Les concentrations ont atteint un plateau que les résultats de 2015 ont confirmé. En 2008, 9/12 échantillons étaient positifs au cyclophosphamide alors qu'en 2014 seuls 4/12 échantillons étaient contaminés. Le 75^e percentile des concentrations a été réduit de 0,05 à 0.003 ng/cm² pour cette molécule. Cette amélioration va de pair avec celle observée auprès des

autres hôpitaux canadiens^{xliii}. Des groupes de recherche ont publié des études dépourvues de trace urinaire malgré une contamination de l'environnement de travail. Ainsi, Maeda et al.^{xxxix} ont rapporté qu'aucun infirmier (n=2) et pharmacien (n=6) n'a présenté de trace urinaire d'ifosfamide ou de cyclophosphamide. Dans l'étude multicentrique de Sottani et al.^{xxv}, les résultats vont dans ce sens : aucun infirmier (n=25) et aucun préparateur (n=11) n'a été positif au cyclophosphamide, à l'ifosfamide ou à la gemcitabine.

2.4.2. Sensibilisation des travailleurs

La mise en œuvre d'un programme de surveillance biologique nécessite une description approfondie de l'exposition professionnelle afin d'améliorer les connaissances en matière de risque auprès des travailleurs. C'est pour cette raison qu'une période d'informations a précédé la mise en place de l'étude. Hon et al.^{xviii} ont constaté qu'une faible proportion des travailleurs qui avaient été formés aux risques présentait des concentrations urinaires plus faibles en cyclophosphamide. En plus de la période préliminaire, la participation annuelle à l'étude de surveillance environnementale a été l'occasion de sensibiliser régulièrement l'équipe d'hématologie-oncologie aux risques. Les travailleurs ont été formés à la procédure de lavage correct des mains, à l'ordre dans lequel l'équipement de protection devait être revêtu et enlevé, sur l'importance de porter un équipement de protection uniquement dans les espaces désignés et sur le circuit de l'élimination des déchets.

2.4.3. Protection des travailleurs

La plupart des infirmiers et tout le personnel de la pharmacie ont déclaré utiliser une protection complète pour leurs activités à risque de contamination. Néanmoins, plusieurs points sont à améliorer, en particulier au niveau des activités non techniques : soins d'hygiène, changement des draps et vidange des bassines. L'équipement porté pour l'acheminement des médicaments dans le service peut également être amélioré. Cette observation rejoint celle d'autres groupes de recherche, à savoir que d'autres professions sont souvent plus exposées à la contamination que le personnel infirmier ou de la pharmacie. Hon et al.^{xviii} ont constaté que les employés en unité de soins avaient la plus forte concentration urinaire en cyclophosphamide ; manutentionnaires et diététiciens étaient également positifs. Dans une étude menée en France, Ndaw et al.^{xxxiii} ont relevé une proportion de travailleurs contaminés plus élevée chez les aides-soignants que chez les infirmiers et préparateurs en pharmacie. Le fait que les aides-soignants ne soient pas sensibilisés aux risques d'exposition et qu'ils ne portent pas systématiquement des gants peut expliquer ce résultat.

La purge centralisée des tubulures à la pharmacie a été instaurée en novembre 2011 dans le but de réduire au minimum le risque d'exposition dans les unités de soins. Sabatini et al.^{xiv} ont constaté que la proportion de travailleurs avec des traces détectables de cyclophosphamide et de méthotrexate a diminué au fil des ans (de 36% (18/50) à 0% (0/54)) : cette réduction a été attribuée entre autres à la création d'une unité centralisée.

2.4.4. Méthode analytique

Selon le contexte, il a été démontré soit une meilleure fiabilité des prélèvements urinaires de 24h^{liv} soit une équivalence aux prélèvements ponctuels^{lv}. En l'état actuel des connaissances, aucune comparaison de ces deux méthodes n'a été publiée concernant des antinéoplasiques. Des traces urinaires de ces molécules ont déjà été détectées grâce aux deux méthodes. Pour cette étude pilote, un prélèvement unique était la méthode la plus réalisable dans un contexte de programme de surveillance biologique de grande ampleur. Le prélèvement en fin de journée après plusieurs jours d'exposition augmente la probabilité d'accumulation urinaire des molécules recherchées.

Le fait de ne pas observer de contamination urinaire peut-il provenir de la méthode analytique utilisée ? Ceci n'est pas envisagé pour la technique d'analyse et les limites de détection et de quantification qui sont comparables à la littérature. Se pourrait-il qu'il y ait eu adsorption moléculaire sur les parois du flacon de recueil ? Ceci ne peut être exclus dans l'absolu. Il serait utile de s'intéresser à la stabilité du cyclophosphamide, de l'ifosfamide, du méthotrexate et du FBAL dans l'urine afin d'améliorer les conditions analytiques futures. Par ailleurs, les flacons purs manipulés à la pharmacie sont les mêmes que ceux utilisés dans les autres établissements de soins. Lors des précédentes études environnementales, les concentrations de surface relevées au CHU Sainte-Justine étaient comparables à celles retrouvées dans les hôpitaux adultes. Aussi, bien qu'il s'agisse d'une étude pilote menée au sein d'un hôpital pédiatrique, cette particularité ne peut expliquer l'absence de contamination urinaire.

2.4.5. Forces

Au cours de ces cinq dernières années, trois études canadiennes (deux monocentriques et une multicentrique) ont publié des résultats de contamination urinaire aux antinéoplasiques auprès des professionnels de santé^{xviii-xix-xxiii}. Cette étude québécoise est donc la première étude canadienne à présenter des résultats dépourvus de trace d'antineoplasiques. Le nombre de participants est le plus important recensé dans une étude monocentrique. Il rivalise avec trois études multicentriques : 121 participants (dont 53 contrôles) dans l'étude de Connor et al.^{xxix}, 103 dans celle de Hon et al.^{xviii} et 102 dans celle de Turci et al.^{xxxvi}. La majorité des travailleurs du département d'hématologie-oncologie ont été inclus (infirmiers, pharmaciens et préparateurs). Les équipes de nuit ont participé à ce projet, ce qui est rarement le cas. L'étude a fait appel à des participants témoins ; seules sept autres publications en font mention dans la littérature sélectionnée. Tout comme les études menées par Hon^{xviii} et Connor^{xxix}, cette étude présente l'avantage de regrouper pas moins de quatre professions. Cyclophosphamide et FBAL sont respectivement les première et troisième molécules les plus fréquemment analysées dans la littérature ; l'ifosfamide arrive en quatrième position avec la doxorubicine et l'épirubicine. La méthode analytique utilisée, l'HPLC-MS/MS, est celle que l'on rencontre le plus après la GC-MS. Quant aux paramètres analytiques, seule l'équipe de Yoshida et al.^{xv} présente de meilleures limites de détection et de quantification pour le cyclophosphamide (0.003 et 0.02

ng/ml respectivement) et le FBAL (0.016 et 0.04 ng/ml respectivement). Enfin, les pratiques de manipulation et d'exposition sont détaillées avec précision.

Cette absence de contamination urinaire a été observée dans un établissement de santé qui n'utilise pas de dispositif en circuit fermé pour la préparation et l'administration des médicaments. Cette étude pilote montre que des mesures moins coûteuses peuvent être instaurées pour réduire l'exposition, telles que la formation et des rappels fréquents de bonnes pratiques.

2.4.6. Limites

Un biais de sélection est possible du fait de la participation basée sur le volontariat. En outre, de nombreuses démarches antérieures à l'étude ont permis de sensibiliser les travailleurs au risque professionnel. Dans cet hôpital pédiatrique, le 5-fluoro-uracile est rarement utilisé, ce qui explique l'absence de détection de ce médicament. La méthode analytique a été élaborée pour une utilisation dans des hôpitaux pour adultes où la quantification de ce médicament est davantage pertinente. Une technique de prélèvement ponctuel à l'issue d'une période de travail a été choisie dans cette étude ; des résultats différents auraient pu être observés sur des prélèvements urinaires de 24h ou sur un prélèvement ponctuel différé. Ce sont les participants qui ont renseigné leurs pratiques via un journal individuel ; il n'y a pas eu de contrôles extérieurs. Il aurait été intéressant d'effectuer à la fois des prélèvements urinaires et environnementaux. À l'avenir, il serait intéressant d'étendre la méthodologie de l'étude aux autres professions qui interviennent dans le circuit de ces médicaments dangereux (aides-soignants, techniciens de surface).

2.5. Conclusion

Cette étude pilote nous permet de confirmer qu'un programme de surveillance biologique est possible : les travailleurs étant prêts à participer, le recueil d'informations et la collecte urinaire sont réalisables. Ces résultats peuvent servir de base de discussion sur la façon d'intégrer un programme continu de surveillance à plus grande échelle au Canada et dans d'autres pays.

Aucun échantillon d'urine n'a présenté de concentration détectable à l'une des quatre molécules évaluées (cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate, FBAL), que ce soit chez les infirmiers, les médecins, les pharmaciens et les préparateurs en pharmacie. L'absence d'échantillon positif ne nous permet pas d'identifier les activités davantage à risque d'exposition. Cependant, ceci montre que les mesures instaurées préalablement ont permis de sensibiliser les travailleurs et ont contribué aux bonnes pratiques de travail. Certaines activités nécessitent une amélioration de l'équipement de protection, en particulier pour les activités non techniques telles que le changement des draps. Le fait de répéter ces mesures de suivi biologique permettrait d'éviter un relâchement des bonnes pratiques de travail par les travailleurs.

L'annonce des résultats en unité d'hospitalisation a eu lieu les 30 juin et 2 juillet 2015 via cinq rencontres quotidiennes de 15 min, réparties dans la journée afin de rencontrer le personnel de l'ensemble des périodes de travail. Le personnel de l'hôpital de jour a été réuni le 03 juillet avant le début de la journée de travail. Par la suite, il sera important de rappeler régulièrement aux travailleurs les bonnes pratiques de travail dans le but d'éviter un relâchement de l'utilisation des mesures de protection.

Cette étude a été publiée le 15 avril 2016 dans le *Journal of Oncology Pharmacy Practice* (annexe F) et a fait l'objet d'une communication affichée au congrès de la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux à Toronto (Canada), le 1^{er} février 2016 (annexe G). Ce travail a été récompensé dans la catégorie « Safe Medication Practices ».

Partie III – Surveillance urinaire des antinéoplasiques en France

En 2013, les antinéoplasiques ont représenté la classe ATC la plus vendue (en valeur) en milieu hospitalier français selon un rapport de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)^{lvi} ; leur chiffre d'affaire a atteint 1 660 millions d'euros et leur part de marché s'est élevée à 27.2%.

3.1. Définitions

Le Code du travail encadre le risque chimique^{lvii}. Selon l'article R4412-3, il définit un agent chimique dangereux comme « tout agent chimique qui satisfait aux critères de classement des substances ou préparations dangereuses tels que définis à l'article R4411-6 du Code du Travail » ainsi que « tout agent chimique qui, bien que ne satisfaisant pas aux critères de classement, peut présenter un risque pour la santé et la sécurité des travailleurs en raison de ses propriétés physico-chimiques, chimiques ou toxicologiques et des modalités de son utilisation, y compris tout agent chimique pour lequel des décrets prévoient une valeur limite d'exposition professionnelle »^{lviii}.

Les agents chimiques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction (CMR) répondent à cette définition. Pour chacun de ces termes, il existe une classification selon la certitude, la forte présomption ou la possibilité d'effets nocifs sur l'organisme. Dans les secteurs du travail et de la consommation, c'est le règlement (CE) n° 1272/2008 qui définit les règles européennes de classification, d'étiquetage et d'emballage des produits chimiques (règlement CLP - Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures). Dans le but d'une harmonisation mondiale, il permet une application européenne d'un système élaboré au niveau international nommé SGH pour « système global harmonisé ». Le règlement CLP a abrogé le système réglementaire précédant le 1^{er} juin 2015.

Une autre classification fait également référence dans le domaine de la prévention aux agents chimiques CMR : il s'agit de celle du CIRC. Ces agents sont classés en cinq groupes : agents cancérigènes pour l'homme (groupe 1, n=118), agents probablement cancérigènes pour l'homme (groupe 2A, n=80), agents possiblement cancérigènes pour l'homme (groupe 2B, n=289), agents non classifiables quant à leur cancérigénicité pour l'homme (groupe 3, n=502) et agent probablement non cancérigène pour l'homme (groupe 4, n=1)^{lix}. Ainsi, de manière non exhaustive, le groupe 1 comprend : l'azathioprine, le busulfan, le chlorambucil, le cyclophosphamide, le melphalan, le thiotépa ; le groupe 2A comprend : la doxorubicine (également nommée adriamycine), l'azacitidine, le cisplatine, l'étoposide, le procarbazine ; le groupe 2B comprend la bléomycine, la dacarbazine, la mitomycine C ; le groupe 3 comprend : le 5-FU, l'ifosfamide, la mercaptopurine, le méthotrexate.

3.2. Contexte réglementaire

Les antinéoplasiques sont considérés comme des agents chimiques CMR, c'est pourquoi tout employeur doit prendre les mesures nécessaires afin de s'assurer du respect des mesures de prévention et des procédures de travail. Aux niveaux européen et national, les textes suivants encadrent la manipulation des cytotoxiques en France :

- la circulaire DH/DPM 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier^{lx},
- la directive européenne 90/394/CEE du 28 juin 1990 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition des agents cancérigènes au travail^{lxi},
- la circulaire DGS/DH 98-213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en oncologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés^{lxii}. Cette circulaire a notamment conduit à la centralisation des préparations dans les établissements hospitaliers.
- la directive européenne 1999/38/CE du 29 avril 1999 modifiant pour la deuxième fois la directive 90/394/CEE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes au travail et l'étendant aux agents mutagènes^{lxiii},
- le décret n°2001-97 du 1er février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction^{lxiv},
- les bonnes pratiques de préparation (BPP) publiées en 2007 par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) et dont le chapitre 7 porte sur les « Préparations des médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement »^{lxv},
- l'article L. 5121-5 du code de la santé publique stipulant que la préparation des médicaments doit être réalisée conformément aux bonnes pratiques^{lxvi}. Cet article a été modifié par ordonnance le 15 juillet 2016.

3.3. Niveaux d'exposition

Les mesures préventives visent à réduire le risque de contamination des travailleurs. Elles tiennent compte d'un certain nombre de paramètres qui caractérisent le niveau d'exposition : activités de préparation, formation du personnel aux bonnes pratiques de manipulation, locaux, équipements, matériel... L'appréciation du niveau d'exposition conditionne les mesures préventives. Deux classifications des niveaux d'exposition existent et se recoupent. Le Centre national hospitalier d'information sur le médicament (CNHIM) les a exposées dans son dossier consacré aux médicaments utilisés en oncologie paru en 2001^{lxvii} en se basant sur la circulaire de 1987 relative à la manipulation des médicaments dangereux en milieu hospitalier^{lx}. Depuis, ces classifications n'ont pas été actualisées et ne sont plus en adéquation avec l'évolution des pratiques.

