

2019-2020

**Mémoire du Diplôme d'Études Spécialisées**

**Conformément aux dispositions du décret 90-810  
du 10 septembre 1990 tient lieu de :**

**Thèse pour le  
Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

# **Évaluation de la contamination chimique lors de l'utilisation de médicaments dangereux**

**Surveillance environnementale et biologique**

**Marie Palamini**

Née le 05 août 1992 à Angers (49)

**Sous la direction de M. Jean-François Bussières et  
M. Olivier Duval**

Membres du jury

M. Frédéric LAGARCE, Pharmacien, PU-PH, CHU d'Angers | Président  
M. Jean-François BUSSIERES, Pharmacien, CHU Sainte Justine, Montréal | Directeur  
M. Olivier DUVAL, Pharmacien, PU-PH, CHU d'Angers | Co-directeur  
Mme Sarah THEVENOT, Pharmacien, MCU-PH, CHU de Poitiers | Membre  
M. Erwin RAINGEARD, Pharmacien, CHD Vendée, La Roche Sur Yon | Membre

Soutenu publiquement le :  
08 septembre 2020



**FACULTÉ  
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Marie Palamini  
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le 01 / 08 / 2020

**Cet engagement de non plagiat doit être signé et joint  
à tous les rapports, dossiers, mémoires.**

Présidence de l'université  
40 rue de rennes – BP 73532  
49035 Angers cedex  
Tél. 02 41 96 23 23 | Fax 02 41 96 23 00

**L’auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :**



- Vous devez le citer en l’attribuant de la manière indiquée par l’auteur (mais pas d’une manière qui suggérerait qu’il approuve votre utilisation de l’œuvre).
- Vous n’avez pas le droit d’utiliser ce document à des fins commerciales.
- Vous n’avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l’adapter.

**Consulter la licence creativecommons complète en français :  
<http://creativecommons.org/licences/by-nc-nd/2.0/fr/>**

Ces conditions d’utilisation (attribution, pas d’utilisation commerciale, pas de modification) sont symbolisées par les icônes positionnées en pied de page.



## LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

**Doyen de la Faculté** : Pr Nicolas Lerolle  
**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie** : Pr Frédéric Lagarce  
**Directeur du département de médecine** : Pr Cédric Annweiler

### PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine



# FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

HENNI Samir	Médecine Vasculaire	Médecine
HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
TRZEPISUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine





# FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAL Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie biologique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie



# FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

## AUTRES ENSEIGNANTS

### PRCE

BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
-----------------------	---------	-----------

### PRAG

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

### PAST

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie

### ATER

KILANI Jaafar	Biotechnologie	Pharmacie
WAKIM Jamal	Biochimie et chimie biomoléculaire	Médecine

### AHU

BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie
LEBRETON Vincent	Pharmacotechnie	Pharmacie

### CONTRACTUEL

FOUDI Nabil	Physiologie	Pharmacie
-------------	-------------	-----------

**A Monsieur le Professeur Frédéric Lagarce,**

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse et de me faire l'honneur d'évaluer ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur Jean-François Bussières,**

Jean-François, je te remercie de m'avoir accueillie au sein de l'équipe de l'unité de recherche en pratique pharmaceutique, de m'avoir fait découvrir le milieu de la recherche et de m'avoir intégrée à ces beaux projets de surveillance. Merci pour ton soutien tout au long de cette très belle année à Montréal.

**A Monsieur le Professeur Olivier Duval,**

Je vous remercie d'avoir accepté la codirection de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.

**A Madame le Docteur Sarah Thevenot,**

Je vous remercie de votre présence parmi les membres du jury et de me faire l'honneur d'évaluer ce travail. Veuillez croire en ma sincère reconnaissance et en mon profond respect.

**A Monsieur le Docteur Erwin Raingeard,**

Erwin, je te remercie de ta présence parmi les membres du jury. J'ai eu la chance de travailler avec toi et toute l'équipe de La Roche-sur-Yon durant ces 7 mois un peu particuliers, encore merci pour la confiance que tu m'as accordé pour les projets réalisés ensemble, pour tout ce que tu m'as appris et ta bonne humeur.

**A Amandine,**

Merci de ta relecture, tes remarques et tes conseils pour la rédaction de cette thèse. Merci également pour tous les projets que nous avons réalisés ensemble,  a a été un réel plaisir de travailler avec toi.

**A toutes les équipes rencontrées tout au long de mon internat,**

Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises, et pour les bons moments passés à vos côtés.

**A l'équipe de pharmacie du CHU Sainte Justine,**

Merci pour votre accueil et votre gentillesse.

Merci à toi, Angel qui m'a soutenu tout au long de mon séjour parmi vous.

Merci   Amélie et Valérie qui ont su me conseiller, me guider pour mes différents projets professionnels et personnels.



**A mes différentes « gangs » durant cette merveilleuse année à Montréal :** Pauline, Amélie, Anaëlle, Bénédicte, Marine, Manon, Mathilde, Laura, Géraldine et Corentin,

C'est avec vous que j'ai vécu cette incroyable aventure. D'abord l'hiver quelque peu frisquet où nous nous sommes adonnés au plaisir des raquettes, du ski de fond, du patinage, du traineau à chien ... puis l'été où nous avons sillonné les parcs québécois ! Sans vous tous ses périples n'auraient pas été ce qu'ils ont été !

**A mes coloc' :** Elsa, Camille, Romain

Pour votre soutien et ces nombreuses soirées passées ensemble.

**A tous mes co-internes rencontrés,**

Pour ces 8 semestres passés à vos côtés. Vous avez fait de mon internat une formidable aventure professionnelle mais aussi, et surtout, une formidable aventure humaine.

Et plus particulièrement à Pauline L, Pauline R, Antoine, Mathieu, Romain, Jihad, Anne, Margaux, Mylène, Siméon, Amélie et Charlène pour tous ces moments partagés avec vous.

**A mes amies :** Marion, Pauline, Margaux, Mathilde, Anne Lise et Camille.

Dix ans avec vous qui ne peuvent se résumer en quelques lignes ! Merci à vous pour tous les fous rires, les vacances, les bons moments partagés... et que ça ne s'arrête jamais !

**A mes amies « bac à sable »,** Amandine et Vanessa,

Pour votre soutien depuis toujours peu importe le lieu, le moment et la distance. Un grand merci pour tous les merveilleux moments déjà partagés et ceux à venir.

**A ma famille,**

Pour votre soutien et vos encouragements durant ces nombreuses années d'études.

**A mes parents et mon frère,**

Je vous dédie cette thèse ! C'est vous qui m'avez supporté, encouragé et déménagé tout au long de ces 10 années ! Une chose est sûre, c'est que les déménagements tous les 6 mois, promis c'est fini !

Maman, Papa, merci d'être toujours là pour moi dans les bons moments comme dans les plus difficiles, que ce soit pendant ou en dehors de mes études. Merci pour votre soutien et toutes les valeurs que vous m'avez transmises.

Pierre, merci pour ton soutien et ton aide malgré les kilomètres qui nous séparent. Maintenant, c'est à toi de jouer !

L'heure est venue pour moi, après 10 belles années, de tirer ma révérence à la vie étudiante !

# Table des matières

<b>TABLE DES TABLEAUX .....</b>	<b>13</b>
<b>TABLE DES FIGURES.....</b>	<b>14</b>
<b>TABLE DES ANNEXES.....</b>	<b>15</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>16</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>17</b>
<b>PARTIE I : MEDICAMENTS DANGEREUX ET CONTAMINATION CHIMIQUE .....</b>	<b>19</b>
<b>1. Les antinéoplasiques, des médicaments dangereux .....</b>	<b>19</b>
1.1. Définition .....	19
1.1.1. Médicaments dangereux .....	19
1.1.2. Médicaments antinéoplasiques .....	21
1.2. Risques professionnels associés à la manipulation des médicaments dangereux .....	22
1.2.1. Professions à risque.....	22
1.2.2. Voies d'exposition .....	23
1.2.3. Risques sur la santé.....	24
<b>2. Contamination chimique aux médicaments antinéoplasiques : quelles recommandations ? .....</b>	<b>25</b>
2.1. Réglementation en Amérique du Nord .....	25
2.1.1. Recommandations américaines.....	25
2.1.2. Recommandations canadiennes et québécoises .....	26
2.2. Réglementation en Europe .....	27
2.2.1. Recommandations européennes.....	27
2.2.2. Recommandations françaises.....	28
<b>3. Mesures préventives de la contamination chimique .....</b>	<b>29</b>
3.1. Recommandations sur la manipulation des médicaments dangereux .....	29
3.1.1. Recommandations applicables tout au long du circuit du médicament .....	29
3.1.2. Réception .....	30
3.1.3. Stockage.....	31
3.1.4. Préparation .....	31
3.1.5. Transport .....	32
3.1.6. Administration .....	32
3.2. Surveillance médicale, biologique et environnementale.....	33
3.2.1. Surveillance médicale .....	33
3.2.2. Surveillance biologique .....	35
3.2.3. Surveillance environnementale .....	36

## **PARTIE II : EVALUATION DE LA CONTAMINATION DE SURFACE PAR NEUF ANTINEOPLASIQUES DANS 93 CENTRES HOSPITALIERS CANADIENS ..... 40**

<b>1.</b>	<b>Matériel et méthode .....</b>	<b>40</b>
1.1.	Recrutement des hôpitaux participants .....	40
1.2.	Échantillonnage.....	40
1.3.	Analyse des échantillons.....	42
1.4.	Communication des résultats aux hôpitaux .....	43
1.5.	Analyse des résultats.....	44
<b>2.</b>	<b>Résultats.....</b>	<b>45</b>
2.1.	Participants à l'étude.....	45
2.2.	Résultats généraux .....	47
2.3.	Résultats par sites de prélèvement .....	48
2.4.	Résultats du cyclophosphamide .....	50
2.5.	Comparaison annuelle des résultats des établissements ayant déjà participé à l'étude multicentrique.....	51
<b>3.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>53</b>
3.1.	Antinéoplasiques retrouvés sur les surfaces.....	53
3.2.	Sites de prélèvements contaminés.....	54
3.3.	Évolution des résultats dans le temps .....	54
3.4.	Évaluation des pratiques .....	55
3.5.	Le programme de surveillance.....	55
3.6.	Points forts et limites .....	56
<b>4.</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>57</b>

## **PARTIE III : ÉVALUATION DE L'EXPOSITION DES TRAVAILLEURS DE LA SANTE PAR LE DOSAGE DES URINES DE 24 HEURES DE QUATRE MEDICAMENTS DANGEREUX : CYCLOPHOSPHAMIDE, IFOSFAMIDE, METHOTREXATE ET 5-FLUOROURACILE. .... 59**

<b>1.</b>	<b>Matériel et méthode .....</b>	<b>59</b>
1.1.	Cadre de l'étude et population.....	59
1.2.	Protocole .....	60
1.3.	Activités et mesures de protection .....	60
1.4.	Prélèvement d'échantillons d'urine.....	61
1.5.	Analyse des échantillons.....	61
<b>2.</b>	<b>Résultats.....</b>	<b>62</b>
2.1.	Population à l'étude .....	62
2.2.	Analyse des échantillons d'urine .....	63

2.3.	Registre des activités.....	63
2.4.	Mesures de protection.....	64
<b>3.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>67</b>
3.1.	Dans la littérature.....	67
3.2.	Dosage des urines de 24 heures : difficulté à effectuer en vie réelle .....	70
3.3.	Limites .....	71
<b>4.</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>72</b>
<b>CONCLUSION GENERALE.....</b>		<b>73</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>		<b>74</b>



## Table des tableaux

Tableau I - Limites de détection et de quantification des neuf médicaments antinéoplasiques .....	42
Tableau II – Caractéristiques des hôpitaux participants .....	45
Tableau III - Contamination de surface et rapport d'utilisation annuelle de médicaments antinéoplasiques .....	48
Tableau IV - Contamination en fonction du site de prélèvement .....	49
Tableau V - Distribution de la concentration de cyclophosphamide par rapport aux facteurs explicatifs potentiels .....	50
Tableau VI - Limites de détection et de quantification des quatre médicaments antinéoplasiques .....	61
Tableau VII - Description de l'utilisation des équipements de protection individuelle portés pendant l'étude en fonction des activités réalisées par les infirmières (n (%)) .....	65
Tableau VIII - Description de l'utilisation des équipements de protection individuelle portés pendant l'étude en fonction des activités réalisées par les préparateurs en pharmacie (n (%)) .....	66
Tableau IX - Caractéristiques des trois études canadiennes ayant trouvé des traces de médicaments dangereux dans les urines des travailleurs.....	69

## Table des figures

Figure 1 : Quadrillage de prélèvement effectué pour l'échantillonnage .....	41
Figure 2 - Tableau général avec les résultats de l'hôpital par sites de prélèvement, tous médicaments dangereux confondus.....	44
Figure 3 - Exemple de tableau avec les résultats de l'hôpital par site de prélèvement pour un médicament dangereux (ici le cyclophosphamide) .....	44
Figure 4 - Les valeurs du 75 <sup>ème</sup> percentile pour la concentration de cyclophosphamide (ng/cm <sup>2</sup> ) dans les établissements de santé participant au programme de surveillance depuis 2016 (n=53).....	52
Figure 5 - Les valeurs du 90 <sup>ème</sup> percentile pour la concentration de cyclophosphamide (ng/cm <sup>2</sup> ) dans les établissements de santé participant au programme de surveillance depuis 2016 (n=53).....	52
Figure 6 - Répartition des professionnels de santé participant à l'étude en fonction de leur âge.....	62
Figure 7 – Interventions réalisées en lien avec les médicaments ciblés par les 10 infirmières au cours de l'étude .....	63
Figure 8 – Interventions réalisées en lien avec les médicaments ciblés par les huit préparateurs au cours de l'étude .....	64

## Table des annexes

Annexe 1 - Protocole de prélèvement pour les hôpitaux participant.....	83
Annexe 2 - Formulaire de prélèvement .....	85
Annexe 3 - Questionnaire standardisé décrivant les pratiques des hôpitaux.....	89
Annexe 4 - Journal d'activité à remplir par les préparateurs en pharmacie .....	91

## Liste des abréviations

5-FU : 5-fluorouracile

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ALARA : As Low As Reasonably Achievable

ANORP : Association Nationale des Organismes de Règlementation de la Pharmacie

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASHP : American Society of Hospital Pharmacists

ASSTSAS : Association Paritaire pour la Santé et la Sécurité du Travail du Secteur Affaires Sociales

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CMR : Cancérogènes, Mutagènes et Reprotoxiques

CSHP : Canadian Society of Hospital Pharmacists

EAHP : European Association of Hospital Pharmacists

EPI : Équipements de Protection Individuelle

FBAL : Alpha-Fluoro-Bêta-Alanine

IM : Intramusculaire

INSPQ : Institut National de Santé Publique du Québec

ISOPP : International Society of Oncology Pharmacy Practitioners

IV : Intraveineux

LOD : Limite de détection

LOQ : Limite de quantification

NIOSH : National Institut of Occupationnal Safety and Health

NTP : National Toxicology Program

OPQ : Ordre des Pharmaciens du Québec

OSHA : Occupational Safety and Health Administration

PO : Per Os

PSM : Poste de Sécurité Microbiologique

SC : Sous Cutanée

UPLC-MS/MS : Chromatographie Liquide Ultraperformante couplée à la Spectrométrie de Masse

URPP : Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique

USP : United State Pharmacopeia



## Introduction

Le cancer est un enjeu majeur de santé publique. En effet, en 2018, l'Organisation Mondiale de la Santé déclare que le cancer est la deuxième cause de mortalité dans le monde en 2015 avec 8,8 millions de décès (1). En France, le nombre total de nouveau cas de cancer et de décès par cancer tend à augmenter pour deux raisons : une population qui ne cesse d'évoluer et de vieillir (2). En 2018, l'Institut National du Cancer estime à 382 000 nouveaux cas de cancer. De plus, le nombre d'hospitalisations associées à une prise en charge avec chimiothérapie augmente chaque année et plus de 300 000 patients ont été traités par chimiothérapie en 2017 (3). L'utilisation de ces médicaments par les professionnels de santé est par conséquent croissante au sein des établissements de santé.