La première classification est basée sur des critères subjectifs et décrit trois niveaux d'exposition, à savoir :

- niveau I : préparation et administration occasionnelles ; elles concernent la manipulation épisodique d'anticancéreux en unité de soins non spécialisée par exemple.
- niveau II : préparation et administration en quantités modérées et peu fréquentes ; elles concernent la manipulation discontinue mais régulière d'anticancéreux.
- niveau III : préparation et administration de façon intensive et de routine ; elles concernent la manipulation d'anticancéreux dans les centres de lutte contre le cancer ou dans les établissements de santé qui comptent des services spécialisés en oncologie.

La seconde classification est basée sur la fréquence des préparations et des administrations par une même personne pendant une période définie. Le niveau d'exposition est apprécié par le calcul de l'indice de contact cytotoxique (ICC) :

$$\boxed{ICC = (n_A + n_R) / n_H}$$

Avec :

- n_A : nombre d'administrations réalisées par une personne pendant un temps déterminé
- n_R : nombre de préparations ou de reconstitutions réalisées par la même personne pendant un temps déterminé
- n_H : nombre d'heures de présence de cette personne pendant la même période

Cet indice renvoie aux trois niveaux d'exposition précédemment définis et impose des mesures particulières :

- niveau I : $ICC < 1$; un ensemble de précautions minimales doit être mis en place.
- niveau II : $1 \leq ICC \leq 3$; une unité de reconstitution centralisée est souhaitable. Les mesures de protection collectives et individuelles doivent être mises en place.
- niveau III : $ICC > 3$; une unité de reconstitution centralisée est indispensable. Les mesures de protection collectives et individuelles doivent être prises.

L'ICC ne tient compte ni de la toxicité intrinsèque de la molécule ni de sa forme galénique.

3.4. Accessibilité aux dosages urinaires d'antinéoplasiques

Les travailleurs exposés aux agents chimiques CMR 1A et 1B selon le règlement CLP sont soumis à une surveillance médicale renforcée. Le médecin du travail est juge des modalités de cette surveillance qui comprend un ou plusieurs examens de nature médicale selon une périodicité de 24 mois au minimum (surveillances immunologique, cutané, des muqueuses, des risques d'allergie, des effets embryotoxiques, génotoxiques ou sur la fonction de reproduction). Examen clinique et surveillance hématologique régulière avec numération formule sanguine et numération des plaquettes sont essentiels.

L'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS) est une association loi 1901 créé en 1947. Cet organisme est géré par un conseil d'administration paritaire constitué de représentants des organisations des employeurs et des organisations syndicales de salariés. Il est un acteur essentiel du dispositif de prévention des risques. C'est pourquoi il intervient dans l'encadrement des expositions aux agents chimiques en contribuant à la surveillance biologique des expositions. Cette méthode évalue le niveau de contamination des travailleurs exposés à certains agents, tels que le plomb et le mercure par exemple.

Depuis 2003, l'INRS permet de consulter en libre accès sur son site internet la base de données Biotox. La dernière mise à jour date de juin 2016. Elle permet de dresser une liste des dosages biologiques disponibles pour la surveillance des sujets exposés et de détailler le ou les laboratoires qui les réalisent. Les seuls antinéoplasiques dosés en France et en Belgique selon Biotox sont le cyclophosphamide, le 4-hydroxy-cyclophosphamide, l'ifosfamide, le méthotrexate et le FBAL (Tableaux VIII-IX). Il s'agit des laboratoires :

- du service de pharmacologie, toxicologie et biochimie de l'Hôpital Pellegrin à Bordeaux qui analyse quatre molécules : le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le méthotrexate et le FBAL ;
- de toxicologie et de biotoxicologie nommé Toxilabo à Nantes qui analyse le FBAL seulement ;
- du service de toxicologie clinique, médicolegale, de l'environnement et en entreprise du CHU de Liège, qui analyse le cyclophosphamide, le 4-hydroxy-cyclophosphamide et le FBAL ;
- de l'unité de toxicologie industrielle et environnementale des Cliniques universitaires Saint-Luc à Bruxelles qui analyse le cyclophosphamide, l'ifosfamide et le FBAL.

Biotox fournit des indications sur les modalités de recueil urinaire en vue du dosage de ces différentes molécules (Tableau X).

A la date d'impression de ce manuscrit, seul le laboratoire privé Toxilabo a été en mesure de répondre à plusieurs questions (échanges téléphonique et électronique). Ce laboratoire propose une évaluation de la contamination des surfaces de travail aux cytotoxiques. Dans cette continuité, il a développé une méthode analytique de dosage urinaire du FBAL en 2014 afin d'anticiper la demande. Depuis 2015, sept établissements de santé ont fait appel au laboratoire et une quarantaine de professionnels de santé ont fait l'objet d'une analyse urinaire (infirmiers, pharmaciens, préparateurs en pharmacie et aides-manipulateurs). Les résultats étaient tous inférieurs aux limites de quantification. Le laboratoire ne maîtrise pas les modalités de prélèvement qui sont soumises à l'appréciation de l'équipe organisant l'analyse dans l'établissement ; néanmoins il est recommandé un recueil en fin d'exposition sur une miction. Face à la méconnaissance des médecins du travail quant aux possibilités de dosage urinaire des antinéoplasiques, Toxilabo essaie de relayer l'information auprès des hygiénistes qui le sollicitent dans le cadre d'une surveillance environnementale.

Tableau VIII. Renseignements fournis par les laboratoires concernant l'analyse du cyclophosphamide, du 4-hydroxy-cyclophosphamide et de l'ifosfamide en France et en Belgique (base de données Biotox)

	Cyclophosphamide			4-OH-CP	Ifosfamide	
	HPLC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS	LC-MS/MS
LQ (ng/ml)	20 (LD)	0,5	0,1	10	20 (LD)	0,1
Interférences	Aucune interférence particulière	Aucune interférence particulière	Spécificité très élevée	Aucune interférence particulière	Aucune interférence particulière	Spécificité très élevée
Condition de prélèvement	5 ml d'urines sur flacon ou tube plastique	10 ml d'urines	-soit récolte urinaire de 24h avec indication de la diurèse totale, -soit urines fractionnées sur 24h avec indication des diurèses fractionnées, -soit dosage sur échantillon de début et fin de poste possible	20 ml d'urines	5 ml d'urines sur flacon ou tube plastique	-soit récolte urinaire de 24h avec indication de la diurèse totale, -soit urines fractionnées sur 24h avec indication des diurèses fractionnées, -soit dosage sur échantillon de début et fin de poste possible
Température de transport	+4°C	-20°C	Conservation directement à -20°C jusque l'analyse. Transport par voie postale ou par transporteur sous carboglace.	-20°C	+4°C	Conservation directement à - 20°C jusque l'analyse. Transport par voie postale ou par transporteur sous carboglace
Délai d'obtention des résultats	1 semaine	1 mois	20 jours ouvrables	30 jours	4 jours	20 jours ouvrables
Contrôles de qualité externe	Non concerné	Non concerné	Non concerné	Non concerné	Non	Non concerné
Coût moyen (€)	37.8	50	50	50	37.8	50
Laboratoire	Bordeaux	Liège	Bruxelles	Liège	Bordeaux	Bruxelles

Légende : HPLC-MS/MS : chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem ; LC-MS/MS : chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem ; LQ : limite de quantification ; 4-OH-CP : 4-hydroxy-cyclophosphamide

Tableau IX. Renseignements fournis par les laboratoires concernant l'analyse du méthotrexate et du FBAL en France et en Belgique (base de données Biotox)

	Méthotrexate	FBAL			
Méthode d'analyse	LC-MS/MS	HPLC-MS/MS	LC-MS/MS	HPLC-MS/MS	HPLC-MS/MS
LQ (ng/ml)	10	20	1	10	5
Interférences	Aucune interférence particulière	Aucune interférence particulière	Aucune interférence particulière	Aucune interférence particulière	Spécificité très élevée
Condition de prélèvement	10 ml d'urines sur flacon ou tube plastique	5 ml d'urines sur flacon ou tube plastique	10 ml d'urines sur flacon polypropylène	10 ml d'urines	-soit récolte urinaire de 24h avec indication de la diurèse totale, -soit urines fractionnées sur 24h avec indication des diurèses fractionnées, -soit dosage sur échantillon de début et fin de poste possible
Température de transport	-20°C	-20°C	Entre 0°C et +8°C	-20°C	Conservation directement à -20°C jusqu'à l'analyse Transport par voie postale ou par transporteur sous carboglace
Délai d'obtention des résultats	4 jours	1 semaine	15 jours	1 mois	15 jours ouvrables
Contrôles de qualité externe	Non concerné	Non concerné	Non	Non concerné	Non concerné
Coût moyen (€)	37,8	45,93	54,45	45,93	45,93
Laboratoire	Bordeaux	Bordeaux	Nantes	Liège	Bruxelles

Légende : FBAL : alpha-fluoro-béta-alanine ; HPLC-MS/MS : chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem ; LC-MS/MS : chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem ; LQ : limite de quantification ;

Tableau X. Indications sur les modalités de recueil urinaire (base de données Biotox)

Moment du prélèvement	Molécules				
	Cyclophosphamide	4-OH-CP	Ifosfamide	Méthotrexate	FBAL
Dans la journée	Début et fin de poste ou urines des 24h	Fin de poste	Début et fin de poste ou urines des 24h	Fin de poste	Fin de poste
Dans la semaine	Fin de semaine	Indifférent	Fin de semaine	Fin de semaine	Fin de semaine

Légende. FBAL : alpha-fluoro-béta-alanine ; 4-OH-CP : 4-hydroxy-cyclophosphamide

3.5. Quelles molécules analyser ?

Entre 2010 et 2015, quatre études ont été publiées sur la contamination urinaire des antinéoplasiques en France. Elles ont toutes rapporté des résultats de contamination positive, que ce soit aux sels de platine (n=3 études) ou au FBAL (n=1). Le mode de prélèvement urinaire était, ou bien ponctuel et répété (n=3), ou bien ponctuel (n=1). Deux d'entre elles ont concerné la pratique d'une CHIP.

Il n'est pas possible d'envisager en pratique courante le dosage urinaire de l'ensemble des molécules auxquelles les travailleurs sont exposés. Il faut s'intéresser en priorité aux molécules les plus dangereuses selon la classification du CIRC, c'est-à-dire aux molécules du groupe 1 dans un premier temps, puis 2A, puis 2B. En France, il est désormais possible d'effectuer une surveillance biologique au cyclophosphamide (molécule du groupe 1), ainsi qu'à l'ifosfamide, au méthotrexate et au FBAL (molécules du groupe 3). Développer une méthode analytique pour l'azathoprine, le cisplatine ou la bléomycine serait utile du fait de leur caractère cancérigène respectivement connu, probable et possible. Cependant, il y a peu d'intérêt à doser une molécule rarement manipulée. Au regard des 30 substances actives les plus vendues à l'hôpital en valeur, le pémétréxed, le bortézomib et l'azacitidine arrivent respectivement aux rangs 7, 11 et 18^{lvi}. Le CIRC ne recense ni le pémétréxed ni le bortézomib dans sa classification ; par contre l'azacitidine appartient au groupe 2A.

L'azacitidine est une molécule utilisée dans la prise en charge des leucémies et des syndromes myélodysplasiques. Pour doser cette molécule, il faut s'intéresser entre autres à sa métabolisation et à son élimination. La monographie du produit nous indique qu'elle « est rapidement éliminée du plasma, avec une demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) moyenne, après administration sous-cutanée, de 41 ± 8 minutes. Aucune accumulation n'est observée après l'administration sous-cutanée de 75 mg/m^2 d'azacitidine une fois par jour pendant 7 jours. L'élimination de l'azacitidine et/ou de ses métabolites se fait principalement par excrétion urinaire. Après administration intraveineuse et sous-cutanée de ^{14}C -azacitidine, respectivement 85 % et 50 % de la radioactivité administrée ont été retrouvés dans les urines contre < 1 % dans les selles »^{lxviii}. Ainsi, une collecte urinaire de plusieurs heures semble judicieuse pour son analyse.

L'azacitidine est stable quelques heures à température ambiante dans les liquides tels que le Ringer-Lactate ou le NaCl 0.9%^{lxix}. Reconstituée dans de l'eau pour préparation injectable préalablement réfrigérée, elle est stable plusieurs jours si elle est congelée à -20°C^{lxix}. Il serait intéressant de déterminer la stabilité de l'azacitidine dans l'urine congelée ; ceci permettrait de s'assurer que les délais d'acheminement et de prise en charge des échantillons au laboratoire sont compatibles avec leur analyse.

3.6. Conclusion

Les antinéoplasiques occupent une place majeure en milieu hospitalier. La classification des agents chimiques par le CIRC et l'appréciation des niveaux d'exposition conditionnent les mesures de protection. Combiner ces classifications à la toxicité intrinsèque de l'agent chimique n'est pas aisé. L'INRS aide à l'organisation de la surveillance biologique des antinéoplasiques : tout médecin du travail peut consulter la base de données Biotox afin de proposer au personnel exposé une analyse urinaire. En France, deux laboratoires permettent le dosage du cyclophosphamide, de l'ifosfamide, du méthotrexate et du FBAL : il s'agit du laboratoire de toxicologie de l'Hôpital Pellegrin à Bordeaux et du laboratoire privé Toxilabo à Nantes. Le développement des prochaines méthodes analytiques devrait tenir compte du caractère cancérigène de la molécule, du niveau d'exposition à celle-ci, de sa pharmacocinétique et de sa stabilité.

Conclusion

La prise de conscience des risques encourus par les travailleurs exposés aux antinéoplasiques remonte aux années 1970 ; depuis, aucune valeur limite d'exposition et aucune valeur limite biologique n'ont été établies. L'objectif de ce mémoire a été de répondre à la question de faisabilité d'un programme de surveillance urinaire des antinéoplasiques auprès des professionnels de santé exerçant en oncologie.

Dans un premier temps, une revue de la littérature scientifique a permis de fournir un état des lieux des connaissances sur la période de 2010 à 2015 et de démontrer la pertinence d'un projet de recherche sur la surveillance biologique urinaire. Cette revue a mis en évidence une diversité des 24 études publiées, tant sur les molécules recherchées que sur les méthodes d'analyse, les limites de détection et de quantification, les techniques de recueil et la présentation des résultats. Pour un quart des études présentées, aucune trace de médicaments antinéoplasiques n'a été détectée dans l'urine. Le manque de détails en termes de techniques de manipulation et d'exposition a, entre autres, compliqué l'interprétation de certaines études.

Dans la continuité des études de surveillance environnementale proposées par l'équipe de l'URPP depuis 2008, une étude monocentrique de dosage urinaire de quatre antinéoplasiques a été élaborée et proposée à quatre catégories professionnelles. Cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate et FBAL ont été analysés par HPLC-MS/MS via un échantillon d'urine fourni à l'issue d'une période de travail d'au moins huit heures en hématologie-oncologie (travailleurs exposés, n=93) et à la pharmacie centrale (travailleurs contrôles, n=9). Aucun échantillon n'a présenté de résultat positif parmi les 101 qui ont été analysés. Cela ne signifie pas que les molécules recherchées étaient absentes, mais que leur éventuelle présence était inférieure aux limites de détection (limites comparables à celles de la littérature). Aussi, les conditions d'exposition qui mènent à la positivité d'échantillons urinaires n'ont pas pu être déterminées.

La sensibilisation répétée aux bonnes pratiques de travail explique en partie ces résultats. Dans les cinq jours précédant l'échantillonnage, 67/89 (75,3%) des travailleurs d'hématologie-oncologie ont réalisé au moins une activité liée à la manipulation d'antineoplasiques. La majorité des infirmiers ont porté les équipements de protection adéquats pour les activités techniques (86,2%) mais rarement pour les activités non-techniques (14,9%). Préparateurs et pharmaciens ont tous porté les équipements de protection appropriés pour l'ensemble des activités à risque (100,0%).

En France, il est désormais possible aux médecins du travail de prescrire des dosages urinaires afin de déceler l'éventuelle présence de cyclophosphamide, d'ifosfamide, de méthotrexate et de FBAL. La méthode analytique de ces molécules a été élaborée dans deux laboratoires ; leurs paramètres sont comparables à ceux retrouvés dans la littérature. Malgré cela, la surveillance urinaire des antinéoplasiques est encore fébrile. L'étude pilote québécoise montre la faisabilité d'un programme de surveillance urinaire. Le succès de sa mise en place en France pourrait être conditionné par le soutien de l'INRS et par une information organisée au personnel.

Références bibliographiques

- ⁱ Chabner BA, Roberts TG Jr. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(1):65-72.
- ⁱⁱ DeVita VT Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res*. 2008;68(21):8643-8653.
- ⁱⁱⁱ Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013;132(5):1133-1145.
- ^{iv} International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. All cancers (excluding non-melanoma skin cancer) estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Disponible en ligne sur : http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. [consulté le 06.07.2016].
- ^v International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Prediction. Disponible en ligne sur : http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx. [consulté le 06.07.2016].
- ^{vi} National Institute for Occupational Safety and Health. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. 2004. Disponible en ligne sur : <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>. [consulté le 06.07.2016].
- ^{vii} National Institute for Occupational Safety and Health. List of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings.2014. Disponible en ligne sur : <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf>. [consulté le 06.07.2016].
- ^{viii} Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses. *Cancer Nurs*. 1993;16(4):288-295.
- ^{ix} Connor TH, Lawson CC, Polovich M, McDiarmid MA. Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings: a review of the evidence. *J Occup Environ Med*. 2014;56(9):901-910.
- ^x El-Ebiary AA, Abuelfadl AA, Sarhan NI. Evaluation of genotoxicity induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes of oncology nurses and pharmacists. *J Appl Toxicol*. 2013;33(3):196-201.
- ^{xi} Association paritaire pour la Santé et la Sécurité du Travail du Secteur Affaires Sociales. Guide de prévention. Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux. 2008. Disponible en ligne sur : <http://www.asstsas.qc.ca/publication/guide-de-prevention-manipulation-securitaire-des-medicaments-dangereux-gp65>. [consulté le 06.07.2016].

-
- ^{xii} Ordre des pharmaciens du Québec. Norme 2014.02. Préparations de produits stériles dangereux en pharmacie. Disponible en ligne sur : http://www.opq.org/cms/Media/1847_38_fr-CA_0_Norme_2014_02.pdf. [consulté le 06.07.2016].
- ^{xiii} National Institute for Occupational Safety and Health. Medical surveillance for healthcare workers exposed to hazardous drugs. 2012. Disponible en ligne sur : <http://www.cdc.gov/niosh/docs/wp-solutions/2013-103/pdfs/2013-103.pdf>. [consulté le 06.07.2016].
- ^{xiv} Sabatini L, Barbieri A, Lodi V, Violante FS. Biological monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs in hospital settings. *Med Lav.* 2012;103(5):394-401.
- ^{xv} Yoshida J, Koda S, Nishida S, Nakano H, Tei G, Kumagai S. Association between occupational exposure and control measures for antineoplastic drugs in a pharmacy of a hospital. *Ann Occup Hyg.* 2013;57(2):251-260.
- ^{xvi} Miyake T, Iwamoto T, Tanimura M, Okuda M. Impact of closed-system drug transfer device on exposure of environment and healthcare provider to cyclophosphamide in Japanese hospital. *Springerplus.* 2013;2(1):273.
- ^{xvii} Friese CR, McArdle C, Zhao T, Sun D, Spasojevic I, Polovich M, et al. Antineoplastic drug exposure in an ambulatory setting: a pilot study. *Cancer Nurs.* 2015;38(2):111-117.
- ^{xviii} Hon CY, Teschke K, Shen H, Demers PA, Venners S. Antineoplastic drug contamination in the urine of Canadian healthcare workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 2015;88(7):933-941.
- ^{xix} Ramphal R, Bains T, Goulet G, Vaillancourt R. Occupational exposure to chemotherapy of pharmacy personnel at a single centre. *Can J Hosp Pharm.* 2015;68(2):104-112.
- ^{xx} Sessink PJ, Leclercq GM, Wouters DM, Halbardier L, Hammad C, Kassoul N. Environmental contamination, product contamination and workers exposure using a robotic system for antineoplastic drug preparation. *J Oncol Pharm Practice.* 2015;21(2):118-127.
- ^{xxi} Villa AF, El Balkhi S, Aboura R, Sageot H, Hasni-Pichard H, Pocard M, et al. Evaluation of oxaliplatin exposure of healthcare workers during heated intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC). *Industrial Health.* 2015;53(1):28-37.
- ^{xxii} Caneparo A, Massucco P, Vaira M, Maina G, Giovale E, Coggiola M, et al. Contamination risk for operators performing semi-closed HIPEC procedure using cisplatin. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(8):925-929.
- ^{xxiii} Ramphal R, Bains T, Vaillancourt R, Osmond MH, Barrowman N. Occupational exposure to cyclophosphamide in nurses at a single center. *J Occup Environ Med.* 2014;56(3):304-312.
- ^{xxiv} Kopp B, Crauste-Manciet S, Guibert A, Mourier W, Guerrault-Moro MN, Ferrari S, et al. Environmental and biological monitoring of platinum-containing drugs in two hospital pharmacies using positive air pressure isolators. *Ann Occup Hyg.* 2013;57(3):374-383.

-
- ^{xxv} Sottani C, Porro B, Imbriani M, Minoia C. Occupational exposure to antineoplastic drugs in four Italian health care settings. *Toxicol Lett.* 2012;213(1):107-115.
- ^{xxvi} Hama K, Fukushima K, Hirabatake M, Hashida T, Kataoka K. Verification of surface contamination of Japanese cyclophosphamide vials and an example of exposure by handling. *J Oncol Pharm Pract.* 2012;18(2):201-206.
- ^{xxvii} Sugiura S, Asano M, Kinoshita K, Tanimura M, Nabeshima T. Risks to health professionals from hazardous drugs in Japan: a pilot study of environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. *J Oncol Pharm Pract.* 2011;17(1):14-19.
- ^{xxviii} Villarini M, Dominici L, Piccinini R, Fatigoni C, Ambrogi M, Curti G, et al. Assessment of primary, oxidative and excision repaired DNA damage in hospital personnel handling antineoplastic drugs. *Mutagenesis.* 2011;26(3):359-369.
- ^{xxix} Connor TH, DeBord DG, Pretty JR, Oliver MS, Roth TS, Lees PS, et al. Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. *J Occup Environ Med.* 2010;52(10):1019-1027.
- ^{xxx} Konate A, Poupon J, Villa A, Garnier R, Hasi-Pichard H, Mezzaroba D, et al. Evaluation of environmental contamination by platinum and exposure risk for healthcare workers during a heated intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC) procedure. *J Surg Oncol.* 2011;103(1):6-9.
- ^{xxxi} Maeda S, Miyawaki K, Matsumoto S, Oishi M, Miwa Y, Kurokawa N. Evaluation of environmental contaminations and occupational exposures involved in preparation of chemotherapeutic drugs. *Yakugaku Zasshi.* 2010;130(6):903-910.
- ^{xxxii} Näslund Andréasson S, Anundi H, Thorén SB, Ehrsson H, Mahteme H. Is platinum present in blood and urine from treatment givers during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy? *J Oncol.* 2010;2010:649719.
- ^{xxxiii} Ndaw S, Denis F, Marsan P, d'Almeida A, Robert A. Biological monitoring of occupational exposure to 5-fluorouracil: urinary α -fluoro- β -alanine assay by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in health care personnel. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2010;878(27):2630-2634.
- ^{xxxiv} Pieri M, Castiglia L, Basilicata P, Sannolo N, Acampora A, Miraglia N. Biological monitoring of 353 nurses exposed to doxorubicin and epirubicin by a validated liquid chromatography/fluorescence detection method. *Ann Occup Hyg.* 2010;54(4):368-376.
- ^{xxxv} Sugiura S, Nakanishi H, Asano M, Hashida T, Tanimura M, Hama T, et al. Multicenter study for environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in Japan. *J Oncol Pharm Pract* 2011;17(1):20-28.
- ^{xxxvi} Turci R, Minoia C, Sottani C, Coghi R, Severi P, Castriotta C, et al. Occupational exposure to antineoplastic drugs in seven Italian hospitals: the effect of quality assurance and adherence to guidelines. *J Oncol Pharm Pract.* 2011;17(4):320-332.

^{xxxvii} Yoshida J, Koda S, Nishida S, Yoshida T, Miyajima K, Kumagai S. Association between occupational exposure levels of antineoplastic drugs and work environment in five hospitals in Japan. *J Oncol Pharm Pract.* 2011;17(1):29-38.

^{xxxviii} Schierl R, Herwig A, Pfaller A, Groebmair S, Fischer E. Surface contamination of antineoplastic drug vials: comparison of unprotected and protected vials. *Am J Health Syst Pharm.* 2010;67(6):428-429.

^{xxxix} Bussièrès JF, Tanguay C, Touzin K, Langlois E, Lefebvre M. Environmental contamination with hazardous drugs in Quebec hospitals. *Can J Hosp Pharm.* 2012;65:428-435.

^{xl} Merger D, Tanguay C, Langlois E, Lefebvre M, Bussièrès JF. Multicenter study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 33 Canadian hospitals. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013;87:307-313.

^{xli} Berruyer M, Tanguay C, Caron NJ, Lefebvre M, Bussièrès JF. Multicenter study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 36 Canadian hospitals: a 2013 follow-up study. *J Occup Environ Hyg.* 2015;12:87-94.

^{xlii} Janes A, Tanguay C, Caron NJ, Bussièrès JF. Environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate: A study of 51 Canadian centers. *Can J Hosp Pharm.* 2015;68:279-289.

^{xliii} Vidal 2016 : le dictionnaire. Monographie du cyclophosphamide. Disponible en ligne sur : <https://www.vidal.fr/substances/1145/cyclophosphamide>. [consulté le 06.07.2016].

^{xliv} Dorr RT, Von Hoff DD. Part III: Drug monographs. In: Dorr RT, Von Hoff DD (eds) *Cancer chemotherapy handbook*, 2nd ed. CT, USA: Appleton & Lange. 1994;129-975. Selon Micromedex. [consulté le 06.07.2016].

^{xliv} Product Information. Cytoxan®, cyclophosphamide. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb. 2000.

^{xlvi} Vidal 2016 : le dictionnaire. Monographie de l'ifosfamide. Disponible en ligne sur : <https://www.vidal.fr/substances/1850/ifosfamide>. [consulté le 06.07.2016].

^{xlvii} Nelson RL, Allen LM, Creaven PJ. Pharmacokinetics of divided-dose ifosfamide. *Clin Pharmacol Ther.* 1976;19:365-370.

^{xlviii} Product Information. Ifex®, ifosfamide. Princeton, NJ: Bristol-Myers Oncology Division. 1999.

^{xlix} Vidal 2016 : le dictionnaire. Monographie du méthotrexate. Disponible en ligne sur : <https://www.vidal.fr/substances/2347/methotrexate>. [consulté le 06.07.2016].

^l Product Information: RASUVO™ subcutaneous injection, methotrexate subcutaneous injection (per Food and Drug Administration). Chicago, IL: Medac Pharma Inc. 2014.

^{li} Vidal 2016 : le dictionnaire. Monographie du fluorouracile. Disponible en ligne sur : <https://www.vidal.fr/substances/4138/fluorouracil>. [consulté le 06.07.2016].

^{lii} Product Information. Adrucil®, fluorouracil injection. Irvine, CA: Sicor Pharmaceuticals, Inc. 2003.

^{liii} Diasio RB, Harris BE. Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. Clin Pharmacokinet. 1989;16:215-237.

^{liv} Ji C, Sykes L, Paul C, Dary O, Legetic B, Campbell NR, et al. Systematic review of studies comparing 24-hour and spot urine collections for estimating population salt intake. Rev Panam Salud Publica. 2012;32:307-315.

^{lv} Teo BW, Loh PT, Wong WK, Ho PJ, Choi KP, Toh QC, et al. Spot urine estimations are equivalent to 24-hour urine assessments of urine protein excretion for predicting clinical outcomes. Int J Nephrol. 2015; 2015:156484.

^{lvi} Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. Rapport Juin 2014. Disponible en ligne sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf. [consulté le 06.07.2016].

^{lvii} Circulaire DRT n°12 du 24 mai 2006 relative aux règles générales de prévention du risque chimique et aux règles particulières à prendre contre les risques d'exposition aux agents cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction.

^{lviii} Décret n° 2015-612 du 3 juin 2015 transposant la directive 2014/27/UE du Parlement européen et du Conseil du 26 février 2014 et modifiant le code du travail afin de l'aligner sur le règlement (CE) n°1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges. JORF du 05 juin 2015.

^{lix} International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. List of classification, Volumes 1-116. Disponible en ligne sur : <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/>. [consulté le 06.07.2016].