Le National Institut of Occupational Safety and Health (NIOSH) émet en 2004 une alerte sur les dangers liés à l'utilisation de certains médicaments, dits dangereux, par les professionnels de santé. En effet, au vu de leur toxicité importante, le NIOSH reconnaît leur exposition comme un risque professionnel (4). Parmi ces médicaments dangereux, certains font partie de l'arsenal thérapeutique de la prise en charge des cancers. C'est pourquoi, lors de l'utilisation des médicaments anticancéreux, l'ensemble des étapes du circuit du médicament est considéré comme à risque, aussi bien pour le patient et ses proches que pour les professionnels les manipulant (de la réception à l'administration des médicaments, la gestion des fluides biologiques et des divers déchets liés à leur utilisation (4)). L'environnement dans lequel sont manipulés ces médicaments toxiques est, par conséquent, également considéré à risque, puisque leurs manipulations peuvent entraîner une contamination environnementale (de l'air et des surfaces). Ainsi, de nombreuses recommandations ont été émises au cours des 20 dernières années ayant pour objectif de prévenir ce risque toxique pour le personnel, l'environnement et le patient : des recommandations sur la manipulation des médicaments dangereux, mais aussi des recommandations sur la surveillance à adopter. L'ensemble de ces mesures préventives ainsi que les risques encourus à la manipulation de ces médicaments dangereux seront décrits dans la première partie de ce travail.

L'unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP) affiliée au département de pharmacie du centre hospitalier universitaire (CHU) de Sainte Justine (Montréal, Québec, Canada), s'intéresse à l'axe de recherche « santé et sécurité au travail » (5). C'est pourquoi en 2010 elle met en place, à l'échelle québécoise, un programme de surveillance environnementale des médicaments antinéoplasiques pour les établissements de santé qui souhaitent participer. Ce programme inclut une étude de surveillance, un portail web qui permet aux établissements une comparaison de leurs résultats et des recommandations afin de limiter les risques de contamination. Le programme a par la suite, en 2016, été offert à l'ensemble des établissements de santé du Canada. L'étude est proposée tous les ans

et permet d'effectuer des prélèvements de surface sur 12 zones préalablement définies. En y participant, l'établissement détermine son taux de contamination résiduelle aux médicaments antinéoplasiques recherchés. Si l'établissement y participe chaque année, il peut ainsi évaluer sa progression et les pratiques mises en place pour diminuer le risque de contamination. Cette étude permet également aux participants de se comparer aux autres établissements puisque des résultats généraux y sont présentés. Enfin, bien que n'étant pas élaborée dans l'objectif de comparaison, cette étude offre un aperçu des résultats généraux en fonction des pratiques recommandées par les organisations québécoises et canadiennes. Les résultats de l'étude 2019 seront présentés en seconde partie de ce travail.

En restant dans la même thématique de travail, l'URPP a souhaité connaître la contamination réelle des travailleurs exposés à ces médicaments toxiques pour la santé. Pour cela, l'équipe de chercheur a souhaité déterminer le taux de médicaments antinéoplasiques dans les urines des travailleurs au contact de ces médicaments. Ainsi l'URPP a coordonné une étude visant à évaluer l'exposition des travailleurs par le dosage des urines de 24 heures auprès de travailleurs volontaires exposés aux médicaments antinéoplasiques. Les résultats de cette étude seront présentés dans la troisième partie.

Ce travail a pour objectif d'évaluer la présence de contamination chimique lors de l'utilisation de médicaments dangereux dans les établissements de santé : sur les surfaces (contamination environnementale) et dans les urines des travailleurs (contamination biologique).

Cette thèse a fait l'objet de publications dans un journal scientifique (6,7).

# Partie I : Médicaments dangereux et contamination chimique

## 1. Les antinéoplasiques, des médicaments dangereux

### 1.1. Définition

#### 1.1.1. Médicaments dangereux

Le terme de médicament dangereux est défini pour la première fois par l'American Society of Hospital Pharmacists (ASHP) en 1990 avec la publication de « ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs » (8). En 2004, le NIOSH révisé la définition de médicaments dangereux afin d'intégrer les nouveaux produits thérapeutiques mis à disposition, notamment ceux issus de la bio-ingénierie qui ciblent spécifiquement des récepteurs. Un médicament dangereux est alors « un médicament possédant une ou plusieurs des six caractéristiques suivantes chez l'homme ou l'animal : cancérogénicité, tératogénicité ou autre toxicité de développement, reprotoxique, toxicité d'organe à faible dose, génotoxicité, et profils de structure et de toxicité des nouveaux médicaments qui imitent les médicaments existants considérés comme dangereux selon les critères ci-dessus » (4).

Afin de répondre aux normes de communication sur les risques adaptés au milieu du travail de l'Occupational Safety and Health Administration (OSHA) (9), le NIOSH propose une classification des médicaments dangereux. Dans sa dernière version officielle disponible, il classe ses médicaments en trois groupes en fonction de leur classe thérapeutique et de leur risque pour le travailleur (10) :

- Groupe 1 : médicament antinéoplasique. Parmi ces médicaments, certains peuvent représenter un risque sur la reproduction.
- Groupe 2 : médicament non antinéoplasique qui répond à au moins un des critères NIOSH définissant un médicament dangereux. Parmi ces médicaments, certains peuvent représenter un risque sur la reproduction.
- Groupe 3 : médicament qui présente un risque pour la reproduction des hommes et des femmes qui essaient activement de concevoir et chez les femmes enceintes ou allaitantes, car certains de ces médicaments peuvent être présents dans le lait maternel.

Le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) propose une autre classification des substances ou agents dangereux. Cette classification est réalisée selon leur risque de cancérogénicité. Elle regroupe ces substances en 4 groupes (11) :

- Groupe 1 : Cancérogène pour l'Homme
- Groupe 2A : Probablement cancérogène pour l'Homme
- Groupe 2B : Possiblement cancérogène pour l'Homme
- Groupe 3 : Inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme

Par ailleurs, de nouveaux médicaments considérés comme moins dangereux pour la santé (p.ex. immunothérapie et thérapies ciblées) apparaissent dans la prise en charge thérapeutique des cancers.

En réponse à cette évolution, le NIOSH a publié en mai 2020, de nouveaux documents pour commentaires et adoption éventuelle à l'automne 2020 (12,13). Ces documents proposent une approche, non plus basée sur une classification par classe thérapeutique (antinéoplasique) mais sur une classification uniquement par danger (14).

Ces documents incluent notamment de nouvelles listes de médicaments dangereux regroupés en deux groupes, soient :

- Groupe 1 : « Les médicaments qui contiennent des informations de manipulation spéciales du fabricant ; et/ou les médicaments qui répondent à la définition du NIOSH d'un médicament dangereux et qui sont classés par le National Toxicology Program (NTP) comme "connus pour être cancérigènes pour l'homme", et/ou classés par le CIRC comme "cancérigènes" ou "probablement cancérigènes".

Beaucoup de ces médicaments sont cytotoxiques et la majorité sont dangereux pour les hommes ou les femmes qui essaient activement de concevoir, les femmes enceintes ou qui pourraient le devenir et les femmes qui allaitent, car ils peuvent être excrétés dans le lait maternel. En 2020, les médicaments du groupe 1 ne sont pas tous des antinéoplasiques. »

- Groupe 2 : « Les médicaments qui répondent à la définition du NIOSH d'un médicament dangereux mais qui n'ont pas d'informations de manipulation spéciales du fabricant et ne sont pas classés par le NTP comme "connus pour être cancérigènes pour l'homme", et/ou classés par le CIRC comme "cancérigènes" ou "probablement cancérigènes".

Ces médicaments présentent un ou plusieurs des types de toxicité décrits dans la définition de médicament dangereux du NIOSH. Certains de ces médicaments peuvent présenter un risque professionnel pour les hommes ou les femmes qui tentent activement de concevoir un enfant, les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir et les femmes qui allaitent, car ils peuvent être présents dans le lait maternel. »

Ces changements apportés à la nomenclature des médicaments dangereux n'ont cependant pas d'impacts directs sur les travaux présentés dans cette thèse. Ces changements illustrent toutefois l'évolution des connaissances entourant les risques et les précautions à prendre pour les travailleurs de la santé exposés à des médicaments dangereux.

Le terme de médicaments dangereux englobe donc les médicaments antinéoplasiques, mais aussi les antirétroviraux (p.ex. abacavir, cidofovir, etc.), l'hormonothérapie (p.ex. estradiol, raloxifène, etc.), les immunosuppresseurs (p.ex. cyclosporine, mycophénolate mofetil, etc.) et certains médicaments issus de la bio-ingénierie comme les anticorps.



### 1.1.2. Médicaments antinéoplasiques

Les médicaments antinéoplasiques sont définis par le NIOSH comme « des agents de chimiothérapie qui contrôlent ou tuent les cellules cancéreuses. Les médicaments utilisés dans le traitement du cancer sont cytotoxiques mais sont généralement plus nocifs pour les cellules en division que pour les cellules au repos » (4).

Cette définition est similaire à celle du terme « chimiothérapie » défini par l'Institut National du Cancer : « Traitement d'un cancer par des substances chimiques qui tuent ou affaiblissent les cellules cancéreuses. Une chimiothérapie est un traitement général qui vise à détruire les cellules cancéreuses ou à les empêcher de se multiplier dans l'ensemble du corps. [...] Les médicaments de chimiothérapie touchent les cellules cancéreuses, mais aussi les cellules saines qui se divisent rapidement » (15).

Dans la présentation de ce travail, les termes de médicaments dangereux, agents antinéoplasiques, médicaments anticancéreux ou chimiothérapies feront référence aux médicaments du Groupe 1 de la classification NIOSH de 2016 des médicaments dangereux.

En 2016, le NIOSH décompte 116 molécules appartenant au Groupe 1 (médicaments antinéoplasiques) (10). En 2020, 120 agents antinéoplasiques sont classés dans l'un des deux nouveaux groupes.

En France, le Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament, dans son édition de 2013, présente 108 monographies de médicaments anticancéreux (16).

Certains médicaments antinéoplasiques agissent sur la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) lors de la multiplication cellulaire. Il existe quatre grandes familles d'antineoplasiques en fonction de leur mode d'action dans le cycle cellulaire :

- Les agents anti-métaboliques : ces médicaments inhibent la synthèse de l'ADN en ayant une structure similaire aux bases puriques, pyrimidiques ou aux folates. Cette similarité leur permet d'être intégrés par compétition dans les brins de l'ADN. Il y a par exemple dans cette famille le 5-fluorouracile et le méthotrexate.
- Les agents alkylants : ces médicaments induisent des « ponts » par des liaisons covalentes entre les deux brins de l'ADN bloquant ainsi la réplication cellulaire. Il y a par exemple dans cette famille, les sels de platines (cisplatine, oxaliplatine, carboplatine) et les moutardes à l'azote (cyclophosphamide, ifosfamide)
- Les inhibiteurs de topoisomérases : ces médicaments inhibent les topoisomérases, enzymes responsables de la structuration de l'ADN. Cela provoque une coupure définitive de l'ADN

entraînant la mort cellulaire. Il y a par exemple dans cette famille les anthracyclines (doxorubicine, épirubicine) et l'irinotécan.

- Les « poisons du fuseau » : ces médicaments possèdent une action au niveau du fuseau mitotique, inhibant la polymérisation (les vinca-alcaloïdes) ou la dépolymérisation (paclitaxel, docétaxel) nécessaire à la division cellulaire.

Depuis plusieurs années, de nouvelles molécules arrivent sur le marché pour la prise en charge des cancers. Ces médicaments ont la particularité d'être plus sélectif dans leur mode d'action et de posséder des cibles cellulaires plus restreintes : les thérapies ciblées (p.ex. les inhibiteurs de tyrosine kinase), l'immunothérapie (p. ex les anticorps monoclonaux contre les points de contrôle du système immunitaire dont les anticorps anti-PD1, anti-PDL1, anti-CTLA4), les anticorps monoclonaux conjugués, aussi appelés anticorps bispécifiques, etc. Certains de ces médicaments appartiennent à la classification NIOSH de 2016 et 2020 et d'autres non.

Ainsi, les médicaments antinéoplasiques sont pour certains sélectifs mais pour d'autres non sélectifs et agissent sur l'ensemble des cellules en division, malades mais aussi saines. Ces actions non sélectives sont responsables des effets indésirables chez les patients traités par chimiothérapie mais peuvent également être responsables d'effets nocifs chez les travailleurs de la santé qui y sont exposés (4).

## **1.2. Risques professionnels associés à la manipulation des médicaments dangereux**

### **1.2.1. Professions à risque**

L'ensemble des intervenants impliqué dans le circuit du médicament est exposé aux médicaments dangereux : de la réception à l'administration du médicament en passant par les étapes de stockage, de préparation et de transport du médicament (4,17). Ainsi les magasiniers, les aides en pharmacie, les préparateurs en pharmacie, les pharmaciens, les infirmières... sont en contact avec ces médicaments.

Il est important de mentionner que l'exposition d'un travailleur n'est pas exclusivement due à la manipulation d'un médicament dangereux. En effet, les divers fluides biologiques du patient traité par un de ces médicaments (excrétas, transpiration, salive, etc.) sont une autre source de contamination (4). Cela entraîne par conséquent une contamination de l'ensemble de l'environnement entourant le patient. Ainsi, les professions à risque sont très nombreuses et l'ensemble des travailleurs amenés à travailler dans cet environnement est exposé à ces médicaments : les secrétaires, les kinésithérapeutes, les esthéticiennes, les assistantes sociales, les psychologues... mais aussi les intervenants impliqués dans la prise en charge du patient à sa sortie (infirmière à domicile, aidants, etc.).

Le contrôle de la contamination chimique est donc un enjeu majeur à l'hôpital mais aussi en ville.

### 1.2.2. Voies d'exposition

Au sein de l'unité de production, le risque de contamination chimique va varier en fonction de la forme galénique et du mode de préparation du produit manipulé (18). En effet, le risque de contamination pour les professionnels de santé est plus important pour les formes galéniques pulvérulentes (poudre, gélules, etc.).

En lien avec cette contamination chimique dans l'environnement de travail (air, surface, objet, etc.), plusieurs voies d'exposition sont répertoriées :

- Par voie cutanée : ce type d'exposition est une exposition par contact direct. C'est la voie d'exposition principale pour des travailleurs de la santé (19,20). La contamination de surface a été démontrée par de nombreux auteurs au cours des dernières années (21). Des traces de médicaments dangereux sont ainsi retrouvées au sein des pharmacies mais aussi dans les unités de soins. C'est principalement par l'intermédiaire des mains que les travailleurs s'exposent aux médicaments antinéoplasiques. Afin d'éviter au maximum ce type d'exposition, il est préconisé le port des gants et le lavage des mains (17,22).
- Par inhalation : cette voie d'exposition se fait par l'intermédiaire de gouttelette, de particule ou de vapeur (23). Le guide de l'Association Paritaire pour la Santé et la Sécurité du Travail du Secteur Affaires Sociales (ASSTSAS), mentionne que cette voie d'exposition n'est pas clairement établie puisque selon plusieurs études (17), les contrôles d'air rapportent de faibles quantités de particules ou de poussières dans l'air lors de la production de médicaments dangereux. Néanmoins, il est important de garder en considération ce type d'exposition puisque certains produits sont volatils (p.ex. le cyclophosphamide) et peuvent donc être une source de contamination pour le travailleur de la santé (23,24).
- Par ingestion : ce type d'exposition est principalement lié au manutentionnement et divers objets portés à la bouche (notamment le stylo) (17).