^{lx} Circulaire DH/DPM 678 du 3 mars 1987 relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier.

^{lxi} Directive européenne 90/394/CEE du 28 juin 1990 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes au travail (sixième directive particulière au sens de l'article 16 paragraphe 1 de la directive 89/391/CEE).

^{lxii} Circulaire DGS/DH/AFS n° 98-213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés.

^{lxiii} Directive 1999/38/CE du Conseil du 29 avril 1999 modifiant pour la deuxième fois la directive 90/394/CEE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes au travail et l'étendant aux agents mutagènes.

^{lxiv} Décret n°2001-97 du 1 février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail.

^{lxv} Bonnes pratiques de préparation, Bulletin officiel, n°2007/7 bis, fascicule spécial.

^{lxvi} Code de la santé publique. Article L5121-5.

^{lxvii} Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Médicaments utilisés en cancérologie (4^e édition). Dossier 2001, XXII, 1-2.

^{lxviii} Vidal 2016 : le dictionnaire. Monographie du VIDAZA®. Disponible en ligne sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/vidaza-90991-pharmacocinetique.htm>. [consulté le 06.07.2016].

^{lxix} Stabilis. Stabilité des solutions d'azacitidine. Disponible en ligne sur : <http://www.stabilis.org/Monographie.php?Molecule=Azacitidine>. [consulté le 06.07.2016].

Annexe A



- Grille d'Audit - Janvier 2015

Unité de soins :	<input type="checkbox"/> Centre de jour	<input type="checkbox"/> Unité d'hospitalisation	<input type="checkbox"/> Unité de greffe
Date / Heure de l'observation :			
Nom de l'observateur :			
N° du dossier patient :			
Quart de travail :	<input type="checkbox"/> Jour	<input type="checkbox"/> Soir	<input type="checkbox"/> Nuit

Description : nous rappelons que cet audit met l'accent essentiellement sur le respect de l'habillement spécifique à l'exposition aux cytotoxiques parmi le personnel infirmier ainsi que sur la prévention des risques de contamination ; nous excluons volontairement l'évaluation des autres techniques de soins infirmiers.

I-PRE-ADMINISTRATION

	C	NC	NA
1-Revêtir l'équipement de protection individuel dans la pièce prévue à cet effet			
2-Revêtir l'équipement de protection individuel :			
>Hygiène des mains : à l'eau savonneuse ou au Sterigel®			
>Blouse : bleue jetable conforme (8200CG)			
>Gants : mauves conformes (ASTM D 6978-05)			
>Protection faciale			
BLOUSE			
*Porter une blouse conforme (8200CG)			
*Au centre de jour : porter la blouse au maximum 3h30			
*En unité d'hospitalisation : changer de blouse entre chaque patient			
*Absence de contact entre l'extérieur de la jaquette et les vêtements du personnel/des patients			
*Après usage, jeter la blouse dans la poubelle des déchets toxiques			
GANTS			
*Porter une paire de gants conformes (ASTM D 6978-05)			
*Changer de paire entre chaque tâche (ex : pose, rinçage, fin de perfusion)			
*Porter les gants au maximum 30 min successives			
*En cas de contamination, changer immédiatement la paire de gants			
*Recouvrir le poignet			
*Recouvrir la blouse			
*Maitriser la procédure de retrait des gants (absence de contact entre l'extérieur du gant et la peau)			
Cas particulier : si port d'une double paire de gants, placer le 1 ^{er} gant sur le poignet et sous la blouse + placer le 2 ^e gant sur le poignet et sur la blouse			
PROTECTION FACIALE			
*Porter une protection faciale			
*Porter un écran facial complet jetable			
3-Porter l'équipement de protection individuel uniquement entre la pièce prévue à l'habillage et la chambre du patient			
4-Ôter l'équipement de protection individuel dans la pièce prévue à cet effet			
5-Cas particulier de la chimiothérapie orale :			
*Porter les gants mauves lors de l'ouverture de l'emballage			
*Placer le médicament dans un contenant			
*Si écrasement des comprimés, porter un masque N95 ou N100			
Commentaires :			

Annexe A

II-ADMINISTRATION			
	C	NC	NA
*Utiliser une serviette imperméable plastifiée			
1-POUR LES PERFUSIONS IV CONTINUES OU INTERMITTENTES			
POSE DE PERFUSION			
*Vérifier la présence sur la tubulure de l'étiquette jaune « antinéoplasique » (en unité d'hospitalisation)			
*Placer la serviette imperméable plastifiée sous le site d'injection au plus près du patient			
*Finaliser la purge de la tubulure de chimiothérapie au-dessus de la serviette plastifiée			
*Vérifier l'étanchéité de toutes les connexions			
*Jeter les gants et le masque après usage			
*Blouse entreposée dans la pièce prévue à l'habillage			
*Pratiquer l'hygiène des mains			
RINCAGE			
*Porter des gants mauves conformes			
*Jeter les gants mauves après usage			
FIN DE PERFUSION			
*Revêtir l'équipement de protection individuel au complet (blouse, gants, écran facial) avant d'arrêter la perfusion			
*Poser une compresse autour du site de branchement lors du retrait de la tubulure			
2-POUR LES INJECTIONS IM/SC			
*S'assurer de la bonne connexion entre l'aiguille et la seringue			
*Ne pas recapuchonner l'aiguille			
3-POUR LES PERFUSIONS IV DIRECTES du CENTRE DE JOUR			
*Placer la serviette imperméable plastifiée sous le site d'injection au plus près du patient			
*Vérifier la perméabilité de la ligne			
*Tenir une gaze stérile 4x4 sous l'obturateur afin d'absorber les éventuelles gouttelettes lors du raccord de la seringue de chimiothérapie			
*Vérifier la sécurité des connexions Luer Lock			
4-Cas particulier : en cas de déversement, respect de la procédure adéquate de décontamination			
Commentaires :			
III-POST-ADMINISTRATION			
	C	NC	NA
1-Jeter poches, seringues et tubulures dans les contenants appropriés (poubelle des déchets toxiques)			
2-Retirer l'équipement de protection individuel sans se contaminer			
3-Pratiquer l'hygiène des mains			
4-Cas particulier : en cas de retour des médicaments dangereux à la pharmacie (report/refus/modification) :			
*Placer la poche de perfusion/la seringue dans un sac plastique type Zip Lock fermé et étanche			
*Transporter le Zip Lock dans un bac rigide et étanche			
*Transporter le Zip Lock dans un bac rigide et étanche spécifiquement prévu à cet effet			
Commentaires :			

Légende :

*C=conforme *NC=non conforme *NA=non applicable

▪ DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

Description : remplissez le plus complètement possible les points suivants qui vous concernent.

UNITÉ DE SOINS	<input type="checkbox"/> Centre de jour <input type="checkbox"/> Unité d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Unité de greffe
SEXE	<input type="checkbox"/> Femme <input type="checkbox"/> Homme
TRANCHE D'ÂGE	<input type="checkbox"/> 20-29 ans <input type="checkbox"/> 30-39 ans <input type="checkbox"/> 40-49 ans <input type="checkbox"/> ≥50 ans

	JOUR-J DU RECUEIL URINAIRE : 2015 / /	J-4 : 2015 / /	J-3 : 2015 / /	J-2 : 2015 / /	J-1 : 2015 / /	J : 2015 / /
QUART DE TRAVAIL	HEURE DU RECUEIL URINAIRE : <input type="checkbox"/> AM : <input type="checkbox"/> PM :	<input type="checkbox"/> Jour <input type="checkbox"/> Soir <input type="checkbox"/> Nuit <input type="checkbox"/> Quart de 12h Jour <input type="checkbox"/> Quart de 12h Nuit	<input type="checkbox"/> Jour <input type="checkbox"/> Soir <input type="checkbox"/> Nuit <input type="checkbox"/> Quart de 12h Jour <input type="checkbox"/> Quart de 12h Nuit	<input type="checkbox"/> Jour <input type="checkbox"/> Soir <input type="checkbox"/> Nuit <input type="checkbox"/> Quart de 12h Jour <input type="checkbox"/> Quart de 12h Nuit	<input type="checkbox"/> Jour <input type="checkbox"/> Soir <input type="checkbox"/> Nuit <input type="checkbox"/> Quart de 12h Jour <input type="checkbox"/> Quart de 12h Nuit	<input type="checkbox"/> Jour <input type="checkbox"/> Soir <input type="checkbox"/> Nuit <input type="checkbox"/> Quart de 12h Jour <input type="checkbox"/> Quart de 12h Nuit

1. Avez-vous travaillé dans les 7 derniers jours précédant le recueil urinaire ? Oui Non
2. Depuis combien de temps occupez-vous ce poste en oncologie (mois, année(s)) ?
3. Avez-vous précédemment occupé un autre poste en rapport avec la chimiothérapie ? Oui Non
 Si oui :
 - de quel poste s'agissait-il?
 - combien de temps avez-vous occupé ce poste (mois, année(s))?

▪ MESURES DE PROTECTION

Description : sur la période des 5 jours précédant le recueil urinaire, jour du recueil inclus, renseignez l'équipement de protection individuel utilisé pour chacune des activités à risque d'exposition aux antinéoplasiques proposées ci-dessous.

Activités à risque d'exposition aux antinéoplasiques	Je n'ai pas réalisé cette activité au cours des 5 jours précédant le recueil urinaire	J'ai réalisé cette activité au cours des 5 jours précédant le recueil urinaire et pour cela j'ai utilisé le(s) équipement(s) de protection individuel(s) suivant(s) :						
		Blouse	Gants	Surgants	Masque	Lunettes de protection ou écran facial	Bonnet	Couvre-chaussures ou chaussures dédiées
1-Transport des poches d'antineoplasiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2-Branchement/connexion des tubulures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3-Débranchement/déconnexion des tubulures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4-Rinçage des tubulures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5-Administration d'antineoplasiques (IV, IM, SC, intrathécale, PO, etc...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6-Transfert des médicaments antinéoplasiques et du matériel contaminé vers les poubelles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7-Nettoyage d'une surface en contact avec les antinéoplasiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8-Administration de soins d'hygiène au patient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9-Changeement des draps du patient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10-Changeement des couches	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11-Vidange des bassines	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12-Autres : précisez	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

▪ TABLEAU DE BORD

Description : pour chacun des 5 jours précédant le recueil urinaire, jour du recueil inclus, complétez les 2 pages suivantes concernant le(s) type(s) de chimiothérapie à laquelle/auxquelles vous avez été exposé(e). **Notez** qu'il existe 2 lignes séparées quant au nombre de branchements et de débranchements des chimiothérapies.

		J-4 : 2015 / /	J-3 : 2015 / /	J-2 : 2015 / /	J-1 : 2015 / /	J : 2015 / /
1-Nombre d'heures passées en oncologie :						
2-Nombre d'heures passées dans un secteur autre que celui d'oncologie :						
3-N° de dossier des patients pris en charge	Méthotrexate
	Cyclophosphamide
	Ifosfamide
	5-Fluorouracile

- Annexe B - EXPOPROF 10 : Journal de Participation -

n° du participant :
.....

		J-4 : 2015 / /	J-3 : 2015 / /	J-2 : 2015 / /	J-1 : 2015 / /	J : 2015 / /
4-Nombre de branchements de chimiothérapies par voie IV	Méthotrexate					
	Cyclophosphamide					
	Ifosfamide					
	5-Fluorouracile					
5-Nombre de débranchements de chimiothérapies par voie IV	Méthotrexate					
	Cyclophosphamide					
	Ifosfamide					
	5-Fluorouracile					
6-Nombre de chimiothérapies administrées par voie IM	Méthotrexate					
	Cyclophosphamide					
	Ifosfamide					
	5-Fluorouracile					
7-Nombre de chimiothérapies administrées par voie SC	Méthotrexate					
	Cyclophosphamide					
	Ifosfamide					
	5-Fluorouracile					
8-Nombre de chimiothérapies administrées par voie PO	Méthotrexate					
	Cyclophosphamide					
	Ifosfamide					
	5-Fluorouracile					
9-Avez-vous été victime d'une exposition accidentelle ? (bris de contenant, fuites d'un sac ou d'une tubulure, projections, éclaboussures, piqûres, etc...). Si oui, détaillez SVP.					

▪ DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

Description : remplissez le plus complètement possible les points suivants qui vous concernent.

UNITÉ DE SOINS	<input type="checkbox"/> Centre de jour <input type="checkbox"/> Unité d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Unité de greffe
SEXE	<input type="checkbox"/> Femme <input type="checkbox"/> Homme
TRANCHE D'ÂGE	<input type="checkbox"/> 20-29 ans <input type="checkbox"/> 30-39 ans <input type="checkbox"/> 40-49 ans <input type="checkbox"/> ≥50 ans

JOUR-J DU RECUEIL URINAIRE : 2015 / /
HEURE DU RECUEIL URINAIRE :
<input type="checkbox"/> AM :
<input type="checkbox"/> PM :

1. Avez-vous travaillé dans les 7 derniers jours précédant le recueil urinaire ? Oui Non
2. Depuis combien de temps occupez-vous ce poste en oncologie (mois, année(s)) ?
3. Avez-vous précédemment occupé un autre poste en rapport avec la chimiothérapie ? Oui Non
 Si oui :
 - de quel poste s'agissait-il?
 - combien de temps avez-vous occupé ce poste (mois, année(s)) ?

▪ **MESURES DE PROTECTION**

Description : sur la période des 5 jours précédant le recueil urinaire, jour du recueil inclus, renseignez l'équipement de protection individuel utilisé pour chacune des activités à risque d'exposition aux antinéoplasiques proposées ci-dessous.

Activités à risque d'exposition aux antinéoplasiques	Je n'ai pas réalisé cette activité au cours des 5 jours précédant le recueil urinaire	J'ai réalisé cette activité au cours des 5 jours précédant le recueil urinaire et pour cela j'ai utilisé le(s) équipement(s) de protection individuel(s) suivant(s) :						
		Blouse	Gants	Surgants	Masque	Lunettes de protection ou écran facial	Bonnet	Couvre-chaussures ou chaussures dédiées
1-Visite des patients présentement traités par chimiothérapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2-Administration de soins aux patients bénéficiant d'un traitement de chimiothérapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3-Autres : précisez	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

▪ **TABLEAU DE BORD**

Description : pour chacun des 5 jours précédant le recueil urinaire, jour du recueil inclus, complétez les 2 pages suivantes concernant le(s) type(s) de chimiothérapie à laquelle/auxquelles vous avez été exposé(e).

		J-4 : 2015 / /	J-3 : 2015 / /	J-2 : 2015 / /	J-1 : 2015 / /	J : 2015 / /
1-Nombre d'heures passées en oncologie :						
2-Nombre d'heures passées dans un secteur autre que celui d'oncologie :						
3-N° de dossier des patients pris en charge	Méthotrexate					
	Cyclophosphamide					
	Ifosfamide					
	5-Fluorouracile					

- Annexe C - EXPOPROF 10 : Journal de Participation -

n° du participant :

.....

		J-5: 2015 / /	J-4: 2015 / /	J-3: 2015 / /	J-2: 2015 / /	J-1: 2015 / /	
4-Doses (en mg) présentement reçues pour chacun des patients suivis	Méthotrexate+.....++.....++.....++.....++.....+	
	+.....++.....++.....++.....++.....+	
	+.....++.....++.....++.....++.....+	
	+.....++.....++.....++.....++.....+	
	+.....+.....+.....+.....+.....	
	Cyclophosphamide+.....++.....++.....++.....++.....+	
	+.....++.....++.....++.....++.....+	
	+.....+.....+.....+.....+.....	
	Ifosfamide+.....++.....++.....++.....++.....+	
	5-Fluorouracile+.....+.....+.....+.....+.....	
	5-Avez-vous été victime d'une exposition accidentelle ? (bris de contenant, fuites d'un sac ou d'une tubulure, projections, éclaboussures, piqûres, etc...). Si oui, détaillez SVP.		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non				

▪ **DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES**

Description : remplissez le plus complètement possible les points suivants qui vous concernent.

PHARMACIE	<input type="checkbox"/> Oncologie <input type="checkbox"/> Centrale
SEXE	<input type="checkbox"/> Femme <input type="checkbox"/> Homme
TRANCHE D'ÂGE	<input type="checkbox"/> 20-29 ans <input type="checkbox"/> 30-39 ans <input type="checkbox"/> 40-49 ans <input type="checkbox"/> ≥50 ans

JOUR-J DU RECUEIL URINAIRE : 2015 / /
HEURE DU RECUEIL URINAIRE :
<input type="checkbox"/> AM :
<input type="checkbox"/> PM :

1. Avez-vous travaillé dans les 7 derniers jours précédant le recueil urinaire ? Oui Non
2. Depuis combien de temps occupez-vous ce poste en oncologie (mois, année(s)) ?
3. Avez-vous précédemment occupé un autre poste en rapport avec la chimiothérapie ? Oui Non
 Si oui :
 - de quel poste s'agissait-il ?
 - combien de temps avez-vous occupé ce poste (mois, année(s)) ?

▪ **MESURES DE PROTECTION**

Description : sur la période des 5 jours précédant le recueil urinaire, jour du recueil inclus, renseignez l'équipement de protection individuel utilisé pour chacune des activités à risque d'exposition aux antinéoplasiques proposées ci-dessous.

Activités à risque d'exposition aux antinéoplasiques	Je n'ai pas réalisé cette activité au cours des 5 jours précédant le recueil urinaire	J'ai réalisé cette activité au cours des 5 derniers jours et pour cela j'ai utilisé le(s) équipement(s) de protection individuel(s) suivant(s) :						
		Blouse	Gants	Surgants	Masque	Lunettes de protection ou écran facial	Bonnet	Couvre-chaussures ou chaussures dédiées
1-Service IV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2-Service PO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3-Nettoyage d'une surface contact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4-Transfert de médicaments antinéoplasiques vers les poubelles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5-Transfert de matériel contaminé vers les poubelles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6-Autres : précisez	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

▪ **TABLEAU DE BORD**

Description : pour chacun des 5 jours précédant le recueil urinaire, jour du recueil inclus, complétez les 2 pages suivantes concernant le(s) type(s) de chimiothérapie à laquelle/auxquelles vous avez été exposé(e).

		J-4 : 2015 / /	J-3 : 2015 / /	J-2 : 2015 / /	J-1 : 2015 / /	J : 2015 / /
1-Nombre d'heures passées à la pharmacie oncologie :						
2-Nombre d'heures passées dans un autre secteur :						
3-N° de dossier des patients consultés lors de la tournée clinique (patient rencontré ou non)	Méthotrexate					
	Cyclophosphamide					
	Ifosfamide					
	5-Fluorouracile					
4-Avez-vous été victime d'une exposition accidentelle ? (bris de contenant, fuites d'un sac ou d'une tubulure, projections, éclaboussures, piqûres, etc...). Si oui, détaillez SVP.		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non				
5-Nombre de préparations emballées dans la journée (*emballées=étiquetage et mise en sac Ziploc®)	Méthotrexate					
	Cyclophosphamide					
	Ifosfamide					
	5-Fluorouracile					

		J-4 : 2015 / /	J-3 : 2015 / /	J-2 : 2015 / /	J-1 : 2015 / /	J : 2015 / /
6- Doses (en mg) des préparations emballées dans la journée	Méthotrexate+.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....+
	Cyclophosphamide+.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....+
	Ifosfamide+.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....+
	5-Fluorouracile					
7- Nombre de traitements contrôlés ou dispensés dans la journée (contrôlés = vérification contenant/contenu) (dispensés = remise à un personnel H ou à un patient)	Méthotrexate					
	Cyclophosphamide					
	Ifosfamide					
	5-Fluorouracile					
8-Doses (en mg) contrôlées ou dispensées dans la journée	Méthotrexate+.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....+
	Cyclophosphamide+.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....+
	Ifosfamide+.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....++.....+
	5-Fluorouracile					

▪ DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

Description : remplissez le plus complètement possible les points suivants qui vous concernent.

PHARMACIE	<input type="checkbox"/> Oncologie <input type="checkbox"/> Centrale
SEXE	<input type="checkbox"/> Femme <input type="checkbox"/> Homme
TRANCHE D'ÂGE	<input type="checkbox"/> 20-29 ans <input type="checkbox"/> 30-39 ans <input type="checkbox"/> 40-49 ans <input type="checkbox"/> ≥50 ans

JOUR-J DU RECUEIL URINAIRE : 2015 / /
HEURE DU RECUEIL URINAIRE : <input type="checkbox"/> AM : <input type="checkbox"/> PM :

1. Avez-vous travaillé dans les 7 derniers jours précédant le recueil urinaire ? Oui Non
2. Depuis combien de temps occupez-vous ce poste en oncologie (mois, année(s)) ?
3. Avez-vous précédemment occupé un autre poste en rapport avec la chimiothérapie ? Oui Non
 Si oui :
 - de quel poste s'agissait-il ?
 - combien de temps avez-vous occupé ce poste (mois, année(s)) ?

▪ **MESURES DE PROTECTION**

Description : sur la période des 5 jours précédant le recueil urinaire, jour du recueil inclus, renseignez l'équipement de protection individuel utilisé pour chacune des activités à risque d'exposition aux antinéoplasiques proposées ci-dessous.

Activités à risque d'exposition aux antinéoplasiques	Je n'ai pas réalisé cette activité au cours des 5 jours précédant le recueil urinaire	J'ai réalisé cette activité au cours des 5 jours précédant le recueil urinaire et pour cela j'ai utilisé le(s) équipement(s) de protection individuel(s) suivant(s) :						
		Blouse	Gants	Surgants	Masque	Lunettes de protection ou écran facial	Bonnet	Couvre-chaussures ou chaussures dédiées
1-Réception et déballage des fioles d'antineoplasiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2-Nettoyage des fioles d'antineoplasiques avant entreposage (eau+détergent ou serviettes pré-imbibées)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3-Entreposage des fioles d'antineoplasiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4-Lavage de la hotte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5-Lavage du passe-plat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6-Nettoyage des fioles à l'alcool (éthylrique ou isopropylique 70%)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7-Préparations stériles de médicaments dangereux avec système clos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8-Préparations stériles de médicaments dangereux avec système ouvert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9-Préparations non stériles de médicaments dangereux (dont écrasement)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10-Nettoyage d'une surface contact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11-Transfert de médicaments antinéoplasiques vers les poubelles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12-Transfert de matériel contaminé vers les poubelles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13-Autres : précisez	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

▪ **TABLEAU DE BORD**

Description : pour chacun des 5 jours précédant le recueil urinaire, jour du recueil inclus, complétez les 2 pages suivantes concernant le(s) type(s) de chimiothérapie à laquelle/auxquelles vous avez été exposé(e).

		J-4 : 2015 / /	J-3 : 2015 / /	J-2 : 2015 / /	J-1 : 2015 / /	J : 2015 / /
1-Nombre d'heures passées à la pharmacie oncologie :						
2-Nombre d'heures passées dans un autre secteur :						
3- a/Nombre de fioles manipulées à l'extérieur de l'enceinte de préparation, toutes tâches confondues + b/Nombre de préparations manipulées à l'extérieur de l'enceinte de préparation	Méthotrexate	a/				
		b/				
	Cyclophosphamide	a/				
		b/				
	Ifosfamide	a/				
		b/				
	5-Fluorouracile	a/				
		b/				
4-Lavage de hotte		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non				

- Annexe E - EXPOPROF 10 : Journal de Participation -

n° du participant :

		J-4 : 2015 / /	J-3 : 2015 / /	J-2 : 2015 / /	J-1 : 2015 / /	J : 2015 / /
5-Nombre de préparations effectuées dans l'enceinte de préparation	Méthotrexate					
	Cyclophosphamide					
	Ifosfamide					
	5-Fluorouracile					
6-Doses (en mg) reconstituées dans l'enceinte de préparation	Méthotrexate+.....++.....++.....++.....++.....+
	+.....++.....++.....++.....++.....+
	+.....++.....++.....++.....++.....+
	+.....++.....++.....++.....++.....+
	+.....++.....++.....++.....++.....+
	+.....++.....++.....++.....++.....+
	+.....++.....++.....++.....++.....+
	+.....++.....++.....++.....++.....+
	Cyclophosphamide+.....++.....++.....++.....++.....+
	+.....++.....++.....++.....++.....+
	+.....++.....++.....++.....++.....+
	+.....++.....++.....++.....++.....+
Ifosfamide+.....++.....++.....++.....++.....+	
+.....++.....++.....++.....++.....+	
5-Fluorouracile+.....++.....++.....++.....++.....+	
7-Avez-vous été victime d'une exposition accidentelle ? (bris de contenant, fuites d'un sac ou d'une tubulure, projections, éclaboussures, piqûres, etc...). Si oui, détaillez SVP.		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non				

Pilot study of biological monitoring of four antineoplastic drugs among Canadian healthcare workers

Céline Poupeau¹, Cynthia Tanguay¹, Caroline Plante², Sébastien Gagné³, Nicolas Caron³ and Jean-François Bussières^{1,4}

Abstract

Purpose: There are health risks to workers occupationally exposed to antineoplastic drugs. We hypothesized that implementing a biological monitoring program would be feasible. The goal was to present the results of our pilot cross-sectional study of biological monitoring of four antineoplastic drugs.

Methods: We recruited workers from the hematology–oncology department and control workers in a mother–child university health center. This study was preceded by an information period during which we aimed at enhancing the workers' awareness and knowledge of the risks of occupational exposure. Participants filled out a journal containing activities performed and personal protective equipment worn. One urine sample was collected at the end of their shift. Samples were analyzed by UPLC/MS-MS for the presence of cyclophosphamide, ifosfamide, methotrexate, and alpha-fluoro-beta-alanine (5-fluorouracil's main urinary metabolite).

Results: The participation rate was 85.7% (102/119). No urine sample had detectable concentrations of any of the four drugs evaluated (0/101; 0/74 nurses, 0/11 pharmacists, 0/9 pharmacy technicians, and 0/7 doctors). In the 5 days before sampling, 67/92 (72.8%) hematology–oncology participants performed at least one activity with antineoplastic drugs. Nurses wore all of the recommended protection for technical activities (86.2%), but rarely for non-technical activities (14.9%). Pharmacists and pharmacy technicians wore all of the recommended protection for all activities (100.0%).

Conclusions: This pilot study had a good participation rate. The absence of positive samples was a good indication that the measures in place ensured workers' safety, even though we found areas where the worker protection can be enhanced.

Keywords

Antineoplastic drugs, biological monitoring, occupational exposure, urine

Introduction

Antineoplastic drugs represent the majority of the 2014 National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) list of hazardous drugs (97/184).¹ Drugs are classified as hazardous because of their genotoxicity, carcinogenicity, organ toxicity at low doses, reproductive toxicity, teratogenicity, or if their structure and toxicity profiles are similar to those of other hazardous drugs.²

There are health risks to workers occupationally exposed to antineoplastic drugs. Effects have been shown to vary from acute symptoms³ to reproductive effects^{4,5} and chromosomal defects.⁶ Exposure can occur throughout the drug use process (receipt, transport, preparation, administration, cleaning, laundering,

waste management, etc.). Workers may be exposed through dermal contact, ingestion, inhalation, and accidental injection. Multiple studies have shown that there are traces of antineoplastic drugs on many surfaces in

¹Pharmacy Department and Pharmacy Practice Research Unit, CHU Sainte-Justine, Canada

²Nursing, CHU Sainte-Justine, Canada

³Centre de toxicologie du Québec, Institut national de santé publique du Québec, Canada

⁴Faculty of pharmacy, Université de Montréal, Canada

Corresponding author:

Jean-François Bussières, Pharmacy Department and Pharmacy Practice Research Unit, CHU Sainte-Justine, 3175 Côte-Sainte-Catherine, Montreal, Quebec H3T 1C5, Canada.

Email: jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

healthcare centers. Contamination sources are varied and include the exterior surface of commercial products, working surfaces, patient excreta, and spills. Thus, exposition may vary depending on profession, workplace, and activities performed.

There is no safe exposure limit for antineoplastic drugs. To maintain the exposure as low as reasonably achievable, workers need to use adequate working practices and wear personal protection equipment. Environmental monitoring is a useful tool to follow contamination trends, to identify corrective measures, and to increase workers' awareness. Our research group have conducted regular Canadian multicenter studies on workplace contamination with three antineoplastic drugs: cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate.^{7–10} For each study, the same 12 standardized sites were sampled. Over the course of these studies, we have found a reduction in the concentration of these drugs on the surfaces, but we observed that a majority of surfaces remained contaminated. In our center, the most recent wipe samples were taken in February 2014. Contamination was observed in the pharmacy (three sites contaminated with 0.002–0.02 ng/cm² cyclophosphamide, one site contaminated with 0.09 ng/cm² ifosfamide, and three sites contaminated with 0.002–0.05 ng/cm² of methotrexate) and in patient care areas (one site contaminated with 0.005 ng/cm² cyclophosphamide, one site contaminated with 0.009 ng/cm² ifosfamide, and one site contaminated with 0.006 ng/cm² of methotrexate). We felt that biological monitoring was needed to truly estimate workers' exposure.