Enfin, liée à un facteur humain, une dernière voie d'exposition aux médicaments dangereux peut être mentionnée (17,22) : la voie intraveineuse. Ce type d'exposition est une exposition accidentelle. Elle se produit lors de la manipulation des médicaments dangereux. Cette voie de contamination tend à diminuer puisque selon les recommandations, l'utilisation de système d'administration sans aiguille est à préférer (17,22).

### 1.2.3. Risques sur la santé

La manipulation des médicaments antinéoplasiques expose les professionnels de santé à de nombreux risques pour leur santé. En effet, leur action sur l'ensemble des cellules en division, sans spécification sur les cellules cancéreuses, est responsable de plusieurs effets toxiques chez le patient mais aussi chez un sujet en bonne santé.

Comme le précise le septième chapitre des bonnes pratiques de préparation française, le risque est lié à la nature du produit et va augmenter avec plusieurs facteurs : sa concentration et sa toxicité intrinsèque, la quantité de produit en contact direct, sa dispersion dans l'air et son temps d'exposition avec le travailleur (18).

Une exposition courte à des médicaments antinéoplasiques va principalement être responsable d'une toxicité aiguë. Elle peut se traduire par une gêne respiratoire transitoire, des nausées, des signes cutanés avec rougeur, démangeaison, etc. Aujourd'hui, cette toxicité ne devrait être qu'exceptionnelle avec le respect du port des équipements de protection individuelle (EPI) (25).

Une exposition prolongée aux médicaments antinéoplasiques et le plus souvent à petites doses va être responsable d'une toxicité chronique. Cette toxicité est souvent liée à une exposition indirecte (25). En effet, comme le mentionne Le Garlantezec et al., les travailleurs de la santé peuvent ne pas avoir conscience du risque existant à la manipulation d'objet (p.ex. le stylo). Ainsi, avec une exposition à de multiples médicaments anticancéreux, souvent passée inaperçue en lien à de très faibles doses, cette exposition à long terme peut entraîner des effets irréversibles de type mutagène et cancérigène. Plusieurs études ont d'ailleurs montré la survenue de ces effets lors de l'utilisation des médicaments antinéoplasiques (26). De plus, certains de ces médicaments sont clairement identifiés par le CIRC comme étant des agents cancérigènes (11).

Il est également décrit des effets sur la reproduction des travailleurs exposés à ces médicaments (27). En effet, les médicaments cytotoxiques peuvent entraîner des risques d'avortement spontané précoce, d'infertilité chez les hommes et les femmes en âge de procréer, de malformation fœtale, etc. La femme enceinte qui travaille dans un environnement susceptible d'être contaminé par l'un de ces médicaments doit donc impérativement être éloignée durant toute la durée de sa grossesse ainsi que la période d'allaitement si la maman choisit d'allaiter son bébé.

Néanmoins, la relation entre l'exposition du professionnel et l'effet sur sa santé est encore difficile à établir.



## **2. Contamination chimique aux médicaments antinéoplasiques : quelles recommandations ?**

C'est en 2004 avec l'alerte NIOSH que la prévention du risque chimique pour la santé des travailleurs dans le milieu de la santé devient un enjeu important pour les établissements de santé au niveau international. Ainsi de nombreuses organisations intègrent à ce jour dans leurs lignes directrices des recommandations quant à la surveillance de la contamination chimique aux médicaments dangereux.

À l'échelle internationale, l'International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP) a publiée en 2007 un guide intitulé « Standards of Practice Safe Handling of Cytotoxics » (23). Ce guide a été rédigé dans l'objectif d'harmoniser les pratiques de préparation (stériles et non stériles) des médicaments dangereux dans les pharmacies. Il regroupe 21 sections dans lesquels il est décrit les recommandations à appliquer tout au long du circuit du médicament telles que : la réception et le transport des médicaments dangereux, le personnel et sa formation, la préparation, les locaux, les mesures de nettoyage, les déchets, etc.

### **2.1. Réglementation en Amérique du Nord**

#### **2.1.1. Recommandations américaines**

Les États-Unis ont été à l'origine des recommandations concernant la prévention de l'exposition des employés dans le domaine de la santé. En effet, de nombreux organismes américains recommandent différentes bonnes pratiques et cela depuis 1990 (8). Parmi eux, deux organismes sont importants de citer pour la prise en charge du risque chimique lors de l'utilisation des médicaments antinéoplasiques.

Aux États-Unis, les normes concernant la préparation des médicaments sont définies par l'United State Pharmacopeia (USP). L'« USP General Chapter <800> Hazardous Drugs – Handling in Healthcare Settings » (22) est un chapitre entièrement dédié à la manipulation des médicaments dangereux dans les établissements de soins. De nombreuses recommandations sont ainsi exposées dans ce document : les installations et contrôles techniques, la qualité et les contrôles de l'environnement, les équipements de protection personnels, le programme de communication des dangers, la formation du personnel, les procédures de nettoyage, etc. Il est important de noter que le chapitre a été rédigé, publié pour commentaires et que son entrée en vigueur n'est que récente (décembre 2019), notamment parce que sa publication a suscité beaucoup de commentaires et que l'organisme souhaitait harmoniser ses recommandations avec l'évolution des recommandations du NIOSH et autres chapitres sur les manipulations stériles (chapitre 797).

De plus, des normes concernant le contrôle de l'exposition professionnelle aux médicaments dangereux sont définies par l'OSHA dans son manuel technique (19). Il est également retrouvé de nombreuses recommandations quant à l'utilisation de ces médicaments par des travailleurs de la santé. La section V est, par exemple, entièrement dédiée à la prévention de l'exposition des employés ainsi qu'aux pratiques à mettre en place pour la préparation des médicaments dangereux, leur transport, leur administration, etc.

### **2.1.2. Recommandations canadiennes et québécoises**

Le terme de « médicaments dangereux » n'est pas défini dans les lois ou règlements canadiens et québécois mais les médicaments dangereux possèdent des caractéristiques communes aux produits dangereux. Ainsi la loi sur la santé et la sécurité au travail qui porte sur la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles peut être consultée pour les médicaments dangereux (28).

Au Canada, des normes professionnelles sur la prévention de l'exposition des travailleurs existent et sont clairement identifiées. En effet, à l'échelle fédérale, la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux (Canadian Society of Hospital Pharmacists - CSHP) (29) publie un guide en 2014 « Préparations magistrales : lignes directrices pour les pharmacies ». Ce guide fait mention des spécifications concernant l'utilisation de médicaments dangereux tel que le stockage, la préparation, la surveillance, etc. De plus l'Association nationale des organismes de réglementation de la pharmacie (ANORP) (30) émet des recommandations sur les préparations stériles de médicaments dangereux et ce qui a trait à leur utilisation dans leur guide « modèle de normes relatives à la préparation de produits stériles dangereux en pharmacie », approuvé en 2015, traduit et publié en 2018 (version anglaise publiée en 2016). Il décrit les exigences de base pour un service de préparation stérile, les exigences relatives aux produits et aux préparations de ce type de médicament ainsi que la mise en place d'un programme d'assurance qualité.

A l'échelle provinciale, le Québec a également émis des normes et recommandations pour l'ensemble des établissements québécois. Parmi elles, la norme 2014.02 (31) « préparation de produits stériles dangereux en pharmacie » publiée par l'ordre des pharmaciens du Québec (OPQ). Cette norme a été inspirée des recommandations de l'USP et révisée en 2017. Les thèmes abordés sont semblables à ceux retrouvés dans le guide de l'ANORP. De plus, l'ASSTSAS (17) a publié un guide en 2008 intitulé « Guide de prévention – Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux ». Une mise à jour est actuellement en préparation et devrait être publiée à l'automne 2020. Élaboré en collaboration avec des professionnels de santé, ce guide s'adresse à l'ensemble des professionnels, et aborde de multiples points sur l'ensemble des étapes du circuit du médicament. Néanmoins, ce guide n'a pas de valeur normative ou légale.

## 2.2. Réglementation en Europe

### 2.2.1. Recommandations européennes

En Europe, la réglementation encadrant les produits chimiques et la protection des travailleurs exposés à ses produits sur leur lieu de travail est définie par le règlement (CE) n°1272/2008 du parlement européen et du conseil (16 décembre 2008) (32) et la directive 98/24/CE du conseil (7 avril 1998) (33). De plus, la réglementation encadrant la protection des travailleurs exposés à des agents cancérigènes ou mutagènes sur leur lieu de travail est définie par la directive 2004/37/CE du parlement européen et du conseil (29 avril 2004) (34). Ces deux directives imposent à l'employeur plusieurs obligations telles que l'information et la formation des employés, des mesures d'hygiène et de protection individuelles mais aussi une surveillance de la santé appropriée, etc.

Néanmoins, l'ensemble de ces recommandations ne mentionne pas les médicaments comme faisant l'objet de ces dernières. C'est avec la directive 2019/130 du parlement européen et du conseil (16 janvier 2019) (35) portant modification de la directive 2004/37/CE qu'il est mentionné les médicaments dangereux et déclaré que « la Commission a publié des orientations en vue de réduire les risques en matière de santé et de sécurité au travail dans le secteur de la santé, y compris le risque lié à l'exposition aux médicaments cytostatiques ou cytotoxiques, dans un guide consacré à la prévention et aux bonnes pratiques. Ces orientations s'entendent sans préjudice d'éventuelles nouvelles propositions législatives ou d'autres initiatives ». En effet, le parlement européen a publié en octobre 2016 l'avis « Prévenir l'exposition professionnelle aux cytotoxiques et aux autres médicaments dangereux » (36) dans lequel sont décrites 11 recommandations relatives à la prévention de l'exposition professionnelle aux médicaments cytotoxiques. A titre d'exemple, la cinquième recommandation porte sur le fait que les États membres de l'union européenne devraient prendre en considération comme normes minimales celles dictées par l'ISOPP.

Enfin, l'European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) a mis à disposition en 2014 les déclarations européennes de la pharmacie hospitalière visant à établir un consensus de ce que les systèmes sanitaires européens devraient accomplir lorsqu'ils fournissent des actes pharmaceutiques (37). Dans ces déclarations, il est mentionné que « les médicaments dangereux devraient être préparés dans des conditions aptes à minimiser le risque de contamination du produit et d'exposition du personnel hospitalier et des patients, ainsi que celui d'atteinte à l'environnement ».

### 2.2.2. Recommandations françaises

En France, la réglementation encadrant la protection des travailleurs contre les risques cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR) est défini par le décret n°2001-97 (1<sup>er</sup> février 2001) (38) établissant les règles particulières de prévention de ces risques et modifiant le code du travail. Ce décret met l'accent sur le suivi médical par un médecin du travail. Il est également stipulé dans son article R. 231-56-1, que « lors de l'appréciation du risque, toutes les expositions susceptibles de mettre en danger la santé ou la sécurité des salariés doivent être prises en compte, y compris l'absorption percutanée ou transcutanée ». Enfin, dans son article R.231-56-12, il est mentionné que « les femmes enceintes et les femmes allaitantes ne peuvent être affectées ou maintenues à des postes de travail les exposant à des agents avérés toxiques pour la reproduction ».

Plusieurs circulaires et décrets encadrent la manipulation des médicaments antinéoplasiques. La circulaire n°019 (19 juillet 1997) (39) relative à la manipulation des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier précise que la manipulation de produits toxiques doit être faite dans des locaux dédiés, avec le port d'équipement de protection individuelle approprié. Il est également fait mention de la gestion des déchets dont le circuit est particulier et sera pris en charge séparément des autres types de déchets.

La circulaire DGS/DH/AFS n°98-213 (24 mars 1998) (40) relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés a notamment conduit à la création de sites de référence en cancérologie et de la centralisation des préparations des médicaments anticancéreux. En 2006, la circulaire interministérielle n°DHOS/E4/DGS/SD7B/DPPR/2006/58 (13 février 2006) (41) relative à l'élimination des déchets générés par les traitements anticancéreux décrit plus précisément la prise en charge des déchets (les déchets concentrés doivent suivre une filière spécifique aux déchets dangereux garantissant l'incinération à 1200°C).

Enfin, l'article L5121-5 du code de santé publique (42) impose que « la préparation, l'importation, l'exportation, la distribution en gros et l'activité de courtage de médicaments ainsi que la pharmacovigilance, doivent être réalisées en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ». Ainsi, la manipulation de médicaments dangereux doit répondre aux bonnes pratiques de préparation française (18). A ce jour, seul le texte de 2007 est publié au Journal Officiel. Dans ce document, toutes les recommandations concernant la préparation de médicaments anticancéreux sont regroupées dans deux chapitres : le chapitre 6 dédié à la préparation stérile des médicaments mais surtout le chapitre 7 intitulé « Préparations de médicaments contenant des substances dangereuses pour le personnel et l'environnement » spécifique à la manipulation de médicaments comportant des

substances dangereuses (recommandations sur le personnel, les locaux, les matériels, la préparation, le conditionnement, l'étiquetage, les contrôles, etc.).

Ayant pour objectif de mettre à jour ces recommandations, l'ANSM a publié pour enquête publique en juillet 2019, une nouvelle édition des bonnes pratiques de préparation (43). Dans les mêmes conditions, en juin 2020, elle met à disposition une deuxième ligne directrice « préparation de médicaments contenant des substances pouvant présenter un risque pour la santé et l'environnement » (44). Toutefois, ces textes n'ayant pas été publiés au Journal Officiel, ce travail fait référence aux bonnes pratiques de préparation de 2007.

La réglementation sur les mesures à mettre en œuvre lors de l'utilisation de médicaments dangereux est davantage développée en Amérique du nord comparativement à l'Europe. En effets, de nombreuses recommandations nord-américaines existent afin d'améliorer la protection des travailleurs et de diminuer la contamination environnementale aux médicaments dangereux. Néanmoins, l'Europe montre une volonté d'amélioration avec la publication de son avis, en octobre 2016, consacré à la prévention et aux bonnes pratiques.

### **3. Mesures préventives de la contamination chimique**

Les mesures préventives ont pour objectifs de « réduire au maximum l'exposition des travailleurs de la santé, tout en préservant l'intégrité du médicament et de la santé des patients et de leur famille » (17). Il est donc important de les identifier et de les mettre en œuvre afin de protéger au mieux le personnel exposé.

#### **3.1. Recommandations sur la manipulation des médicaments dangereux**

Les référentiels, textes officiels et guides des sociétés savantes recommandent des mesures préventives tout au long du circuit du médicament. Il sera rappelé dans ce travail, les recommandations québécoises et françaises spécifiques aux médicaments dangereux concernant les cinq étapes majeures de ce circuit, à savoir, la réception, le stockage, la préparation, le transport et l'administration de ces médicaments. Les recommandations des bonnes pratiques françaises ainsi que celles du guide de l'ASSTSAS seront analysées. Il est important de signaler que le guide québécois, n'ayant aucune valeur réglementaire, emploie le terme « devrait » et non « doit ».

##### **3.1.1. Recommandations applicables tout au long du circuit du médicament**

Certaines recommandations concernent l'ensemble des étapes du circuit du médicament (17,18) :

- Le port des équipements de protection individuelle par les professionnels de santé. Les EPI doivent être adaptés au geste (à risque ou non), au produit (concentré ? volatil ? etc.), à la

durée d'exposition, etc. Il est donc important de déterminer, au préalable de l'utilisation du médicament, les EPI à porter pour l'ensemble du personnel.

- La formation des professionnels de santé amenés à travailler au contact des médicaments dangereux. Chaque travailleur doit être qualifié et régulièrement formé aux bonnes pratiques applicables pour les médicaments dangereux.
- La mise à distance des femmes enceintes ou allaitantes des médicaments dangereux lorsqu'elles sont susceptibles d'être en contact avec l'un de ces médicaments.
- L'ensemble du matériel réutilisable en contact avec des médicaments dangereux doit être dédié à cette activité et facile à nettoyer (exemple de la pompe d'administration).
- Le nettoyage doit être réalisé selon une méthode validée et appropriée à chaque situation.
- La gestion des déchets doit être maîtrisée et suivre les recommandations en vigueur (circuit spécifique pour les produits en contact avec des médicaments antinéoplasiques).