We hypothesized that implementing a biological monitoring program would be feasible and that it would allow the identification of activities associated with exposition in our setting. The goal was to present the results of our pilot cross-sectional study of biological monitoring of four antineoplastic drugs (cyclophosphamide, ifosfamide, methotrexate, and 5-fluorouracile) in the urine of Canadian healthcare workers.

Material and methods

Choice of drugs

Three out of four drugs were chosen because their analysis was already available in our environmental monitoring studies. 5-Fluorouracile was added since it is frequently used in adult hospital settings.

The half-life of cyclophosphamide is between 1.3 and 6.8 h after oral administration;¹¹ 5–25% is excreted unchanged in the urine.¹² When given in low doses, the half life of ifosfamide is 7 h;¹³ 12–18% is excreted unchanged in the urine.¹⁴ When given in low doses, the half life of methotrexate is about 3 to 10 h;¹⁵ 80–90% is

excreted unchanged in the urine in 24 h after IV administration.¹⁵ The half life of 5-fluorouracile is 16 min; 7–20% is excreted unchanged in the urine;^{16,17} its metabolites are eliminated in 9–10 h.¹⁸ Alpha-fluoro-beta-alanine (FBAL) represents 60 to 90% of the overall metabolites.¹⁸

Population

The pilot study was conducted in a 500-bed mother-child university health center in Quebec, Canada. The hematology–oncology department was composed of an outpatient clinic (19 stretchers), an inpatient unit and a transplant unit (42 beds total). The department had one satellite pharmacy with two four-foot class IIB2 hoods for hazardous drugs preparations and one class A2 hood for non-hazardous drug preparations. No closed-system drug transfer device was used for drug preparations and drug administration.

We aimed at recruiting workers that were assigned to the hematology–oncology department and control workers that were from the central pharmacy. We included workers that worked in our center as a doctor, nurse, pharmacist, or pharmacy technician. We asked that our participants had worked at least three consecutive days or five non-consecutive days on a 10-day period prior to the sampling. We excluded participants who received one of the four drugs studied as patients and who lived with or visited a person or a pet who received one of the four drugs studied.

Pre-study period

This study was preceded by an information period during which we aimed at enhancing the workers' awareness and knowledge of the risk of occupational exposure to antineoplastic drugs. A presentation was offered to the hematology–oncology workers in June 2014 (offered twice). Three weeks before start of recruitment, information posters were displayed in the hematology–oncology department. Nursing audits were performed during two 1-week period in January 2015.

Protocol

Our protocol was written by a multidisciplinary team that included a research assistant, three pharmacists, a chemist, a nurse advisor, a hematologist, and a health and safety counsellor. This pilot study was approved by our institution Ethics committee in December 2014. It was also approved by the heads of nursing and medical staff and by the department of occupational health and safety. Participation in the study was voluntary and confidential. Participants were informed that they would not obtain individual dosing results, but that

global anonymized results would be presented. Consent forms were signed by participants.

Activities and protective measures

Participants had to fill out an activity journal in the 5 days preceding the sampling (including sampling day). This activity journal contained demographic data and a log of the pre-determined activities performed with the four antineoplastic drugs studied. Participants were also asked what personal protective measures they had used for a list of given activities. No direct observation of their working practices or their use of protective measures was performed.

A list of recommended protective measures was established according to the Prevention guide of the *Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales* (ASSTSAS) (Table 1).¹⁹ We calculated the number of activities for which participants reported using all of the suggested equipment

(complete protection), some equipment (incomplete), or no equipment (none).

Collection of urine samples

One urine sample was collected per participant at the end of their work shift, at the hospital. Workers were asked to drink 200 mL of water about 90 min before the end of their shift. Samples were collected in a 100 mL polypropylene container and participants were asked to remove their work uniform and to wash their hand with soap before providing a sample. Sample containers were kept in a hermetic plastic bag at -20°C . They were shipped on ice for analysis.

Sample analysis

Samples were analyzed for the presence of cyclophosphamide, ifosfamide, methotrexate, and FBAL. The analytical method was validated in December 2013 (Table 2).

Table 1. Recommended personal protective equipment.

Activities	Recommended personal protective equipment ^a				
	Gloves	Gown	RPA	Cap	Shoe covers
Technical					
Transportation of drugs	X				
Administration	X	X	X ^b		
Cleaning of surfaces	X				
Transportation of contaminated material	X				
Connecting tubing	X				
Disconnecting tubing	X				
Priming	X				
Non-technical					
Hygiene care	X	X	X ^b		
Changing sheets	X	X			
Changing diapers	X	X			
Emptying bedpans	X	X			
Pharmacy					
Packaging of preparations	X				
Receipt and unwrapping of vials	X	X	X		
Storage of vials	X	X			
Cleaning of hood	X	X	X	X	X
Cleaning of pass-through	X	X	X	X	X
Cleaning of vials or surfaces	X				
Sterile compounding	X	X	X	X	X
Non sterile compounding	X	X			
Transportation of contaminated material	X				
Validation and dispensation	X				

^aAccording to ASSTSAS.¹⁹

^bEquipment should be worn if a risk of splashing is present.

RPA: respiratory protection apparatus.

Table 2. Analytical method parameters.

Parameter	Cyclophosphamide	Ifosfamide	Methotrexate	Alpha-fluoro-beta-alanine
LOD (pg/mL)	9.0	9.7	75	120
LOQ (pg/mL)	30	32	250	400
Reporting limit (pg/mL)	30	32	250	400
Linearity	LOQ-25,000	LOQ-25,000	LOQ-100,000	LOQ-250,000
Recovery (%)	110	110	65	99
Matrix effect (%)	100	100	81	68
Repeatability (%)	5.0	4.9	10	5.0
(level)	52	52	210	560

LOD: limit of detection; LOQ: limit of quantification.

Cyclophosphamide and ifosfamide were first extracted using liquid–liquid extraction; the residual fraction containing FBAL and methotrexate was then derivatized before being submitted to ion-exchange solid phase extraction procedure. After urine was extracted, products were chromatographically separated by UPLC using a gradient elution on a C18-PFP column. Drugs were quantified in positive electrospray MRM mode by UPLC/MS-MS (Waters Xevo TQ-S).

Results

Population

Samples were collected between January 15, 2015 and January 29, 2015 (Figure 1). The participation rate was 85.7% (102/119). A total of 101 urine samples were analyzed (one urine sample from a nurse was received, but was not sent for analysis because of a doubt about cold chain maintenance). Seventy-three activity journals were completed by nurses, 11 by pharmacists, 9 by pharmacy technicians, and 7 by doctors (Table 3). One journal completed by a nurse could not be retrieved.

Nurses who participated in our study worked in various work shifts: 39.7% (29/73) day shift, 28.8% (21/73) evening shift, 15.1% (11/73) night shift, 9.6% (7/73) 12-h night shift, and 6.8% (5/73) 12-h day shift. Other participants worked day shifts. Mean \pm standard deviation oncology experience in this health care center was, in years, 6.5 ± 2.1 for nurses, 8.3 ± 10.1 for pharmacists, 13.3 ± 11.8 for pharmacy technicians, and 16.0 ± 13.3 for doctors.

On average, nurses spent a median (minimum–maximum) of 8.0 (7.3–12) h in the hematology–oncology department on sampling day, 8.0 (0.0–12.0) the day before and 8.0 (0.0–16.0) 2 days before. Pharmacists spent 8.0 (7.5–8.5) h on sampling day, 8.0 (7.5–9.5) the day before and 8.0 (0.0–12.5) 2 days before. Pharmacy technicians spent 7.3 (7.2–8.0) h on sampling

day, 7.3 (0.0–8.0) the day before and 7.3 (7.2–8.0) 2 days before. Doctors spent 8.5 (8.0–10.0) h on sampling day, 9.0 (8.0–10.0) the day before and 8.5 (0.0–10.0) 2 days before.

Urine samples

None of the samples analyzed (0/101) had detectable concentrations of any of the four drugs evaluated (cyclophosphamide, ifosfamide, methotrexate, and FBAL).

Activities

In the 5 days before sampling, a total of 67/92 (72.8%) participants that worked in hematology–oncology performed at least one activity with antineoplastic drugs: 54 nurses, 5 pharmacists, 6 pharmacy technicians, and 2 doctors (Table 4). No 5-fluorouracil was used during the study period. No control worker performed one of the listed activities with antineoplastic drugs. No accidental exposure was reported during the study.

Nurses. In the 5 days before sampling, there were 87 administrations of antineoplastic drugs given by 28 different nurses. A total of 16/87 administrations occurred on sampling day, 20/87 one day before and 13/87 two days before. The majority of methotrexate administrations occurred in the outpatient unit (37/56). The majority of cyclophosphamide (18/25) and all ifosfamide (6/6) administrations occurred in the inpatient unit. Twenty-three nurses performed between 1 and 3 antineoplastic administrations, three nurses between 4 and 6, and two nurses more than 7.

In the 5 days before sampling, there were a total of 25 connections of tubing containing antineoplastic drugs and 28 disconnections by 16 and 14 nurses, respectively. Seven connections were done on sampling day, 5/25 one day before and 5/25 two days before. Six disconnections were done on sampling day, 4/28 one day before and 4/28 two days before.

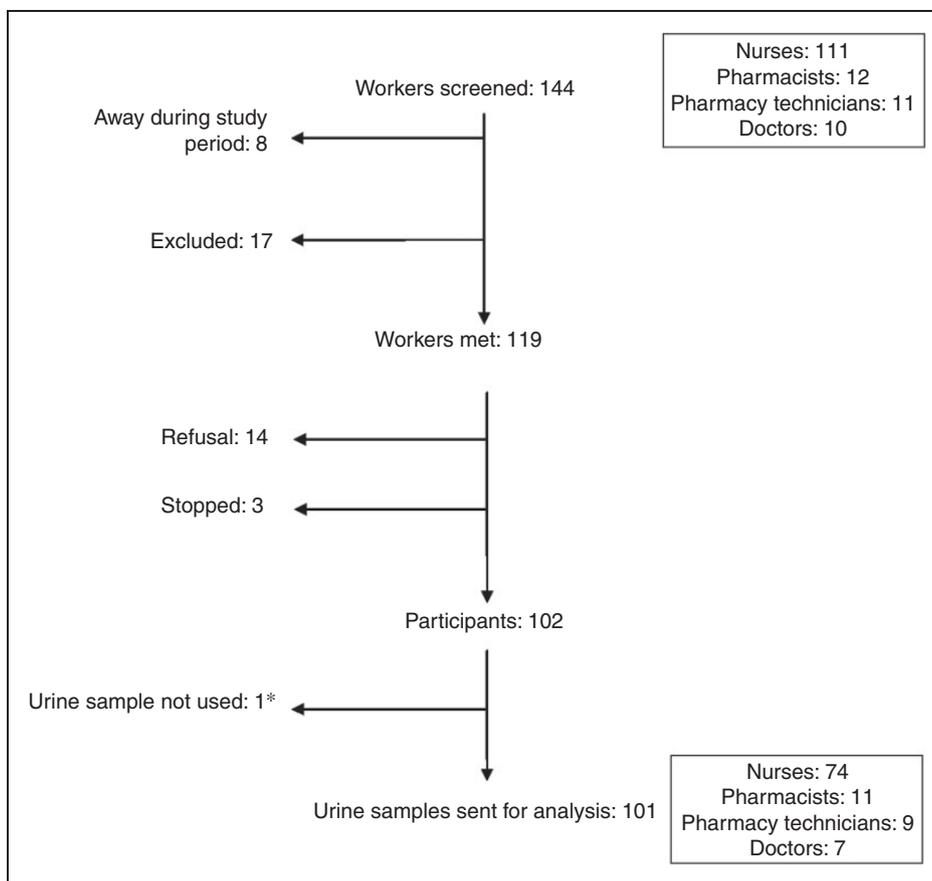


Figure 1. Recruitment process *One nurse urine sample was received but was not sent for analysis.

Table 3. Population.

	Participants working in hematology–oncology (n = 92)	Participants not working in hematology–oncology (controls) (n = 9)
Job		
Nurses	74	0
Pharmacists	5	6
Pharmacy technicians	6	3
Doctors	7	0
Sex		
Women	76	6
Men	16	3
Age (years)		
20–29	41	1
30–39	22	4
40–49	14	4
≥50	9	0
DNA	6	0

DNA: did not answer.

Pharmacy. Most pharmacists (4/5) and all pharmacy technicians (6/6) that worked in the hematology–oncology pharmacy handled antineoplastic drugs.

Four pharmacists validated and dispensed 64 preparations during the 5 days before sampling: 49 of methotrexate, 10 of cyclophosphamide, and 5 of ifosfamide. On sampling day, 17/64 preparations were validated (15 of methotrexate, 1 of cyclophosphamide, 1 of ifosfamide), 7/64 one day before (five of methotrexate, one of cyclophosphamide, one of ifosfamide), and 11/64 two days before (seven of methotrexate, three of cyclophosphamide, one of ifosfamide). Three pharmacists packed 19 methotrexate preparations during the 5 days before sampling. On sampling day, 3/19 preparations were packed by two pharmacists, 5/19 one day before by two pharmacists, and 4/19 two days before by one pharmacist. Four pharmacists visited patients during medical rounds.

In the 5 days before the sampling, 197 vials of antineoplastic drugs were handled by six pharmacy technicians. A total of 49/197 vials were handled on sampling day, 24/197 one day before sampling and 40/197 two days before sampling. Forty-seven antineoplastic sterile preparations were done by two pharmacy

Table 4. Activities performed by participants working in hematology–oncology in the 5 days before sampling.

Activities	Participant that performed activity (n)			
	Nurses	Pharmacists	Pharmacy technicians	Doctors
Technical				
Administrating (n = 31)	30	NA	NA	1
Cleaning hood (n = 2)	NA	NA	2	NA
Cleaning pass-through (n = 4)	NA	NA	4	NA
Cleaning surfaces (n = 23)	21	0	2	NA
Cleaning vials (n = 3)	NA	NA	3	NA
Connecting tubing (n = 16)	16	NA	NA	NA
Disconnecting tubing (n = 14)	14	NA	NA	NA
Packaging of preparations (n = 3)	NA	3	NA	NA
Preparing non-sterile compounding (n = 2)	NA	NA	2	NA
Preparing sterile compounding (n = 2)	NA	NA	2	NA
Priming (n = 23)	23	NA	NA	NA
Receipting and unwrapping vials (n = 3)	NA	NA	3	NA
Storing vials (n = 4)	NA	NA	4	NA
Transporting contaminated material (n = 30)	25	0	5	NA
Transporting drugs (n = 27)	22	1	4	NA
Validating and dispensing (n = 4)	NA	4	NA	NA
Non-technical				
Changing diapers (n = 14)	14	NA	NA	NA
Changing sheets (n = 17)	17	NA	NA	NA
Emptying bedpans (n = 24)	24	NA	NA	NA
Providing hygiene care (n = 21)	19	NA	NA	2
Visiting patients (n = 6)	NA	4	NA	2

NA: not applicable.

technicians: 27 preparations of methotrexate, 16 of cyclophosphamide, and 4 of ifosfamide. Fourteen preparations were done on sampling day by two pharmacy technicians (0–2910 mg of cyclophosphamide, 0–2070 mg of ifosfamide, and 174–252 mg of methotrexate), four were done 1 day before sampling by one pharmacy technician (2870 mg of cyclophosphamide, 2070 mg of ifosfamide, and 18 mg of methotrexate) and eight were done 2 days before sampling by one pharmacy technician (2368 mg of cyclophosphamide, 2070 mg of ifosfamide, and 109 mg of methotrexate).