Il est, de plus, mentionné dans toutes les recommandations de posséder des kits de décontamination dans tous les lieux où la présence de médicaments dangereux pourrait entraîner une importante exposition (unité de préparation, service de soins).

### **3.1.2. Réception**

Au Québec (17), il existe de nombreuses recommandations concernant la réception et le déballage des médicaments dangereux. Le distributeur de médicaments antinéoplasiques sépare ces médicaments des autres et identifie le colis avec le symbole C pour « cytotoxique ». A réception ; il est recommandé de vérifier l'intégrité des contenants de livraison. Le déballage des médicaments antinéoplasiques devrait être réalisé dans une zone dédiée qui devrait comporter, dans l'idéal, un évier permettant le nettoyage de l'ensemble des contenants de médicaments avant leur stockage. La manipulation des médicaments dangereux se fera sur un champ stérile à usage unique permettant de protéger les surfaces de travail de toute contamination chimique. Il est également mentionné que le film plastique ajouté sur certain flacon ne devrait pas être retiré puisqu'il a été « ajouté par le fabricant en fin de production afin de limiter le risque de contamination externe ». Enfin, l'ensemble des emballages individuels et des cartons d'emballage devraient être jetés dans des poubelles pour déchets cytotoxiques.

En France (18), il n'existe pas de recommandation spécifique pour la réception des médicaments antinéoplasiques. Des recommandations sont néanmoins faites pour la réception des médicaments en général. Plusieurs éléments de vérification doivent être effectués : « l'intégrité du conditionnement primaire et la correspondance entre le bon de livraison et l'étiquette du fournisseur ».

### 3.1.3. Stockage

Au Québec (17), le stockage des médicaments dangereux « devrait être réalisé dans une zone distincte de la zone de déballage (...) et devrait être séparé des autres médicaments ». De plus, cette zone doit être identifiée de la présence de médicaments dangereux.

Dans le but de diminuer le risque de casse, il est également recommandé d'utiliser des lieux de stockage de taille adaptée que ce soit des étagères, des tables avec rebords ou des bacs.

En France (18), il est également fait mention du stockage des médicaments antinéoplasiques. Leur stockage doit être réalisé en petite quantité dans les zones de préparation afin d'en « faciliter le nettoyage et d'éviter le risque de bris ou de confusion de flacon ».

### 3.1.4. Préparation

La préparation de médicaments antinéoplasiques doit répondre à certaines recommandations en ce qui concerne l'aménagement de la pharmacie et des équipements qu'elle utilise. L'ensemble de ces recommandations ne sera pas détaillé dans ce travail.

Concernant les recommandations sur les techniques de préparation pour limiter le risque de contamination chimique, le guide de l'ASSTSAS recommande (17) :

- Le changement du champ stérile déposé sur le plan de travail : « toutes les 3,5 heures ou lors de la préparation d'un nouveau lot de préparation, ou en cas de déversement ».
- Le nettoyage des flacons dans l'enceinte de préparation avec de l'alcool isopropylique avant de débiter la préparation.
- L'utilisation de « techniques de dilution et de prélèvement qui minimisent le risque d'exposition » : dispositif en circuit fermé, utilisation des embouts luer-lock®, ne pas remplir les seringues plus qu'au  $\frac{3}{4}$  de leur capacité, rectifier le volume prélevé avant de retirer l'aiguille du flacon, etc.
- Le nettoyage des préparations avant leur sortie de l'enceinte de préparation (nettoyage de la surface externe des contenants - seringues, poches, tubulures).
- La réalisation, à la pharmacie, du vide et de la purge des tubulures avec du solvant ainsi que l'ajout du médicament dangereux à la solution de perfusion.

De plus, l'ensemble des préparations de médicaments dangereux doit être identifié et faire mention du risque (symbole du danger cytotoxique ou le terme « cytotoxique » sur les étiquettes). Enfin le conditionnement de la préparation doit être effectué dans un sac en plastique transparent.

Dans les bonnes pratiques de préparation françaises (18), il est mentionné, que « les méthodes de préparation comportant le risque le plus faible sont à privilégier. Un système de protection est utilisé :



poste de sécurité microbiologique vertical, isolateur ou tout autre système protégeant les personnes, le produit et l'environnement ». Afin de réduire le risque de contact, il est recommandé d'installer « une séparation entre l'opérateur et les produits toxiques ». Il est également recommandé « d'utiliser de préférence un conditionnement en flacons à bouchons percutables et/ou des dispositifs de transfert par rapport aux ampoules quand ils sont disponibles ». Enfin, les préparations doivent être dispensées « prêtes à l'emploi » avec un emballage secondaire afin de garantir sa protection.

### **3.1.5. Transport**

Au Québec (17), le transport des préparations contenant des médicaments antinéoplasiques devrait se faire dans des « sacs fermés et hermétiques qui doivent être placés dans des contenants rigides dédiés, identifiés du risque de danger, résistants aux chocs, étanches et facilement nettoyable ». Lors du transport, les préparations devraient être déposées sur un champ stérile couvrant le fond du contenant rigide afin de diminuer la contamination. Enfin, il est recommandé de nettoyer les contenants rigides au moins une fois par semaine ou lorsque l'on constate un déversement.

A réception dans les services, le stockage des préparations en attente d'administration devrait être réalisé sur des étagères ou dans des bacs identifiés cytotoxique, de préférence par patient. Ces recommandations concernant le transport sont également valables pour les retours (du service de soins vers la pharmacie).

En France (18), il est recommandé que « les préparations soient transportées, dans des conditions ne présentant aucun risque pour les personnes et l'environnement et dans des conditions maintenant la qualité de la préparation ». De plus, il est mentionné qu'« après le transport, chaque fois que cela est possible, l'absence de contamination chimique du conditionnement par les produits à risque doit être vérifiée ».

### **3.1.6. Administration**

Au Québec (17), l'administration des préparations devrait utiliser « des techniques de manipulation et d'administration qui minimisent les risques d'exposition » telle que l'utilisation de systèmes sans aiguille ou des systèmes d'administration en circuit clos. Il est également mentionné le fait de positionner une compresse autour du site de déconnexion lors du retrait d'une préparation afin de contenir une fuite éventuelle. Il est rappelé que les tubulures devraient être purgées à la pharmacie mais si cela n'est pas possible, le guide préconise des techniques de purge de tubulure et de vide d'air à réaliser dans les services de soins afin de limiter le risque de contamination. Enfin, il est détaillé pour chaque voie d'administration (orale, intraveineuse directe, sous-cutanée, administration vésicale, aérosolisation, administration à domicile, etc.) chaque spécificité de l'administration afin de limiter le

risque de contamination du personnel soignant et de l'environnement. Ainsi, pour chaque situation, les travailleurs peuvent s'y référer.

En France (18), il est mentionné que, lorsque c'est possible, les préparations contenant des substances dangereuses soient présentées « prêtes à l'emploi », c'est-à-dire avec le perfuseur ou le dispositif d'administration connecté et purgé avec le solvant de dilution pour sécuriser l'administration.

Les recommandations québécoises sont donc plus précises et concernent un champ d'action plus élargi comparé aux recommandations françaises concernant la manipulation des médicaments dangereux tous au long du circuit du médicament.

## **3.2. Surveillance médicale, biologique et environnementale**

Les mesures de surveillance font parties intégrantes des mesures préventives que peuvent appliquer les établissements. Il existe trois types de surveillance : la surveillance médicale, la surveillance biologique et la surveillance environnementale. Contrairement à la manipulation des médicaments dangereux, peu de recommandations existent concernant la surveillance du risque chimique.

### **3.2.1. Surveillance médicale**

La surveillance médicale du personnel a pour objectif d'identifier les premiers symptômes d'une exposition chez le travailleur.

En agissant à un stade précoce de la maladie, la probabilité que l'effet soit réversible est plus importante. En effet, l'exposition peut être rapidement stoppée ou à minima diminuée et ainsi, empêcher que l'effet devienne irréversible pour le travailleur (19). De plus, la surveillance médicale permet d'évaluer la pertinence des contrôles déjà mis en place pour limiter la contamination comme par exemple : le port des EPI, les méthodes de préparation et d'administration, etc. (22).

La surveillance médicale consiste à l'interrogation du travailleur quant à son exposition (historique, durée, fréquence, type de produit, etc.) mais aussi à l'examen physique et à la réalisation de tests biologiques (4).

Les recommandations internationales émises par l'ISOPP (23), dans sa section 19 sur le management du risque lié à la manipulation des médicaments dangereux, font mention de la surveillance médicale. Il est répertorié une série d'éléments qui devrait être présents dans le programme de surveillance des travailleurs concernés (prise de sang avec numération de formule sanguine, bilan hépatique et urinaire, examen physique, etc.). Il est recommandé d'effectuer cette surveillance à l'embauche puis une fois par an pour les travailleurs exposés quotidiennement.

Concernant les recommandations américaines, dans son guide, l'OSHA (19) consacre un chapitre à la surveillance médicale. Quatre situations font l'objet d'une surveillance médicale pour le travailleur :

- Avant l'exposition, afin de déterminer le niveau de santé du travailleur, cela constituera un élément comparatif pour son suivi
- Tout au long de son emploi, de façon périodique : tous les ans ou tous les deux ou trois ans selon l'exposition (la durée d'exposition, l'âge et les antécédents du travailleur ou bien à la discrétion du médecin s'il juge nécessaire l'examen médical)
- Lors d'une exposition aiguë : piqûre, exposition lors d'un déversement
- A l'arrêt de l'exposition afin de procéder à un « examen de sortie ».

Pour chacune de ces circonstances, l'OSHA expose l'ensemble des examens à effectuer sur le travailleur.

De plus, l'USP (22) émet des recommandations sur la surveillance médicale dans le 18<sup>ème</sup> chapitre. De façon identique à l'ISOPP, il est exposé une série d'éléments à contrôler mais il n'est pas fait mention de la périodicité des contrôles.

Concernant les recommandations canadiennes et québécoises, l'ANORP (30) et l'OPQ (31) ne font pas mention de la surveillance médicale des travailleurs dans leurs recommandations respectives. Néanmoins, la loi sur la santé et sécurité au travail (28) recommande de prévoir « les mesures de surveillance médicale du travailleur en vue de la prévention et du dépistage précoce de toute atteinte à la santé pouvant être provoquée ou aggravée par le travail ».

En 2008, l'ASSTSAS (17) met en doute la pertinence d'un programme de surveillance médicale. Selon elle, « rien ne permet de conclure que l'examen clinique et la recherche systématique de symptômes permettent de détecter précocement des atteintes découlant de l'exposition professionnelle aux médicaments dangereux ». Il revient à chaque travailleur de la santé d'effectuer un suivi de son état de santé auprès de son médecin généraliste et de consulter au besoin. En 2008, l'ASSTSAS préconise de réaliser ce type de surveillance que dans un contexte de recherches scientifiques.

Concernant les recommandations européennes quant à la surveillance médicale, l'avis du parlement européen de 2016 (36) mentionne dans la 11<sup>ème</sup> recommandation que l'union européenne « devrait élaborer des lignes directrices de bases sur la surveillance régulière de l'exposition des travailleurs de la santé aux médicaments cytotoxiques ». Cette recommandation est large et ne cible pas le type de surveillance préconisée. Néanmoins, il est mentionné qu' « en vertu de la législation européenne actuelle, les employeurs sont tenus de proposer à leurs employés un programme de surveillance des composés cancérigènes, qui comprend la plupart des médicaments cytotoxiques ».

Les déclarations européennes de la pharmacie hospitalière de l'EAHP (37) ne font mention d'aucune surveillance en lien avec l'utilisation des médicaments antinéoplasiques au sein des établissements de santé.

Enfin, concernant les recommandations françaises, le décret 2001-97 (38) fait mention d'un examen médical par le médecin du travail avant la prise du poste (examen de référence) puis une fois par an. Il doit être constitué d'un examen clinique général et selon la nature de l'exposition, d'un ou plusieurs examens spécialisés.

Les bonnes pratiques de préparation françaises (18) de 2007 mentionnent qu'« une surveillance médicale adaptée et régulière doit être mise en place notamment au niveau immunologique, cutanée, muqueuse, etc. ».

### **3.2.2. Surveillance biologique**

La surveillance biologique a pour objectif d'identifier la présence de substances toxiques chez les travailleurs. Les recommandations de bonnes pratiques émises par la société française de médecine du travail définissent la surveillance biologique comme « l'identification et la mesure des substances de l'environnement du poste de travail ou de leurs métabolites dans les tissus, les excréta, les sécrétions ou l'air expiré des travailleurs exposés, pour évaluer l'exposition et les risques pour la santé, en comparant les valeurs mesurées à des références appropriées » (45). Le NIOSH intègre les éléments mentionnés dans cette définition mais fait également appel à la notion de génotoxicité (toxicité au niveau des gènes, chromosomes ou ADN) avec la recherche de mutation génétique, d'aberration chromosomique, etc. (26). Néanmoins, cette dernière peut être influencée par de nombreux facteurs impliqués dans la modification génomique : la consommation d'alcool ou de tabac, l'exposition à d'autres médicaments, le régime alimentaire, etc. (46). Ainsi, du fait de sa plus grande sensibilité et spécificité, la surveillance de l'exposition du personnel est le plus souvent réalisée par le dosage urinaire des médicaments dangereux ou leurs métabolites (46).

La surveillance biologique liée à l'exposition à des médicaments dangereux n'est recommandée par aucun organisme ni association du milieu médical. Dans les recommandations américaines, l'USP ne recommande pas la surveillance biologique dans les programmes de surveillance mais mentionne le fait qu'elle puisse être utile lors d'un déversement ou une exposition aiguë. Au Québec, l'ASSTSAS explique que « ce type de surveillance pourrait probablement fournir un portrait plus fidèle de l'exposition professionnelle réelle que la surveillance environnementale » mais que n'ayant pas de protocole validé pour sa mise en œuvre, ce type de dosage devrait seulement être réalisé dans un cadre de recherches scientifiques (17). Enfin en Europe et en France, ce type de surveillance est mentionnée dans la directive européenne sur la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes (34) et dans le décret français relatif au contrôle du risque chimique sur les lieux de travail (47). Ainsi, le médecin peut prescrire une surveillance biologique pour les travailleurs exposés aux médicaments dangereux mais ce n'est qu'au cas par cas, en fonction de chaque situation rencontrée. Les recommandations de bonne pratique de surveillance biologique

des expositions professionnelles aux agents chimiques décrivent la mise en œuvre à adopter pour effectuer une surveillance de qualité (45).

L'absence de valeur seuil reliée à un effet pour le travailleur rend difficile l'interprétation des dosages de ces médicaments. Elle doit donc être réalisée avec une grande prudence. De plus, le coût des différents dosages ne facilite pas la mise en place de contrôle régulier pour la surveillance de tous les travailleurs exposés aux médicaments dangereux. C'est pourquoi ce type de surveillance des travailleurs n'est mentionné qu'en cas d'exposition importante ou dans le cadre de la recherche scientifique.

A titre d'exemple, la société « Exposure control » du Dr Sessink (48) met à disposition un kit (Cyt Urine Kit<sup>®</sup>) permettant le dosage urinaire de trois médicaments antinéoplasiques : le cyclophosphamide, l'ifosfamide et le 5-fluorouracile. Ce kit permet la réalisation de 10 prélèvements urinaires ayant pour objectif d'effectuer des prélèvements sur une période de 24h.

### **3.2.3. Surveillance environnementale**

La surveillance environnementale est abordée par tous les organismes et société savantes. En effet lors de la préparation de médicaments injectables stériles, l'environnement doit être contrôlé afin de garantir l'absence de contamination microbiologique de la préparation avant administration au patient. La surveillance environnementale ne concerne néanmoins pas que le versant microbiologique. La contamination chimique est également un aspect important lorsque le médicament préparé et administré est un médicament dangereux. Depuis l'Alerte NIOSH de 2004, de plus en plus d'organismes recommandent des prélèvements de surface à la recherche de la présence de médicaments dangereux. C'est en effet une surveillance simple à mettre en œuvre et pour lesquels les résultats sont relativement rapides à obtenir.