Doctors. Two doctors performed at least one of the pre-determined activities. One doctor provided care to two patients: one treated by cyclophosphamide and another by methotrexate. The second doctor examined two patients who received cyclophosphamide and administered at least four intrathecal methotrexate on sampling day.

Personal protective equipment

Nurses. Overall, nurses reported that they wore all of the recommended personal protection equipment for

the majority of activities performed in the 5 days before sampling (161/248, 64.9%) (Table 5). However, complete protection was worn less often for non-technical activities (11/74, 14.9%) compared with technical activities (150/174, 86.2%).

Pharmacy. Pharmacists (2/2) and pharmacy technicians (6/6) reported that they wore all of the recommended personal protection equipment for all activities performed in the 5 days before sampling. Activities performed included transfer of contaminated material (5), transportation of drugs (5), cleaning of pass-through (4), storing (4), validation and dispensation (4), cleaning of vials (3), packaging (3), receipt (3), unwrapping (3), cleaning of hoods (2), cleaning of surfaces (2), preparation of non-sterile compounding (2), and preparation of sterile compounding (2).

Discussion

No urine sample had detectable concentrations of any of the four drugs evaluated in this pilot study (cyclophosphamide, ifosfamide, methotrexate, FBAL). Many

Table 5. Personal protective equipments reported to be worn by nurses when handling antineoplastics.

Activities	Completeness of protection, n (%)			
	Complete	Incomplete	None	DNA
Technical				
Administrating (n = 30)	26 (86.7)	3 (10.0)	0	1 (3.3)
Cleaning surfaces (n = 21)	19 (90.5)	0	2 (9.5)	0
Connecting tubing (n = 25)	23 (92.0)	0	1 (4.0)	1 (4.0)
Disconnecting tubing (n = 28)	27 (96.4)	0	1 (3.6)	0
Transporting contaminated material (n = 25)	24 (96.0)	0	1 (4)	0
Transporting drugs (n = 22)	17 (77.3)	0	5 (22.7)	0
Priming (n = 23)	14 (60.9)	0	9 (39.1)	0
Sub-total (n = 174)	150 (86.2)	3 (1.7)	19 (10.9)	2 (1.1)
Non-technical				
Changing diapers (n = 14)	2 (14.3)	12 (85.7)	0	0
Changing sheets (n = 17)	1 (5.9)	12 (70.6)	4 (23.5)	0
Emptying bedpans (n = 24)	5 (20.8)	19 (79.2)	0	0
Providing Hygiene care (n = 19)	3 (15.8)	12 (63.2)	4 (21.1)	0
Sub-total (n = 74)	11 (14.9)	55 (74.3)	8 (10.8)	0
Total (n = 248)	161 (64.9)	58 (23.4)	27 (10.9)	2 (0.8)

DNA: did not answer.

factors may explain this absence of contamination. While we did not measure the contamination on surfaces during the recruitment period, our center conducts an annual monitoring of the contamination with antineoplastic drugs on surfaces. Since 2008, we have seen improvements in the contamination at our center, both in pharmacy areas and in patient care areas. For instance, in 2008, 9/12 samples were positive for cyclophosphamide and, in 2014, only 4/12 samples were contaminated. The 75th percentile of surface contamination for cyclophosphamide was reduced from 0.05 to 0.003 ng/cm². This improvement is consistent with the decrease in the concentration of cyclophosphamide on surfaces that was observed in our Canadian multicenter study.¹⁰

Other research groups have published studies in which no detectable antineoplastic drug was found in the urine of workers, even though there was detectable contamination on work surfaces. For instance, Maeda et al.²⁰ found that no nurse (n = 2) and no pharmacist (n = 6) had ifosfamide or cyclophosphamide in their urine. In a multicenter study, Sottani et al.²¹ found that no nurse (n = 25) or pharmacy technician (n = 11) had cyclophosphamide, ifosfamide, or gemcitabine in their urine.

Only one multicenter study was published with Canadian workers.²² They found that the majority (55%, 111/201) of urine samples had detectable concentrations of cyclophosphamide in 2010–2011. The absence of contamination in our study is explained by

the reduction in surface contamination observed over the years and by the pre-study period in which workers were reminded of good working practices. Hon et al. used 24-h urine samples while we used one sample produced at the end of the shift per participant, which may limit direct comparison with this other Canadian study.

In other contexts such as salt intake and creatinine assays, 24-h sampling has been shown to be more reliable²³ or equivalent to spot urine collection.²⁴ Another group found that low exposure to mercury could be accurately interpreted from spot sampling.²⁵ To the authors best knowledge, no comparison of these methods have been published for antineoplastic drugs. Traces of these drugs in the urine of workers have been found with both these methods. For the purpose of our study, we felt that spot sampling was more feasible in the context of a larger biological monitoring program of workplace exposure. End of day sampling after a few days of exposure ensures that any accumulation that might occur during the day is reflected in the analysis.

Other groups have already reported that workers exposed to antineoplastic drugs may have traces of these drugs in their biological liquids. Our aim was to implement a biological monitoring program to have a better description of the workers exposure and to use this as an opportunity to increase awareness. This is why this study was preceded by an information period for workers. Indeed, Hon et al.²² have shown that a lower proportion of workers who had been

trained had detectable cyclophosphamide concentration in their urine and that the mean concentration measured was also lower. In addition to the pre-study period, the regular participation in the environmental monitoring study offered repeated opportunities to inform our hematology–oncology team about the risks associated with antineoplastic exposure. Workers were regularly trained on how and when to wash their hands, on the order in which protective equipment should be worn and taken off, on the importance of wearing protection only in designated spaces and on waste management. Centralized priming of tubing by the pharmacy was also instituted in November 2011 to minimize risk of exposure on care units. Sabatini et al.²⁶ found that the proportion of workers with detectable traces of cyclophosphamide and methotrexate in their urine decreased over the years (from 36% (18/50) to 0% (0/54)). This reduction was attributed to the implementation of a centralized unit and of training.

It is interesting to point out that this absence of contamination has been observed in a teaching hospital that does not use closed-system drug transfer devices for drug preparation and administration. While further studies at a larger scale could be conducted to confirm such observation, we believe this pilot study indicates that other less expensive measures can be implemented to reduce exposure, such as training and frequent reminders.

The limits of detections used in this study are comparable with those of other studies, with the exception of Yoshida et al.²⁷ that had lower limits (0.003 ng/mL for cyclophosphamide compared with 0.03 ng/mL). This group found a reduction in the proportion of pharmacists with detectable amounts of cyclophosphamide in their urine after improving their working practices over the years, from 45% (5/11) pharmacists to 0% (0/6).

Most nurses and all pharmacy workers reported using complete protection for their activities. This result is encouraging as protection is the best way for individual workers to protect themselves. However, we found some areas for improvement, especially for non-technical activities. Incomplete equipment was worn when performing hygiene care, changing sheets, diapers, or emptying bedpans. Equipment worn during drug transportation can also be improved. This observation concurs with other groups reporting that other professions are often more contaminated than nurses or pharmacy personnel. Hon et al.²² found that unit clerks had the highest concentration of cyclophosphamide in their urine. They also found contamination with volunteers, ward aides, and dieticians. In a study conducted in France, Ndaw et al.¹⁸ found a higher proportion of contamination in auxiliary nurses, compared with nurses and pharmacy technicians. They explained this

result by auxiliary nurses reporting that gloves were not worn regularly and that they did not know how they were exposed.

In our study, an excellent participation rate was obtained. The majority of the hematology–oncology department workers were included in the study (nurses and pharmacy personnel). This pilot study allowed us to confirm that a biological monitoring program would be feasible; workers were willing to participate, data and sample collection were practical. Results will serve as a basis for discussion on how to integrate a continued program at a larger scale in Canada. It is our opinion that repeating this study regularly would provide a good snapshot to confirm if adequate working practices are continuously followed. We chose not to present individual results to participants to avoid any insurability issue. The presentation of global results provided good feedback to the team. It will be important to continuously remind workers of the good working practices to avoid a reduction in the use of protective measures following these results.

Limitations

Participation in this study was voluntary, so a selection bias is possible. Furthermore, we conducted many activities before the study to increase awareness. Our goal was to confirm if it was feasible to have a biological monitoring program to increase awareness and to ensure that workers are encouraged to use good working practices. We used end of shift spot sampling for this pilot study; different results may have been observed with 24-h sampling. We did not audit what protective measures were actually used during the study period; a self-administered questionnaire was used.

In this mother–child center, 5-fluorouracil is not used, which explains the absence of positive results for this drug. The analytical method was developed for future use in other adults hospitals where the quantification of this drug will become relevant.

It would have been interesting to sample both working surfaces and urine of health professionals at the same time to correlate environmental contamination with biological exposure. In the future, it would also be interesting to evaluate the exposure of workers from other departments.

Conclusion

We were able to implement a pilot study of biological monitoring of workers from a mother–child university health center. A good participation rate was obtained. No urine sample had detectable concentrations of any of the four drugs evaluated (cyclophosphamide, ifosfamide, methotrexate, FBAL) in nurses, pharmacists,

pharmacy technicians, and doctors. The absence of positive samples did not allow us to identify activities that were associated with exposure. However, it is a good indication that the measures that were put in place before the study occurred to increase workers awareness helped in maintaining good working practices. We did find some areas where the worker protection can be enhanced, especially for non-technical activities, such as changing sheets. Repeating the biological monitoring measures every few years could help confirm that the working practices are continuously followed by workers. We aim at repeating this study in adult hospitals where the antineoplastic doses used would be higher, which may lead to different results.

Acknowledgments

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study. Ariane Blanc, BPharm, MSc, MBA International; Sonia Cellot, MD; Nathalie Letarte, BPharm, MSc, DESG, BCOP; and Roxanne Therrien, BPharm, MSc are acknowledged.

Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

- National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/> (2014, accessed 19 August 2015).
- National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH ALERT. Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings, <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/> (2004, accessed 19 August 2015).
- Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, et al. Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses. *Cancer Nurs* 1993; 16: 288–295.
- Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, et al. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm Pract* 2005; 11: 69–78.
- Connor TH, Lawson CC, Polovich M, et al. Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings: a review of the evidence. *J Occup Environ Med* 2014; 56: 901–910.
- El-Ebiary AA, Abuelfadl AA and Sarhan NI. Evaluation of genotoxicity included by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes of oncology nurses and pharmacists. *J Appl Toxicol* 2013; 33: 196–201.
- Bussières JF, Tanguay C, Touzin K, et al. Environmental contamination with hazardous drugs in Quebec hospitals. *Can J Hosp Pharm* 2012; 65: 428–435.
- Merger D, Tanguay C, Langlois E, et al. Multicenter study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 33 Canadian hospitals. *Int Arch Occup Environ Health* 2013; 87: 307–313.
- Berruyer M, Tanguay C, Caron NJ, et al. Multicenter study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 36 Canadian hospitals: a 2013 follow-up study. *J Occup Environ Hyg* 2015; 12: 87–94.
- Janes A, Tanguay C, Caron NJ, et al. Environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate: A study of 51 Canadian centres. *Can J Hosp Pharm* 2015; 68: 279–289.
- Dorr RT and Von Hoff DD. Part III: Drug monographs. In: Dorr RT and Von Hoff DD (eds) *Cancer chemotherapy handbook*, 2nd ed. CT, USA: Appleton & Lange, 1994, pp.129–975.
- Product Information. *Cytoxan(R), cyclophosphamide*. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb, 2000.
- Nelson RL, Allen LM and Creaven PJ. Pharmacokinetics of divided-dose ifosfamide. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19: 365–370.
- Product Information. *Ifex(R), ifosfamide*. Princeton, NJ: Bristol-Myers Oncology Division, 1999.
- Product Information: RASUVO(TM) subcutaneous injection, methotrexate subcutaneous injection (per Food and Drug Administration). Chicago, IL: Medac Pharma Inc, 2014.
- Product Information. *Adrucil(R), fluorouracil injection*. Irvine, CA: Sicor Pharmaceuticals, Inc., 2003.
- Diasio RB and Harris BE. Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Clin Pharmacokinet* 1989; 16: 215–237.
- Ndaw S, Denis F, Marsan P, et al. Biological monitoring of occupational exposure to 5-fluorouracil: urinary α -fluoro- β -alanine assay by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in health care personnel. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010; 878: 2630–2634.
- Association paritaire pour la Santé et la Sécurité du Travail du Secteur Affaires Sociales Guide de prévention. Manipulation s curitaire des médicaments dangereux, <http://www.asstsas.qc.ca/publication/guide-de-prevention-manipulation-securitaire-des-medicaments-dangereux-gp> 65 (2008, accessed 5 October 2015).
- Maeda S, Miyawaki K, Matsumoto S, et al. Evaluation of environmental contaminations and occupational exposures involved in preparation of chemotherapeutic drugs. *Yakugaku Zasshi* 2010; 130: 903–910.
- Sottani C, Porro B, Imbriani M, et al. Occupational exposure to antineoplastic drugs in four Italian health care settings. *Toxicol Lett* 2012; 213: 107–115.
- Hon CY, Teschke K, Shen H, et al. Antineoplastic drug contamination in the urine of Canadian healthcare workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2015; 88: 933–941.

23. Ji C, Sykes L, Paul C, et al. Systematic review of studies comparing 24-hour and spot urine collections for estimating population salt intake. *Rev Panam Salud Publica* 2012; 32: 307–315.
24. Teo BW, Loh PT, Wong WK, et al. Spot urine estimations are equivalent to 24-hour urine assessments of urine protein excretion for predicting clinical outcomes. *Int J Nephrol* 2015; 2015: 156484.
25. Woods JS, Martin MD and Leroux BG. Validity of spot urine samples as a surrogate measure of 24-hour porphyrin excretion rates. Evaluation of diurnal variations in porphyrin, mercury, and creatinine concentrations among subjects with very low occupational mercury exposure. *J Occup Environ Med* 1998; 40: 1090–1101.
26. Sabatini L, Barbieri A, Lodi V, et al. Biological monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs in hospital settings. *Med Lav* 2012; 103: 394–401.
27. Yoshida J, Koda S, Nishida S, et al. Association between occupational exposure and control measures for antineoplastic drugs in a pharmacy of a hospital. *Ann Occup Hyg* 2013; 57: 251–260.