La surveillance environnementale ne se définit pas seulement par des prélèvements de surface, des prélèvements d'air peuvent également être réalisés afin de rechercher la présence de particules de médicaments dangereux dans l'air (49).

La surveillance environnementale possède de nombreux avantages (50). Elle permet :

- La quantification de la contamination chimique permettant de faire prendre conscience du risque aux travailleurs car souvent passée inaperçue du fait des faibles quantités
- De renforcer les recommandations quant au port des EPI qui doivent être appropriés à la situation du travailleur

- Lorsqu'elle est effectuée à intervalles réguliers, elle permet d'évaluer l'efficacité et l'impact des procédures de nettoyage et de les améliorer si les prélèvements révèlent de nombreuses traces de contamination ou des résultats avec des concentrations élevées.

Au niveau international, l'ISOPP fait une synthèse de la littérature sur la surveillance environnementale mais n'émet aucune recommandation.

Concernant les recommandations américaines, l'USP (22) recommande d'effectuer des prélèvements de surface tous les 6 mois ou plus si besoin. Il est également ciblé des zones de prélèvement, zones jugées les plus à risque de contamination. Enfin, l'USP reconnaît qu'il n'existe aucune norme relative à une valeur acceptable de la contamination de surface par les médicaments dangereux. Néanmoins, en se basant sur des résultats de certaines études, l'USP mentionne un seuil maximal de contamination de surface au cyclophosphamide de 1 ng/cm<sup>2</sup>. En effet, selon ces études, cette concentration entraînait l'absorption du médicament chez les travailleurs exposés.

Concernant les recommandations québécoises, l'ASSTSAS (17) et l'OPQ (31) estiment qu'une surveillance régulière est importante et doit être réalisée tous les 6 mois au minimum. Des prélèvements de surfaces doivent également avoir lieu lors d'événements intercurrents tels que la casse d'un flacon, le déversement d'une poche dans l'unité de soins, etc. Ces recommandations ont été reprises par l'ANORP (30) afin de les recommander à l'ensemble des provinces du Canada. Le CSHP (29), recommande quant à lui, d'effectuer ces prélèvements au moins une fois par an. Enfin, dans le guide de l'ASSTSAS, il est rappelé qu'il n'existe aucune valeur seuil déterminée par les organismes de santé et de sécurité du travail en ce qui concerne la contamination chimique aux antinéoplasiques. Les auteurs recommandent donc d'appliquer le principe ALARA (« as low as reasonably achievable ») c'est-à-dire de rechercher des concentrations les plus faibles possibles. Ils font néanmoins mention du seuil émit par les USP de 1 ng/cm<sup>2</sup> pour le cyclophosphamide.

En ce qui concerne les recommandations européennes, de façon identique à la surveillance médicale, les recommandations sur la surveillance environnementale aux médicaments dangereux sont très peu présentes. La 11<sup>ème</sup> recommandation de l'avis du parlement européen (36) peut également être interprétée pour la surveillance environnementale. Il est, de plus, fait mention que « des mesures régulières de la surveillance avaient un impact plus important sur la réduction de la contamination et l'exposition des travailleurs qu'une simple mesure ».

Enfin, en ce qui concerne les recommandations françaises, les bonnes pratiques de préparation recommandent de « valider et maîtriser la méthode de préparation des médicaments dangereux afin de limiter les risques de contamination des locaux de préparation. Afin d’y parvenir, des contrôles environnementaux adaptés peuvent être mis en place ».

Malgré l’absence de valeur seuil, certains auteurs de la littérature ont cependant décidé de fixer des objectifs seuils suite aux résultats de plusieurs établissements (comme par exemple le 75<sup>ème</sup> ou 90<sup>ème</sup> percentile)(51,52). Ces objectifs ont seulement pour vocation une interprétation des résultats et leur comparaison éventuelle. Ils ne sont pas déterminés pour garantir des concentrations sûres pour la santé des travailleurs (46). Ainsi, les intervenants devraient cibler leurs actions correctrices pour les valeurs mesurées localement qui sont supérieures au 75<sup>ème</sup> ou 90<sup>ème</sup> percentile des valeurs mesurées dans un programme de surveillance.

Afin de mettre en œuvre une telle surveillance, plusieurs organismes, laboratoires ou sociétés ont développé des kits de prélèvement et des techniques d’analyse. Il ne semble pas exister à ce jour de répertoire ou de sites permettant de recenser l’ensemble des prestataires de services de dosages de médicaments dangereux sur les surfaces.

En France, la contamination chimique aux antinéoplasiques préoccupe de plus en plus. En effet, plusieurs laboratoires ont développé des techniques d’analyse permettant le dosage des médicaments antinéoplasiques (53). Le laboratoire de pharmacologie-toxicologie du CHU de Bordeaux en est un exemple avec le développement d’une technique de métrologie surfacique de haute sensibilité (54).

De plus, en Europe, certaines sociétés ont développé leurs propres kits de prélèvement et les ont mis à disposition sur demande. La société « Exposure control » du Dr Sessink (48) en est un exemple. Elle propose des kits de prélèvement (Cyto Wipe Kit<sup>®</sup>) permettant la détection de plusieurs médicaments antinéoplasiques :

- Un premier kit permettant la recherche de cyclophosphamide, d’ifosfamide, de 5-fluorouracile et de méthotrexate
- Trois autres kits permettant respectivement la détection d’étoposide, de mitomycine C et de 6 mercaptopurine
- Un dernier kit permettant la détection des médicaments à base de platine.

Ces kits permettent de réaliser six prélèvements qui devront être envoyés en laboratoire pour analyse.



Au Québec, afin d'encourager les établissements québécois à effectuer régulièrement des mesures environnementales, le guide de l'ASSTSAS (13), repris par la norme 2014.02 (28) de l'OPQ, informe que le laboratoire de toxicologie de l'institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a développé une technique analytique permettant le dosage de neuf médicaments antinéoplasiques par chromatographie liquide ultraperformante couplée à la spectrométrie de masse (UPLC-MS/MS). Des kits de 12 prélèvements sont ainsi disponibles sur demande pour l'ensemble des établissements du Canada. Les prélèvements devront également être renvoyés à l'INSPQ pour analyse.

Enfin, une société américaine met à disposition un kit (HD check<sup>®</sup>, BD, Franklin Lakes, NJ, USA) (55) permettant la détection de méthotrexate et de doxorubicine. C'est un test de détection rapide permettant de s'affranchir de l'envoi des prélèvements pour analyse.

L'année 2019 marque le 15<sup>ème</sup> anniversaire de la publication de l'alerte du NIOSH concernant l'exposition professionnelle aux médicaments dangereux (4) mais également le 10<sup>ème</sup> anniversaire du programme de surveillance environnementale élaboré par l'équipe de l'URPP du CHU Sainte-Justine (Montréal, Québec) en collaboration avec l'ASSTSAS et l'INSPQ. Ce programme consiste à mesurer régulièrement (au moins annuellement ou plus souvent si l'établissement le demande) la contamination à l'état de traces sur 12 sites d'échantillonnage prédéterminés, selon une procédure normalisée qui est en vigueur depuis le début du programme de surveillance.

## **Partie II : Evaluation de la contamination de surface par neuf antinéoplasiques dans 93 centres hospitaliers canadiens**

L'utilisation de médicaments antinéoplasiques n'est pas dénuée de risque pour les travailleurs. Ainsi, une analyse des risques au niveau de chaque établissement de santé doit permettre d'identifier toutes les stratégies pertinentes à mettre en œuvre afin de diminuer ce risque de contamination. L'une d'elles est l'évaluation de la contamination résiduelle de médicaments antinéoplasiques sur les surfaces de travail.

Les résultats de l'étude multicentrique proposée par l'URPP pour l'année 2019 sont exposés dans cette deuxième partie. L'objectif principal était de décrire la contamination environnementale par les médicaments dangereux du groupe 1 selon la classification du NIOSH 2016 dans les pharmacies d'oncologie et les hôpitaux de jour d'oncologie du Canada.

### **1. Matériel et méthode**

#### **1.1. Recrutement des hôpitaux participants**

Cette étude transversale est basée sur un échantillon volontaire d'hôpitaux canadiens. Le 7 décembre 2018, un courriel de recrutement a été envoyé aux directeurs des départements de pharmacie des hôpitaux canadiens comptant au minimum 50 lits de soins actifs (n=202 directeurs des 11 provinces et territoires canadiens, par ordre alphabétique : Alberta [n=12], Colombie-Britannique [n=23], Île-du-Prince-Édouard [n=2], Manitoba [n=13], Nouveau-Brunswick [n=8], Nouvelle-Écosse [n=9], Ontario [n=62], Québec [n=62], Saskatchewan [n=6], Terre-Neuve-et-Labrador [n=2] et Territoires du Nord-Ouest [n=3]). Un courriel de rappel a été renvoyé par la suite.

#### **1.2. Échantillonnage**

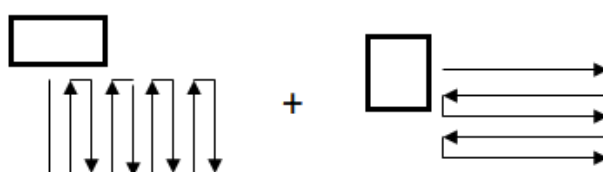
Douze sites de prélèvement normalisés ont été spécifiés pour les enquêtes annuelles de surveillance :

- Six sites dans le secteur de la pharmacie en oncologie : comptoir de réception des produits, étagère de stockage, grille frontale du poste de sécurité microbiologique (PSM), plancher devant le PSM, bac de transport, comptoir post préparation (avant validation par le pharmacien)
- Six sites en hôpital de jour : bac de rangement avant administration, tablette près du patient utilisée lors de la mise en place de la chimiothérapie, bras du fauteuil de traitement, table dans la chambre du patient, bureau dans la salle des infirmières, contenant extérieur d'une chimiothérapie.

Ces sites ont été choisis pour répondre à deux objectifs : le premier était de représenter l'exposition potentielle des travailleurs dans ces deux secteurs pour chaque hôpital et le second était de permettre la comparaison des données avec les études antérieures, qui ont été menées annuellement depuis 2010 (56,57). Malgré la spécification de sites d'échantillonnage normalisés, la personne responsable de la surveillance dans un établissement donné pouvait choisir d'échantillonner d'autres sites pour des raisons propres au milieu local. Les données pour tous les sites d'échantillonnages qui ne correspondaient pas à l'un des sites prédéterminés ont été exclues de l'analyse.

Dans chaque hôpital, l'échantillonnage a été effectué sur une seule journée entre janvier et mai 2019. Pour les hôpitaux situés près de l'établissement d'attache des chercheurs, les échantillons ont été prélevés par la même personne (un assistant de recherche). Pour les hôpitaux éloignés de cet établissement, les échantillons ont été prélevés par un employé de l'hôpital participant. Afin de réduire la variabilité des méthodes d'échantillonnage, ces personnes ont été formées à l'aide d'une vidéo, de descriptions et de photographies des sites et des procédures d'échantillonnage normalisés (Annexe 1 et 2). La technique d'échantillonnage et les méthodes d'analyse étaient identiques à celles utilisées lors des précédentes études (57). En résumé, pour chaque échantillon, une surface d'environ 600 cm<sup>2</sup> (20 cm sur 30 cm) a été échantillonnée avec une lingette de 6 cm sur 8 cm (Lingette WypAll X60 - Kimberly Clark Professional, Newton Square, Pennsylvanie). L'échantillonnage s'est réalisé en effectuant 4 passages sur la zone de 600 cm<sup>2</sup> : une fois horizontalement et une fois verticalement (Figure 1) pour chaque côté de la lingette de prélèvement. Cette lingette a été préalablement humidifiée avec 1 ml de solution (90 % d'acétate d'ammonium à 5 mmol/L et 10 % de méthanol).

Figure 1 : Quadrillage de prélèvement effectué pour l'échantillonnage



Les sites ont été échantillonnés à la fin d'une journée de travail ou le matin, avant le nettoyage des surfaces, pour montrer l'impact d'une journée de production. Les lingettes de prélèvements ont ensuite été stockées entre 2°C et 8°C dans un tube de 50 mL en polypropylène. L'ensemble des tubes ont été envoyé à l'INSPQ pour analyse dans les conditions respectant les recommandations du laboratoire.

### 1.3. Analyse des échantillons

Le coût des analyses réalisées dans cette étude a été directement prit en charge par les hôpitaux participants.

L'ensemble des échantillons a été testé pour un total de neuf médicaments dangereux du groupe 1 selon la classification NIOSH 2016 (10). Ces médicaments ont été choisis parce qu'ils étaient parmi les plus utilisés au Québec au moment de l'étude et parce qu'il existait une méthode analytique disponible. Six médicaments antinéoplasiques ont été quantifiés : cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate, gemcitabine, 5-fluorouracile (5-FU) et irinotécan. Les échantillons ont également été analysés pour trois autres médicaments antinéoplasiques sans quantification : docétaxel, paclitaxel et vinorelbine. En effet, ces trois médicaments n'ont pas pu être quantifiés de manière fiable par le laboratoire car ils ne répondaient pas aux critères de validation de leur méthode quantitative. Néanmoins des données qualitatives ont été relevées et transmises aux hôpitaux pour permettre de localiser les contaminations à un niveau détectable. La quantification et la détection de médicaments antinéoplasiques dans les échantillons ont été effectuées par chromatographie liquide ultraperformante couplée à la spectrométrie de masse (UPLC-MS/MS) (Acquity UPLC® chromatographic system coupled with a Xevo TQ-S tandem mass spectrometer, Waters, Milford, MA, USA). La chromatographie a été réalisée sur une colonne C18 Acquity UPLC HSS (High strength silica) T3 (2,1 × 100 mm, 1,8 µm ; Waters, Milford, MA, USA) en utilisant une élution en gradient à partir de 2/98 acétonitrile/acide formique 0,1 % à 60/40 Acétonitrile/acide formique 0,1% sur 3 min. Tous les tests ont été effectués à l'INSPQ sur le même équipement. Pour chaque médicament dangereux, la limite de détection (LOD) et la limite de quantification (LOQ) sont présentées dans le tableau I. Le plus petit résultat rapporté aux hôpitaux participants a été fixé à la limite de détection.

Tableau I - Limites de détection et de quantification des neuf médicaments antinéoplasiques

Médicaments antinéoplasiques	Limites de détection (ng/cm <sup>2</sup> )	Limites de quantification (ng/cm <sup>2</sup> )
Cyclophosphamide	0,0010	0,0033
Docétaxel	0,3000	0,3000
5-Fluorouracile	0,0400	0,1400
Gemcitabine	0,0010	0,0010
Ifosfamide	0,0040	0,0055
Irinotécan	0,0030	0,0060
Méthotrexate	0,0020	0,0060
Paclitaxel	0,0400	0,1200
Vinorelbine	0,0100	0,0120

L'efficacité des lingettes de prélèvement sur les surfaces a été précédemment évaluée et décrit pour les substances les plus hydrophobes analysées dans cette étude (cyclophosphamide, ifosfamide et méthotrexate). Pour cela, des taux de récupération ont été réalisés sur des surfaces prédéterminées telles que l'acier inoxydable, les sols en linoléum, le plastique (polychlorure de vinyle) et les surfaces stratifiées en mélamine (58). Après contamination volontaire d'une surface prédéfinie par un antinéoplasique, les auteurs ont laissé sécher le dépôt puis ont réalisé un échantillonnage de cette surface sans effectuer de nettoyage. Pour chaque antinéoplasique, l'expérience a été réalisée en triplicata. L'analyse des échantillons a été réalisée par UPLC-MS/MS. Le taux de récupération moyen des lingettes sur les surfaces était de 79 % et le coefficient de variation de 22 %. Le taux de récupération allait de 67 % à 89 % pour l'acier inoxydable (coefficient de variation de 5 % à 8 %), de 79 % à 102 % pour la mélamine (coefficient de variation de 1 % à 3 %), de 89 % à 92 % pour le plastique (coefficient de variation de 4 % à 6 %) et de 37 % à 82 % pour le linoléum (coefficient de variation de 7 % à 22 %) (58). Tous les autres médicaments de l'étude actuelle sont plus hydrophiles que les médicaments mentionnés ci-dessus et devraient s'avérer plus faciles à enlever des surfaces puisqu'une solution d'acétate d'ammonium/méthanol est utilisée pour récupérer les substances.

#### **1.4. Communication des résultats aux hôpitaux**

Une fois l'étude terminée, chaque hôpital participant a reçu un accès sécurisé à un site internet à partir duquel il a pu récupérer ses résultats de l'année 2019, ainsi que les résultats des années antérieures le cas échéant. Les résultats étaient présentés sous forme de tableaux : un premier tableau résumant le profil général de chaque site de prélèvement tous médicaments confondus (Figure 2) puis neuf tableaux exposant les résultats par site de prélèvement pour une molécule (soit un tableau par médicament dangereux recherché) (Figure 3).

Les sites de prélèvement dont les résultats étaient supérieurs au 75<sup>ème</sup> ou 90<sup>ème</sup> percentile canadien ont été mis en évidence par un code couleur (orange pour les résultats compris entre le 75<sup>ème</sup> et le 90<sup>ème</sup> percentile et rouge pour les résultats supérieurs au 90<sup>ème</sup> percentile), pour permettre aux hôpitaux de cibler toute mesure corrective.

Figure 2 - Tableau général avec les résultats de l'hôpital par sites de prélèvement, tous médicaments dangereux confondus

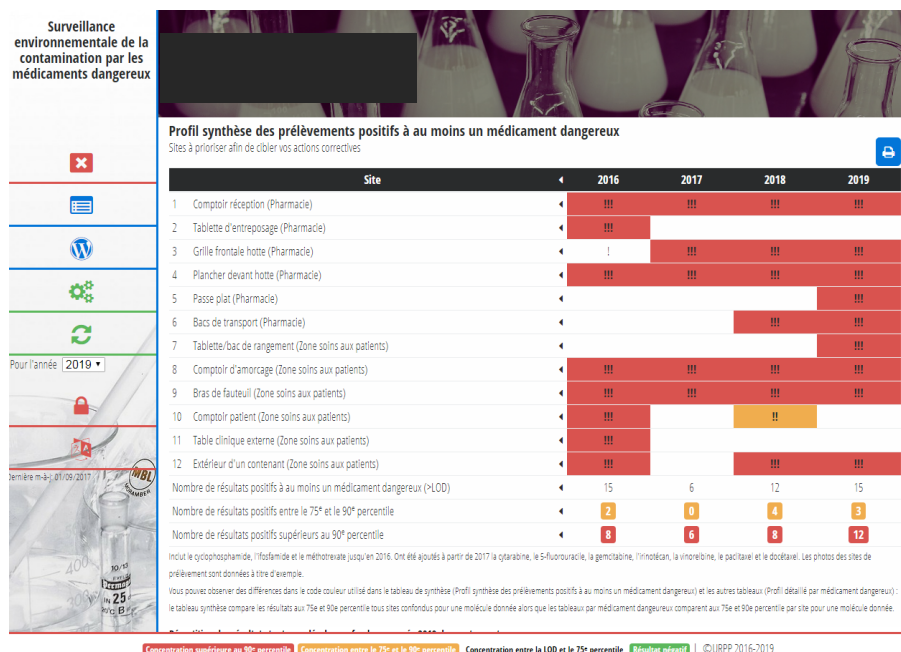
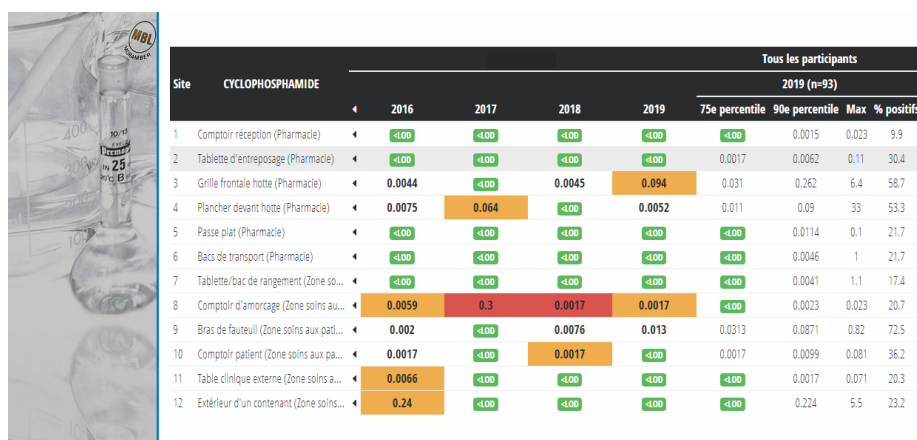


Figure 3 - Exemple de tableau avec les résultats de l'hôpital par site de prélèvement pour un médicament dangereux (ici le cyclophosphamide)



## 1.5. Analyse des résultats

La proportion d'échantillons positifs a été calculée. Un échantillon était considéré positif pour un médicament si le résultat était supérieur à la limite de détection et si le pic du quantificateur se situait à l'intérieur de la tolérance maximale du calibrateur moyen pour les critères de confirmation (rapport signal/bruit > 3, temps de rétention  $\pm$  0,02 min, rapport quantificateur/ion qualificateur  $\pm$  20 %). Des analyses statistiques descriptives (percentiles) ont été effectuées avec le logiciel SPSS (SPSS Statistics for Windows version 25.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA). Pour la réalisation des statistiques, les concentrations d'un médicament donné se situant entre la LOD et la LOQ, ont reçu une valeur de

concentration correspondant à la LOQ divisée par 2 (59). Les concentrations inférieures à la LOD ont, quant à elles, reçu une valeur de concentration correspondant à la LOD divisée par 2 (60).

Les hôpitaux participant à cette étude appliquaient leurs propres politiques et procédures locales pour la préparation, l'administration, le nettoyage de surface, la gestion des déchets et d'autres aspects de la manipulation des médicaments. À l'aide d'un questionnaire standardisé (Annexe 3), ces différentes pratiques ont été demandées pour l'exercice financier 2018/2019. Grâce à ces données, des sous analyses ont été effectuées pour explorer l'impact de plusieurs facteurs sur la contamination au cyclophosphamide : l'utilisation de médicaments antinéoplasiques, le retrait de l'emballage extérieur, le nettoyage des flacons après réception, l'utilisation de dispositifs de transfert en circuit fermé et la purge des tubulures à la pharmacie. Un test de Kolmogorov-Smirnov pour des échantillons indépendants a été utilisé afin de comparer les résultats. Une valeur  $p$  inférieure à 0,05 a été jugée statistiquement significative.

## 2. Résultats

### 2.1. Participants à l'étude

Au total, 93 hôpitaux canadiens ont participé en 2019. Les caractéristiques de l'ensemble des participants sont décrites dans le tableau II ci-dessous.

Tableau II – Caractéristiques des hôpitaux participants

Caractéristiques	Hôpitaux (n=93)	
	N	%
<b>Province</b>		
Québec	67	72,0
Ontario	17	18,3
Nouveau Brunswick	7	7,5
Manitoba	1	1,1
Nouvelle Écosse	1	1,1
<b>Participation aux précédentes études de surveillance (depuis 2016)</b>		
Oui	53	57,0
Non	40	43,0
<b>Taille du service d'oncologie : nombre de lits d'hospitalisation</b>		
< 15	67	72,0
≥ 15	24	25,8
Données manquantes	2	2,2



<b>Taille du service d'oncologie : nombre de chaises - lits en hôpital de jour</b>		
< 15	56	60,2
≥ 15	36	38,7
Données manquantes	1	1,1
<b>Nombre de préparations de médicaments antinéoplasiques / an</b>		
< 4000	38	40,9
≥ 4000	43	46,2
Données manquantes	12	12,9
<b>Utilisation de cyclophosphamide / an (g)</b>		
< 250	43	46,2
≥ 250	48	51,6
Données manquantes	2	2,2
<b>Retrait de l'emballage extérieur après réception</b>		
Oui	74	79,6
Non	19	20,4
<b>Nettoyage des flacons après réception</b>		
Oui	73	78,5
Non	20	21,5
<b>Utilisation des systèmes clos de transfert de médicaments</b>		
Oui	53	57,0
Pour ≥ 90% des préparations	37	NA
Pour < 90% des préparations	13	NA
Données manquantes	3	NA
Non	40	43,0
<b>Utilisation des systèmes clos de transfert de médicaments*</b>		
Oui pour le cyclophosphamide	42	45,2
Seulement en pharmacie pour la préparation	7	NA
Seulement en hôpital de jour pour l'administration	7	NA
En pharmacie et hôpital de jour	28	NA
Non pas pour le cyclophosphamide	51	54,8
<b>Purge de la tubulure des médicaments antinéoplasiques</b>		
En pharmacie (pour ≥ 90% des préparations)	67	72,0
Dans le service de soins (pour ≥ 90% des préparations)	24	25,8
Autres**	2	2,2

Légende : NA : non applicable (les proportions n'ont pas été calculées dans les sous-groupes)

\* Les systèmes clos de transfert de médicaments utilisés étaient : ChemoClave System<sup>®</sup> (ICU Medical Inc, San Clemente, California, USA) (n=23) ; Phaseal<sup>®</sup> (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, New Jersey, USA) (n=11) ; Equashield<sup>®</sup> (EquaShield Medical, Port Washington, New York, USA) (n=4) ; Arisure<sup>®</sup> (Yukon Medical, Durham, North Carolina, USA) (n=3) ; Tevadaptor<sup>®</sup> (Teva Medical, PethaTikva, Israel) (n=1).

\*\* Pour 2 hôpitaux, la purge de la tubulure des médicaments antinéoplasiques n'était pas faite à  $\geq 90$  % à la pharmacie ou dans le service de soins.

## 2.2. Résultats généraux

Un total de 1 110 échantillons de surface a été obtenu, dont 65 ont été exclus car ils ne correspondaient pas à un site d'échantillonnage normalisé. Sur les 1 045 échantillons restants, 551 ont été obtenus en pharmacie d'oncologie et 494 en hôpital de jour. Les trois médicaments dangereux les plus couramment utilisés étaient le 5-FU, la gemcitabine et le cyclophosphamide (quantités annuelles médianes utilisées dans les 93 hôpitaux : 1 885 g, 336 g et 281 g, respectivement). Ces médicaments étaient aussi les plus fréquemment détectés positifs dans les échantillons de l'étude (8,5 % [89/1045] des échantillons pour le 5-FU, 20,3 % [212/1045] des échantillons pour la gemcitabine et 32,4 % [339/1045] des échantillons pour le cyclophosphamide) (Tableau III).

Tableau III - Contamination de surface et rapport d'utilisation annuelle de médicaments antinéoplasiques

Médicaments antinéoplasiques	Nb. (%) d'échantillons positifs (n =1 045)	Contamination de surface (ng/cm <sup>2</sup> )*			Rapport d'utilisation annuelle (g) (n=78 hôpitaux)	
		75 <sup>ème</sup> percentile	90 <sup>ème</sup> percentile	Max	Médiane	Max
Cyclophosphamide	339 (32,4)	0,0017	0,0214	33	281	2 316
Gemcitabine	212 (20,3)	< 0,0010	0,0059	260	336	2 904
5-Fluorouracile	89 (8,5)	< 0,0400	< 0,0400	160	1885	1 1705
Méthotrexate	50 (4,8)	< 0,0020	< 0,0020	120	3,78	1 994
Ifosfamide	43 (4,1)	< 0,0040	< 0,0040	0,38	3	1 212
Irinotécan	16 (1,5)	< 0,0030	< 0,0030	0,15	64,50	360
Paclitaxel	8 (0,77)	NA	NA	NA	48,65	825
Vinorelbine	3 (0,29)	NA	NA	NA	1,85	20
Docétaxel	0 (0)	NA	NA	NA	13,92	90,6

Légende : Max : maximum ; NA : non applicable car ces médicaments ne sont pas quantifiés ; Nb. : nombre

\* Pour tous les médicaments, la concentration minimale mesurée était inférieure à la limite de détection.

### 2.3. Résultats par sites de prélèvement

La proportion d'échantillons positifs pour au moins un médicament antinéoplasique était plus élevée au niveau des sites de pharmacies qu'au niveau des hôpitaux de jour (47,5 % [262/551] contre 40,9 % [202/494]). Les sites les plus fréquemment contaminés étaient la grille frontale du PSM (81,5 % [75/92] des échantillons positifs), l'accoudoir d'un fauteuil de traitement (75,8 % [69/91]) et le plancher devant le PSM (65,2 % [60/92]) (Tableau IV).

Tableau IV - Contamination en fonction du site de prélèvement

Sites de prélèvement (n échantillon)	Prélèvement positif pour au moins un médicament antinéoplasique [n (%)]	Prélèvement positif pour le cyclophosphamide [n (%)]	Concentration en Cyclophosphamide (ng/cm²)		
			75 <sup>ème</sup> percentile	90 <sup>ème</sup> percentile	Maximum
Sites de prélèvement dans la « zone pharmacie »					
Grille frontale du poste de sécurité microbiologique (n=92)	75 (81,5)	54 (58,7)	0,0308	0,2530	6,4
Plancher devant le poste de sécurité microbiologique (n=92)	60 (65,2)	49 (53,3)	0,0110	0,0890	33
Etagère de rangement (n=92)	51 (55,4)	28 (30,4)	0,0017	0,0062	0,11
Plateau/bac de transport (n=92)	31 (33,7)	20 (21,7)	< 0,0010	0,0046	1
Passe plat (n=92)	27 (29,3)	20 (21,7)	< 0,0010	0,0111	0,1
Comptoir de réception (n=91)	18 (19,8)	9 (9,9)	< 0,0010	0,0014	0,023
<b>Sous-total (zone pharmacie) (n=551)</b>	262 (47,5)	180 (32,7)	0,0017	0,0216	33
Sites de prélèvement dans la zone « hôpital de jour »					
Accoudoir d'un fauteuil de traitement (n=91)	69 (75,8)	66 (72,5)	0,0280	0,0852	0,82
Surface extérieure d'un contenant (n=82)	29 (35,4)	19 (23,2)	< 0,0010	0,2160	5,5
Comptoir d'amorçage / validation de la chimiothérapie (n=87)	29 (33,3)	18 (20,7)	< 0,0010	0,0021	0,023
Table dans la chambre du patient (n=69)	29 (42,0)	25 (36,2)	0,0017	0,0092	0,081
Table ou comptoir dans le service de soins (n=79)	23 (29,1)	16 (20,3)	< 0,0010	0,0017	0,071
Etagère ou bac de rangement (n=86)	23 (26,7)	15 (17,4)	< 0,0010	0,0041	1,1
<b>Sous-total (zone service de soins) (n=494)</b>	202 (40,9)	159 (32,2)	0,0017	0,0220	5,5
<b>Total (n=1045)</b>	464 (44,4)	339 (32,4)	0,0017	0,0214	33

## 2.4. Résultats du cyclophosphamide

Le nettoyage avec une solution d'hypochlorite de sodium était très variable d'un hôpital à l'autre et n'était pas associé à un taux de contamination inférieur à celui observé avec d'autres produits. Peu d'hôpitaux utilisaient une solution d'hypochlorite de sodium sur les accoudoirs des fauteuils de traitement (19,3 % [18/93]), alors qu'ils l'utilisaient plus souvent sur le plancher devant le PSM (34,1 % [31/93]) et sur la grille frontale du PSM (67,7 % [63/93]).