Pilot study of biological monitoring of four antineoplastic drugs among Canadian healthcare workers

Poupeau Céline¹, Tanguay Cynthia¹, Plante Caroline², Gagné Sébastien³, Caron Nicolas³, Bussièrès Jean-François^{1,4}

¹Pharmacy Department and Pharmacy Practice Research Unit, CHU Sainte-Justine, Montreal, ²Nursing, CHU Sainte-Justine, Montreal, ³Centre de toxicologie du Québec, Institut National de Santé Publique du Québec, Quebec, ⁴Faculty of pharmacy, University of Montreal, Montreal



BACKGROUND

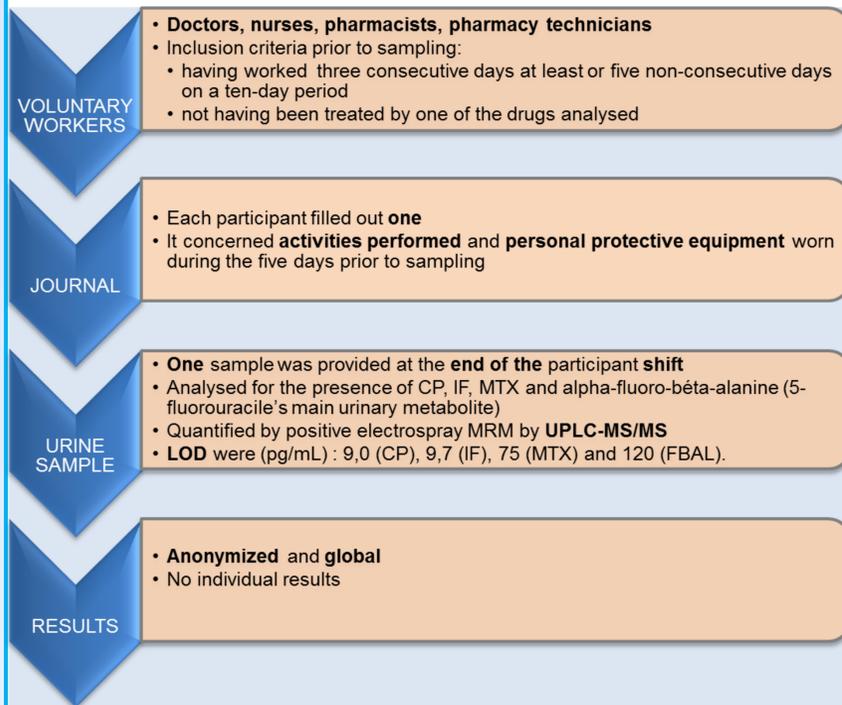
- Antineoplastic drugs represent the majority of the 2014 National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) list of **hazardous drugs** (97/184).
- Many **surfaces** in healthcare centers are known to be **contaminated** with traces of antineoplastic drugs. Workers occupationally exposed to them are at health risks and **no safe exposure limit** is determined.

OBJECTIVES

- We hypothesized that **implementing a biological monitoring program** would be feasible and would allow the identification of activities related to a risk of exposure.
- The goal is to present the results of our pilot cross-sectional study of biological monitoring of four antineoplastic drugs in the urine of Canadian healthcare workers: cyclophosphamide (CP), ifosfamide (IF), methotrexate (MTX) and 5-fluorouracil (5-FU).

MATERIAL AND METHODS

- Workers were recruited from an hematology-oncology department and control workers from central pharmacy, in a mother-child university health center in Quebec, Canada.
- The department had one satellite pharmacy with two class IIB2 hoods for hazardous drugs preparations. **No closed-system drug transfer devices** was used.
- The study was preceded by an information period during which we aimed at enhancing the workers' awareness and knowledge of the risk of occupational exposure.



RESULTS

POPULATION

- Samples were collected between January 15, 2015 and January 29, 2015.
- The **participation rate** was 85.7% (102/119).
- One sample was excluded because of a doubt about cold chain maintenance

Table 1. Population

		Participants working in hematology-oncology (n=92)	Controls working in central pharmacy (n=9)
Job	Nurses	74	0
	Pharmacists	5	6
	Pharmacy technicians	6	3
	Doctors	7	0
Sex	Women	76	6
	Men	16	3
Age (years)	20-29	41	1
	30-39	22	4
	40-49	14	4
	≥ 50	9	0
	DNA	6	0

DNA: data not available

URINE SAMPLES

- No urine samples** showed detectable concentrations for the four drugs evaluated (0/101; 0/74 nurses, 0/11 pharmacists, 0/9 pharmacy technicians and 0/7 doctors).

ACTIVITIES

- In the five days before sampling, **67/92** (72.8%) hematology-oncology participants **performed at least one activity** with antineoplastic drugs.
- No accidental exposure was reported during the study.

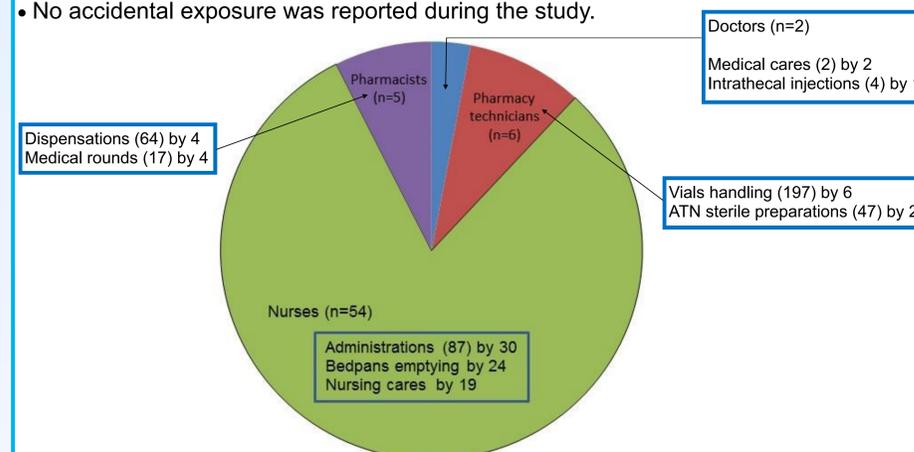
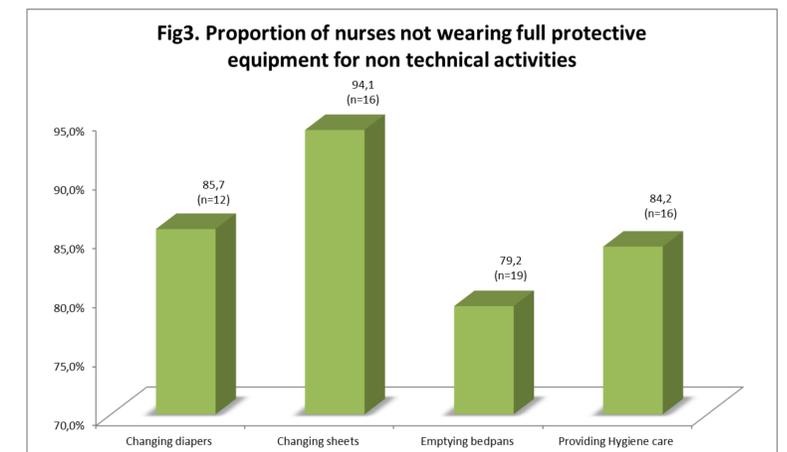
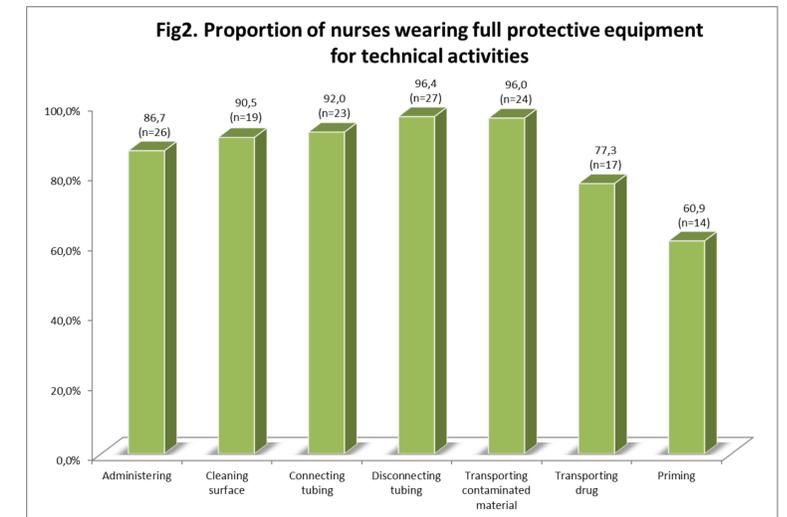


Fig1. Activities performed by profession in the 3 to 5 days before sampling

ATN: antineoplastic

PERSONAL PROTECTIVE EQUIPMENTS

- Nurses wore all of the recommended protection for technical activities (86.2%), but rarely for non technical activities (14.9%).



- Pharmacists and pharmacy technicians wore all off the recommended protection for all activities (100.0%).

DISCUSSION/CONCLUSIONS

- We implemented a pilot study of biological monitoring of workers with a good participation rate.
- The absence of positive samples showed the usefulness of **maintaining good working practices**. It can be noticed that this result has been observed in a hospital which do not use closed-system drug transfer devices.
- We found areas where the **worker protection** could be **enhanced**, especially for **non technical activities**.
- Repeating the biological monitoring measures every few years could help confirming that the working practices are continuously followed by workers.

TITRE :

SURVEILLANCE URINAIRE DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ EXPOSÉS AUX ANTINÉOPLASIQUES EN ONCOLOGIE : ÉTUDE PILOTE CANADIENNE ET PERSPECTIVES FRANÇAISES

Thèse soutenue le 09 SEPTEMBRE 2016

Par CÉLINE POUPEAU

RÉSUMÉ :

La prise de conscience des risques encourus par les travailleurs exposés aux antinéoplasiques remonte aux années 1970 ; depuis, les valeurs limites d'exposition et biologique n'ont pas été établies. L'objectif de ce mémoire a été de répondre à la question de faisabilité d'un programme de surveillance urinaire des antinéoplasiques auprès des professionnels de santé. Une revue de la littérature scientifique a permis de fournir un état des lieux des connaissances sur la période de 2010 à 2015 : elle a mis en évidence une diversité des 24 études publiées tant sur les molécules recherchées que sur les méthodes d'analyse, les limites de détection/quantification et les techniques de recueil. La mise en pratique de dosages urinaires a été mise en œuvre dans le cadre d'une étude pilote au CHU Sainte-Justine (Montréal, Canada). Elle a été proposée à quatre catégories professionnelles (infirmiers, médecins, pharmaciens et préparateurs en pharmacie) exerçant au département d'hématologie-oncologie (travailleurs exposés) et à la pharmacie centrale (travailleurs contrôlés). Cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate et alpha-fluoro-béta-alanine (métabolite urinaire principal du 5-fluoro-uracile) ont été recherchés. L'étude a été précédée d'une période d'information visant à sensibiliser et améliorer les connaissances des travailleurs aux risques professionnels. Un échantillon d'urine par travailleur a été collecté en fin de journée et a été analysé par HPLC-MS/MS. En parallèle, les participants ont rempli un journal afin de recenser les activités réalisées et les équipements de protection portés. Le taux de participation a atteint 85,7% (102/119). Aucun échantillon d'urine n'a présenté de concentration détectable aux quatre molécules évaluées (0/101 ; 0/74 infirmiers, 0/11 pharmaciens, 0/9 préparateurs et 0/7 médecins). Dans les cinq jours précédant l'échantillonnage, 67/89 (75,3%) des travailleurs d'hématologie-oncologie ont réalisé au moins une activité liée à la manipulation d'antineoplasiques. La majorité des infirmiers a porté les équipements de protection adéquats pour les activités techniques (86,2%) mais rarement pour les activités non-techniques (14,9%). Préparateurs et pharmaciens ont tous porté les équipements de protection appropriés pour l'ensemble des activités à risque (100,0%). L'absence d'échantillons positifs encourage le maintien des bonnes pratiques de manipulation et l'utilisation des équipements de protection. Le choix de dosage d'une molécule dépend de son caractère cancérigène, du niveau d'exposition, de sa pharmacocinétique et de sa stabilité. En France, il est désormais possible aux médecins du travail de prescrire des dosages urinaires afin d'y déceler l'éventuelle présence de cyclophosphamide, d'ifosfamide, de méthotrexate et de FBAL. Néanmoins, ces analyses demeurent méconnues.

MOTS-CLÉS : ANTINÉOPLASIQUES ; EXPOSITION PROFESSIONNELLE ; SURVEILLANCE BIOLOGIQUE ; URINE

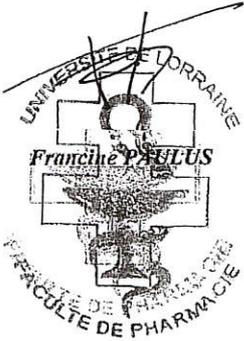
Directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Jean-François BUSSIÈRES	Unité de recherche en pratique pharmaceutique	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/>
M. Jean VIGNERON		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/>

THÈMES : 1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : VENDREDI 09 SEPTEMBRE 2016

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : CÉLINE POUPEAU</p> <p><u>Sujet :</u></p> <p>SURVEILLANCE URINAIRE DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ EXPOSÉS AUX ANTINÉOPLASMIQUES EN ONCOLOGIE : ÉTUDE PILOTE CANADIENNE ET PERSPECTIVES FRANÇAISES</p> <p><u>Jury :</u></p> <p>Président : M. Jean-Louis MERLIN, PU-PH Directeur : M. Jean-François BUSSIÈRES, B.Pharm., M.Sc. Codirecteur : M. Jean VIGNERON, PH Juges : M. Mathieu BOULIN, MCU-PH M. Pascal LE CORRE, PU-PH</p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 23/6/16</p> <p align="right">  Le Président du Jury <i>R. ZIEGLER</i> M. <i>NEAU-F</i> M. BUSSIÈRES 2016/6/19 </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 23.08.2016</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  </p>	<p align="right">Vu, Nancy, le -- 1 SEP. 2016</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Pierre MUTZENHARDT </p> <p align="right">N° d'enregistrement : 9168.</p>