Quatre facteurs ont été associés au niveau de contamination par le cyclophosphamide, tous liés à la taille de l'établissement de santé : le nombre de lits d'hospitalisation, le nombre de chaises ou de lits en hôpital de jour, le nombre de préparations antinéoplasiques préparées annuellement et la quantité totale de cyclophosphamide utilisée annuellement. Les facteurs suivants n'ont pas été statistiquement associés au niveau de contamination par le cyclophosphamide : le retrait de l'emballage extérieur après réception des médicaments en pharmacie, le nettoyage des flacons après réception, l'utilisation d'un dispositif de transfert en circuit fermé et la purge des tubulures effectuée à la pharmacie (Tableau V).

Tableau V - Distribution de la concentration de cyclophosphamide par rapport aux facteurs explicatifs potentiels

Facteurs (n échantillon)	Distribution de la concentration de cyclophosphamide (ng/cm <sup>2</sup> )		p value de la comparaison entre les deux groupes
	75 <sup>ème</sup> perc.	90 <sup>ème</sup> perc.	
Participation aux précédentes études de surveillances (depuis 2016)			0,644
Oui (n=611)	0,0017	0,0248	
Non (n=434)	0,0017	0,0195	
Taille du service d'oncologie : nombre de lits d'hospitalisation			< 0,0001
< 15 (n=751)	0,0017	0,0170	
≥ 15 (n=277)	0,0073	0,0834	
Taille du service d'oncologie : nombre de chaises - lit en hôpital de jour			< 0,0001
< 15 (n=624)	0,0017	0,0170	
≥ 15 (n=414)	0,0053	0,0405	

Nombre de préparations de médicaments antinéoplasiques / an			< 0,0001
< 4000 (n=417)	<0,0010	0,0114	
≥ 4000 (n=490)	0,0044	0,0288	
Utilisation de Cyclophosphamide / an (g)			< 0,0001
< 250 (n=471)	<0,0010	0,0078	
≥ 250 (n=553)	0,0058	0,0494	
Retrait de l’emballage extérieur après réception			0,999
Oui (n=838)	0,0017	0,0200	
Non (n=207)	0,0017	0,0234	
Nettoyage des flacons après réception			0,858
Oui (n=826)	0,0017	0,0200	
Non (n=219)	0,0036	0,0310	
Utilisation des systèmes clos de transfert de médicaments pour le cyclophosphamide en hôpital de jour			0,335
Oui (n=181)	0,0017	0,0110	
Non (n=313)	0,0017	0,0266	
Utilisation des systèmes clos de transfert de médicaments pour le cyclophosphamide à la pharmacie			0,132
Oui (n=209)	0,0017	0,0120	
Non (n=342)	0,0040	0,0284	
Purge des tubulures des médicaments antinéoplasiques			0,288
En hôpital de jour pour ≥ 90% des préparations (n=269)	0,0040	0,0640	
En pharmacie pour ≥ 90% des préparations (n=752)	0,0017	0,0180	

Légende : perc. : percentile

## 2.5. Comparaison annuelle des résultats des établissements ayant déjà participé à l’étude multicentrique

Cinquante-trois établissements ont participé au programme de surveillance depuis 2016. Depuis, il y a eu une diminution progressive du 75<sup>ème</sup> percentile de la concentration de cyclophosphamide de ces 53 hôpitaux (Figure 4). Le 90<sup>ème</sup> percentile a, quant à lui, diminué de façon importante entre 2016 et 2017 puis s’est stabilisé par la suite (Figure 5). Lors de l’analyse des résultats de ces 53 hôpitaux, la proportion d’échantillons ayant donné un résultat positif pour au moins un médicament antinéoplasique

était de 47,7 % (284/595) en 2016, 45,8 % (281/613) en 2017, 45,5 % (277/609) en 2018 et 47,3 % (289/611) en 2019.

Figure 4 - Les valeurs du 75<sup>ème</sup> percentile pour la concentration de cyclophosphamide (ng/cm<sup>2</sup>) dans les établissements de santé participant au programme de surveillance depuis 2016 (n=53)

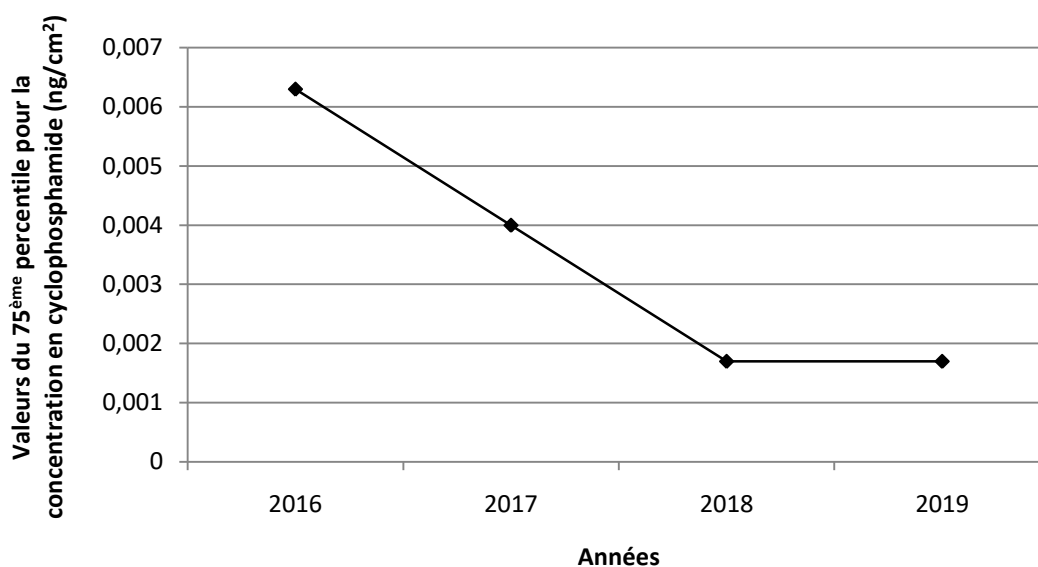
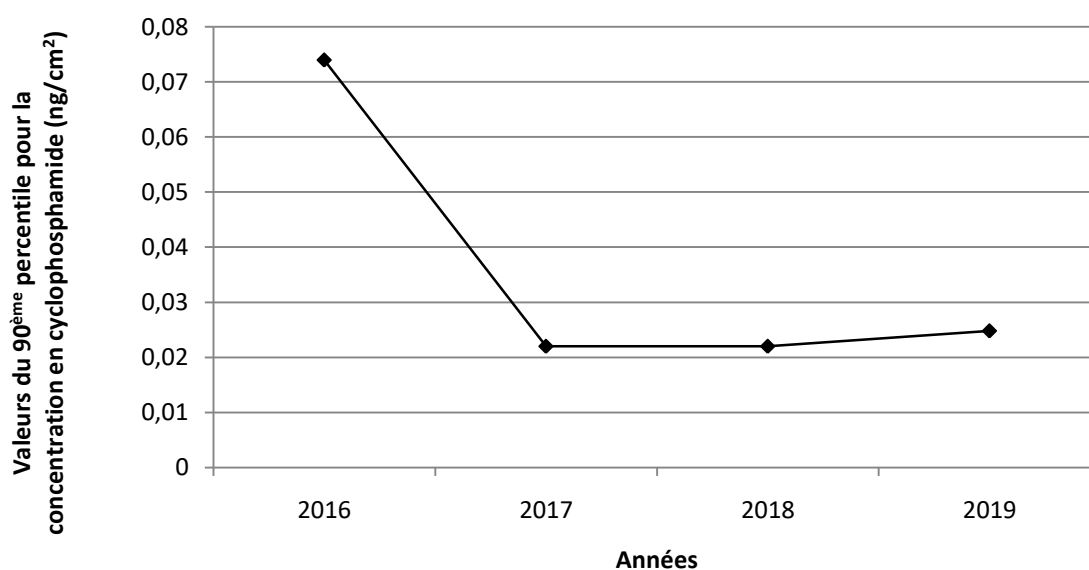


Figure 5 - Les valeurs du 90<sup>ème</sup> percentile pour la concentration de cyclophosphamide (ng/cm<sup>2</sup>) dans les établissements de santé participant au programme de surveillance depuis 2016 (n=53)





### 3. Discussion

Cette étude présente le profil de contamination environnementale de neuf médicaments dangereux du groupe 1 selon la classification NIOSH 2016 dans 93 hôpitaux canadiens en 2019. Elle s'inscrit dans un programme de surveillance proposé tous les ans et dont les résultats sont publiés dans la littérature. Salch et al. ont récemment publié une étude sur les résultats de contamination de 338 hôpitaux américains pour la période de 2009 à 2015 (61). Bien que cette étude présente des données sur un grand nombre d'échantillons ( $n = 5\,842$ ), la procédure de prélèvement des échantillons était variable d'un échantillon à l'autre (par exemple, certains échantillons ont été recueillis avant le nettoyage des surfaces, alors que d'autres ont été recueillis après nettoyage), les résultats présentés ne se basent pas sur les percentiles, et les auteurs ne mentionnent pas les limites de détection et de quantification. Ces facteurs limitent la capacité de comparer ces résultats avec ceux de l'étude décrite dans ce travail.

D'autres auteurs ont publié des études ponctuelles impliquant de nombreux hôpitaux (62–65). Par exemple, Bartel et al. (66) ont mesuré la contamination environnementale pour deux médicaments dangereux du groupe 1 de la classification NIOSH 2016 dans 13 établissements américains. Fleury-Souverain et al. (52) ont mesuré la contamination environnementale de 10 médicaments dangereux du groupe 1 de la classification NIOSH 2016 dans 24 installations en Suisse.

#### 3.1. Antinéoplasiques retrouvés sur les surfaces

Des neuf médicaments dangereux ciblés dans cette étude, des traces de tous ces médicaments ont été trouvés sauf du docétaxel (Tableau III). Pour six médicaments (ifosfamide, méthotrexate, 5-FU, irinotécan, paclitaxel et vinorelbine), la proportion des échantillons ayant donné des résultats positifs était faible, allant de 0,29 % à 8,5 %. Les deux autres médicaments dangereux restants étaient plus répandus : la gemcitabine (20,3 %) et le cyclophosphamide (32,4 %).

Parmi les médicaments dangereux qui ont été ciblés dans cette étude et dans les études antérieures, le cyclophosphamide a généralement présenté des niveaux de contamination plus élevés que les autres. Dans les études publiées dans la littérature, la proportion d'échantillons de surface positifs au cyclophosphamide variait de 17,2 % à 83 % (52,64,65,67–69).

Bien que le cyclophosphamide ait été le troisième médicament le plus fréquemment utilisé dans cette étude, la quantité médiane de cyclophosphamide utilisée par les hôpitaux participant était 6,7 fois plus faible que la quantité médiane de 5-FU (281 g contre 1 885 g). En ce qui concerne la contamination à l'état de traces, la proportion d'échantillons positifs au cyclophosphamide était plus élevée que celle des échantillons positifs au 5-FU (32,4 % contre 8,5 %). Deux hypothèses sont proposées pour expliquer ces résultats. Le cyclophosphamide est disponible sous forme de poudre, qui est fournie dans un flacon ; elle doit donc être dissoute et diluée avant la préparation et l'administration ; à l'inverse du 5-FU qui est déjà dilué. Cette manipulation supplémentaire augmente le risque de contamination par le cyclophosphamide. De plus, il peut être plus difficile d'éliminer le cyclophosphamide que le 5-FU des

surfaces contaminées, étant donné les caractéristiques physico-chimiques de chaque molécule (par exemple la balance hydrophile/lipophile des molécules). En effet, le 5-FU est un médicament plutôt hydrophile, il peut être plus facilement résorbé de la surface selon la solution utilisée pour le nettoyage. Plusieurs auteurs ont montré que l'eau pouvait être une bonne solution de décontamination pour de tels composés (70,71). De plus, Soubieux et al. (72) et Adé et al. (73) ont montré qu'il faut habituellement plusieurs nettoyages successifs pour éliminer toute trace de cyclophosphamide.

La contamination par les médicaments dangereux suit une distribution non paramétrique : non détectable pour la plupart des échantillons, faible contamination à l'état de traces pour la plupart des échantillons positifs et quelques valeurs plus élevées, probablement liées à des déversements, des situations ou des manipulations inhabituelles. Il est important de présenter les résultats de la contamination sous forme de percentiles pour permettre des comparaisons entre les hôpitaux participants et des comparaisons dans le temps. Dans de récentes études publiées, les valeurs de contaminations rapportées sont similaires à celles obtenues dans l'étude présentée dans ce travail. Par exemple, Dugheri et al. (51) ont observé pour le cyclophosphamide un 75<sup>ème</sup> percentile inférieur à 0,0010 ng/cm<sup>2</sup> et un 90<sup>ème</sup> percentile de 0,058 ng/cm<sup>2</sup>. Fleury-Souverain et al. (52) ont rapporté des 50<sup>ème</sup>, 75<sup>ème</sup> et 90<sup>ème</sup> percentiles pour différents sites d'échantillonnage.

### 3.2. Sites de prélèvements contaminés

Sur les 12 sites d'échantillonnage normalisés de chaque hôpital participant à cette étude, six étaient situés dans les pharmacies d'oncologie et six dans les hôpitaux de jour d'oncologie. Dans l'ensemble des hôpitaux participants, moins de la moitié des sites échantillonnés étaient positifs pour au moins un antinéoplasique (47,5 % en pharmacie et 40,9 % en hôpital de jour). Ces résultats sont similaires à ceux des études précédentes (56,57,74). Bien que ces proportions demeurent élevées, la concentration de cyclophosphamide observée sur les surfaces était très faible (par exemple 0,0017 ng/cm<sup>2</sup> pour le 75<sup>ème</sup> percentile et 0,0214 ng/cm<sup>2</sup> pour le 90<sup>ème</sup> percentile de tous les échantillons prélevés). En effet, pour 90 % des échantillons, les concentrations en cyclophosphamide sont au minimum 46 fois moins élevées que le seuil mentionné dans la monographie USP 800 de 1 ng/cm<sup>2</sup> (22).

### 3.3. Évolution des résultats dans le temps

L'utilisation du 75<sup>ème</sup> percentile de la contamination par le cyclophosphamide comme référence dans cette étude et les études antérieures a montré une réduction graduelle de la contamination de 2016 à 2019 (Figure 4). Plusieurs facteurs peuvent contribuer à la réduction progressive de la contamination à l'état de traces, et la participation à un programme national de surveillance comme celui décrit dans ce travail ne peut être exclu comme l'un de ces facteurs. En effet, en 2016, le programme de surveillance s'est élargi à l'ensemble des établissements de santé canadien. C'est pourquoi, un grand nombre d'hôpitaux ont été intégré au programme. Avec les résultats de 2016, les hôpitaux ont pu mettre en

place un certain nombre de mesures correctives dont leur impact sera évalué l'année suivante. Cela peut expliquer cette nette diminution du 90<sup>ème</sup> percentile en 2017 (Figure 5).

Ces données devraient rassurer les travailleurs sur la présence de contaminations à l'état de traces mais aussi les encourager à utiliser des équipements de protection individuelle et autres mesures préventives puisque ces traces sont néanmoins toujours présentes (taux stable de sites contaminés par au moins un médicament antinéoplasique).

Les résultats de cette étude sont cohérents avec ceux de Dugheri et al. En effet, ils ont montré que le pourcentage d'échantillons positifs était passé de 11,7 % en 2010 à 1 % en 2017 (51). Les auteurs attribuent cette diminution à trois facteurs : la formation initiale et continue du personnel, l'utilisation de dispositifs de transfert en circuit fermé et le développement d'une nouvelle technique de nettoyage des sols et des surfaces de travail.

### **3.4. Évaluation des pratiques**

La contamination chimique provient en partie des emballages extérieurs des produits commerciaux (75,76), mais également lors des étapes de réception, de préparation, de transport et d'administration de médicaments dangereux (21). Ainsi, certaines pratiques relatives à leur manipulation pourraient aider à limiter la contamination de surface si elles sont appliquées au quotidien : le fait de retirer les flacons de leur emballage extérieur au moment de la réception et de les nettoyer avant leur stockage, l'utilisation de système clos de transfert de médicament et la purge des tubulures des antinéoplasiques en pharmacie. Ces pratiques ont donc été évaluées. Cependant, aucune de ces pratiques n'a eu un impact favorable. Il est important de se rappeler que l'étude n'a pas été conçue pour évaluer l'efficacité de ces pratiques. Aucun effort n'a été fait pour assurer l'échantillonnage d'un nombre égal d'hôpitaux pour chacune de ces pratiques préventives citées (utilisation ou non). L'absence d'effet peut être due à la taille insuffisante de l'échantillon ou à l'application hétérogène des pratiques décrites. Compte tenu des très faibles taux de contamination mesurés, l'absence de différences statistiquement significatives associées à ces mesures de prévention n'est pas surprenante. Ces résultats ne devraient pas décourager la mise en œuvre de mesures préventives pouvant contribuer à réduire la contamination par des médicaments dangereux à l'état de traces, mais une telle mise en œuvre devrait impliquer une approche rationnelle et rentable.

### **3.5. Le programme de surveillance**

Ce programme de surveillance encourage une approche ALARA pour l'interprétation des résultats (c'est-à-dire, le niveau le plus bas qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre), en indiquant les valeurs des 75<sup>ème</sup> et 90<sup>ème</sup> percentiles. Ces valeurs signalées mettent en évidence, pour chaque hôpital, les sites d'échantillonnage dont les résultats sont positifs et qui devraient faire l'objet de mesures correctives. La mesure annuelle ou semestrielle de la contamination, combinée avec une mesure supplémentaire pertinente chaque fois qu'un changement de pratique se produit, semble suffisante pour

tenir le personnel informé de la présence de traces de contamination et lui permettre de réagir lorsque la situation change considérablement.

L'utilisation d'un test rapide pour compléter ou substituer la mesure annuelle ou semestrielle par UPLC-MS/MS a déjà été évoquée. Par exemple, une société propose un kit de mesure (HD check<sup>®</sup>, BD, Franklin Lakes, NJ, USA) ciblant actuellement le méthotrexate et la doxorubicine. La limite de détection pour chaque médicament est de 0,1 ng/cm<sup>2</sup>. En utilisant une telle limite de détection pour les neuf médicaments recherchés dans l'étude présentée dans ce travail, seulement 10,6 % (111/1045) des échantillons prélevés auraient eu une valeur positive, alors qu'avec l'UPLC-MS/MS, un nombre plus important d'échantillon était positif (44,4 %, 464/1045). Ainsi, avec le test rapide, 89,4 % des échantillons auraient eu un résultat négatif, évoquant un faux sentiment de sécurité ; en revanche, seulement 55,6 % ont eu un résultat négatif avec l'approche UPLC-MS/MS. En tout état de cause, le test rapide n'aurait que peu d'intérêt si sa capacité à détecter une contamination à l'état de traces est sept fois inférieure à celle de la méthode traditionnelle. Il faut alors se demander si une surveillance plus fréquente serait rentable si la méthode ne permet pas d'identifier les traces de contamination dans la plupart des cas. D'autres études sont nécessaires pour confirmer la validité et l'intérêt de l'utilisation d'un test rapide (p.ex. lors de déversement ou d'interventions répétées pour réduire une contamination soutenue bien au-dessus de la LOD de la méthode proposée).

### **3.6. Points forts et limites**

Ce programme de surveillance environnementale semble être le seul programme structuré qui offre des prélèvements et des analyses d'échantillons normalisés dans un même pays et cela depuis une décennie et dont les résultats sont publiés dans la littérature.

Les échantillons ont été prélevés à la fin d'une journée de travail afin d'augmenter les chances d'identifier des traces de médicaments dangereux et d'avoir ainsi une meilleure idée du risque de contamination potentielle.

De plus, les LOD et LOQ de cette étude ont des valeurs comparables à celles retrouvées dans la littérature (77).

L'étude de l'année 2019 rassemble près d'une centaine d'établissements canadiens. D'autre part, les résultats obtenus sont comparables à ceux des années précédentes. Par conséquent, ces résultats semblent confirmer qu'ils sont représentatifs de la contamination de surface dans les hôpitaux canadiens.

Enfin, les résultats de la contamination de surface suivant une distribution non paramétrique, leur présentation en percentiles a permis une meilleure comparaison : à la fois entre hôpitaux participants et dans le temps avec les résultats des années précédentes.

Dans certains centres hospitaliers participants, tous les échantillons ont été prélevés par une seule et même personne, mais dans le cas des hôpitaux éloignés de l'établissement d'origine des chercheurs, un employé local a effectué l'échantillonnage. Dans ce cas, une formation à distance a été offerte dans le but d'uniformiser la méthode d'échantillonnage et de réduire ainsi les biais potentiels ; néanmoins, il se peut qu'il y ait eu certaines variations dans cet aspect de l'étude. Cependant, plusieurs établissements qui ont participé à plus d'une étude de surveillance environnementale ont eu tendance à déléguer la même personne-ressource chaque année, ainsi ces personnes responsables des prélèvements n'étaient pas complètement inconnues à la procédure.

La participation au programme de surveillance était volontaire et chaque hôpital a dû assumer les coûts de sa propre analyse, ce qui a pu entraîner un biais de participation.

De plus, la plupart des hôpitaux participants étaient situés au Québec, de sorte que les résultats pourraient être plus représentatifs des pratiques de cette province que des autres régions du Canada. Cependant, d'autres recherches effectuées par l'URPP ont mis en évidence un manque de différences significatives dans les niveaux de contamination entre les hôpitaux du Québec et les hôpitaux des autres provinces canadiennes (78). De plus, l'Association nationale des organismes de réglementation de la pharmacie (30) et l'Ordre des pharmaciens du Québec (31) ont recommandé une surveillance environnementale semestrielle de la contamination de surface par des médicaments dangereux. Ainsi tous les hôpitaux canadiens ont les mêmes recommandations quant à la surveillance environnementale. Enfin, dans cette étude, l'analyse des résultats n'a pas été effectuée en aveugle ; l'équipe de l'INSPQ a été informée du site de prélèvement pour chaque échantillon analysé.

## 4. Conclusion

Des traces de huit médicaments dangereux ont été trouvées dans les pharmacies d'oncologie et les hôpitaux de jour d'oncologie de 93 hôpitaux canadiens. Ces traces sont présentes sur près de la moitié des sites échantillonnés avec une prédominance de cyclophosphamide. Néanmoins, les quantités mesurées en 2019 étaient très faibles et diminuent au fil des années. Par conséquent, le risque existe et tout travailleur de la santé devrait considérer ces zones de travail comme contaminées. Le port d'un équipement de protection approprié est donc une priorité pour les établissements de santé.

Avec les résultats de ce premier travail, il est certain que les professionnels en contact avec les médicaments dangereux y sont quotidiennement exposés. Ainsi, il est normal de se poser la question de la contamination chimique des travailleurs. Les travaux préliminaires de l'URPP, en collaboration avec l'INSPQ, ont conduit au développement d'une méthode analytique pour détecter la présence de traces de quatre médicaments antinéoplasiques dans les urines.

Des études antérieures à ce travail ont permis de réaliser la mesure de traces urinaires auprès d'une sélection de membre du personnel soignant de trois hôpitaux de la région de Montréal. La méthode de prélèvement consistait à réaliser, à la fin d'une journée de travail, un seul prélèvement urinaire à mi-jet chez les participants. Aucune trace urinaire de ces quatre médicaments n'a été trouvée chez 156 travailleurs de la santé (79,80). Néanmoins, suite à la publication de ces résultats, la pertinence d'une mesure ponctuelle de l'urine a été remise en question : un prélèvement ponctuel est-il suffisant pour confirmer l'absence de médicament antinéoplasique dans les urines sachant que l'élimination de chaque médicament varie en fonction de ses caractéristiques pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et du moment de l'exposition (81,82) ? Ainsi, afin de répondre aux critiques scientifiques formulées, l'URPP a mis en œuvre une collecte des urines de 24 heures dans les trois mêmes établissements de santé afin de vérifier à nouveau, a posteriori, l'absence de contamination urinaire chez ces travailleurs de la santé.

# **Partie III : Évaluation de l'exposition des travailleurs de la santé par le dosage des urines de 24 heures de quatre médicaments dangereux : cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate et 5-fluorouracile.**

Depuis que le NIOSH a publié sa mise en garde au sujet des médicaments dangereux en 2004 (4), plusieurs études ont montré que des traces de médicaments dangereux sont souvent trouvées dans l'environnement des travailleurs (83,84). C'est pourquoi, afin de déterminer l'exposition des professionnels de santé, plusieurs stratégies de surveillance sont à disposition dont la surveillance biologique. Elle consiste à mesurer des quantités infimes de médicaments dangereux dans les liquides organiques des travailleurs de la santé. Une telle surveillance a déjà été réalisée pour le cyclophosphamide, l'ifosfamide, l'alpha-fluoro-bêta-alanine (FBAL, le principal métabolite urinaire du 5-fluorouracile), les antinéoplasiques à base de platine, le méthotrexate, la gemcitabine et l'étoposide (26,85,86).

Cette étude a été entreprise afin d'étudier la présence de quatre médicaments antinéoplasiques dans les urines prélevées sur une période de 24 heures pour répondre aux préoccupations des travailleurs exposés. L'objectif était de déterminer la fréquence des mictions et la concentration de quatre médicaments dangereux (cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate et 5-fluorouracile) dans les échantillons d'urine de 24 heures des travailleurs en fonction de leur exposition à ces médicaments.

Les quatre médicaments antinéoplasiques ciblés pour cette étude ont été choisis en raison de leur pertinence dans la prise en charge des patients et de la disponibilité d'une méthode analytique appropriée dans le laboratoire de l'INSPQ (79).

## **1. Matériel et méthode**

### **1.1. Cadre de l'étude et population**

L'étude a été menée dans trois établissements de santé de la province de Québec, au Canada : un centre hospitalier universitaire mère-enfant (500 lits, dont 38 lits en oncologie) et deux centres hospitaliers pour adultes (750 lits, dont 30 lits en oncologie, et 700 lits, dont 28 lits en oncologie, respectivement). Chaque centre hospitalier disposait d'une pharmacie d'oncologie avec des PSM de classe IIB2 pour la préparation des médicaments dangereux. Les systèmes clos de transfert de médicaments n'ont pas été utilisés pour la préparation ou l'administration de ces médicaments dans les trois hôpitaux participants.



Des travailleurs affectés au service d'oncologie de chaque centre hospitalier ont été recrutés, représentés uniquement par des infirmières et des préparateurs en pharmacie. Les participants potentiellement admissibles devaient avoir travaillé au moins les deux jours qui précèdent la période d'échantillonnage de 24 heures. Pendant cette période de deux jours, les participants devaient avoir été exposés à un des médicaments dangereux (par leur préparation ou leur administration au patient). Les critères d'exclusion des travailleurs souhaitant participer à l'étude étaient :

- les travailleurs qui avaient reçu l'un ou l'autre des quatre médicaments à l'étude en tant que patients,
- les travailleurs qui vivaient avec une personne ou un animal de compagnie ayant reçu l'un ou l'autre des quatre médicaments à l'étude,
- les travailleurs qui avaient rendu visite à une personne traitée à leur connaissance par l'un ou l'autre des quatre médicaments à l'étude dans les 30 jours qui précèdent les prélèvements.

L'objectif du recrutement était de 30 participants (10 par hôpitaux).

## **1.2. Protocole**

Le protocole a été élaboré par une équipe multidisciplinaire composée d'un assistant de recherche, de trois pharmaciens, d'un chimiste, d'une infirmière conseillère, d'un hématologue et d'un conseiller en santé et sécurité. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique et de la recherche des trois centres hospitaliers participants, ainsi que par le chef des soins infirmiers de chaque hôpital. La participation à l'étude était volontaire et confidentielle. Les participants ont été informés qu'ils ne recevraient pas leurs résultats individuels, mais que les résultats globaux anonymisés seraient rendus disponibles lors d'une présentation aux équipes. Chaque participant a donné son consentement par écrit avant la remise du kit de prélèvement.

## **1.3. Activités et mesures de protection**

Afin de pouvoir interpréter les résultats, les participants ont rempli un journal d'activités dédié à leur métier (préparateur en pharmacie ou infirmière) pour les deux jours qui précèdent le prélèvement ainsi que le jour des prélèvements d'urine (Annexe 4, exemple du journal d'activité donné aux préparateurs en pharmacie). Le journal d'activités contenait une section pour les données démographiques et un registre énumérant les activités spécifiques impliquant les quatre médicaments antinéoplasiques d'intérêt pour cette étude. Les participants ont également dû consigner les mesures de protection personnelle qu'ils avaient utilisées pour une liste préétablie d'activités. Il n'y a pas eu d'observation directe des pratiques de travail des participants ou de l'utilisation de mesures de protection.

## 1.4. Prélèvement d'échantillons d'urine

Les urines de chaque participant ont été recueillies et mesurées sur une période de 24 heures entre le 1<sup>er</sup> et le 30 septembre 2019. Pour cela, chaque participant a reçu une tasse graduée de 1 000 mL (avec des graduations de 50 mL) pour le recueil et la mesure de ses urines avec une précision de 25 mL. Après avoir consigné le volume, le participant devait verser 20 à 30 mL de chaque miction d'urine dans un contenant d'échantillon de propylène (capacité de 100 mL ; un contenant par urine), qui a ensuite été scellé.

Les échantillons ont été conservés dans un sac imperméable au réfrigérateur directement sur le lieu de travail ou au domicile des participants. Une glacière avec un pain de glace et des sacs plastiques imperméables ont été remis à chaque participant pour le transport des échantillons à l'hôpital une fois les prélèvements terminés. Les contenants d'échantillons ont été congelés à -80 °C jusqu'à ce qu'ils soient envoyés au laboratoire pour analyse. Les échantillons ont été stockés sur de la glace carbonique pendant leur expédition au laboratoire.

## 1.5. Analyse des échantillons

Après leur transport jusqu'au laboratoire d'analyses, les échantillons ont été conservés à -20 °C jusqu'à ce qu'ils soient décongelés et analysés. Pour chaque médicament dangereux dosé, les limites de détection et de quantification sont présentées dans le tableau VI.

Tableau VI - Limites de détection et de quantification des quatre médicaments antinéoplasiques

Médicaments antinéoplasiques	Limites de détection (pg/mL)	Limites de quantification (pg/mL)
Cyclophosphamide	9,0	30
Ifosfamide	9,7	32
Méthotrexate	75	250
FBAL	120	400

Légende : FBAL : alpha-fluoro-bêta-alanine

La méthode analytique détaillée a été publiée précédemment (79). En résumé, le cyclophosphamide et l'ifosfamide ont d'abord été extraits par extraction liquide-liquide ; puis le méthotrexate et le FBAL par extraction en phase solide à échange ionique. Une fois les composés d'intérêt extraits de l'urine, ils ont été séparés par chromatographie liquide ultraperformante (UPLC) avec élution en gradient sur une colonne C18-PFP. Les médicaments ont été quantifiés par UPLC-MS/MS en mode MRM par électrospray positif (Waters Xevo TQ-S). Chaque série d'analyses comprenait 3 niveaux de contrôle qualité (faible, moyen et élevé avec des concentrations, faible, moyenne et élevée, de la courbe

d'étalonnage). Le contrôle qualité faible est conçu pour tester la sensibilité de la procédure en utilisant une concentration légèrement supérieure à la limite de quantification. Des contrôles qualités au début et à la fin de la procédure, ainsi qu'au moins une fois tous les 10 échantillons, ont été réalisés afin de surveiller la stabilité tout au long de la procédure.

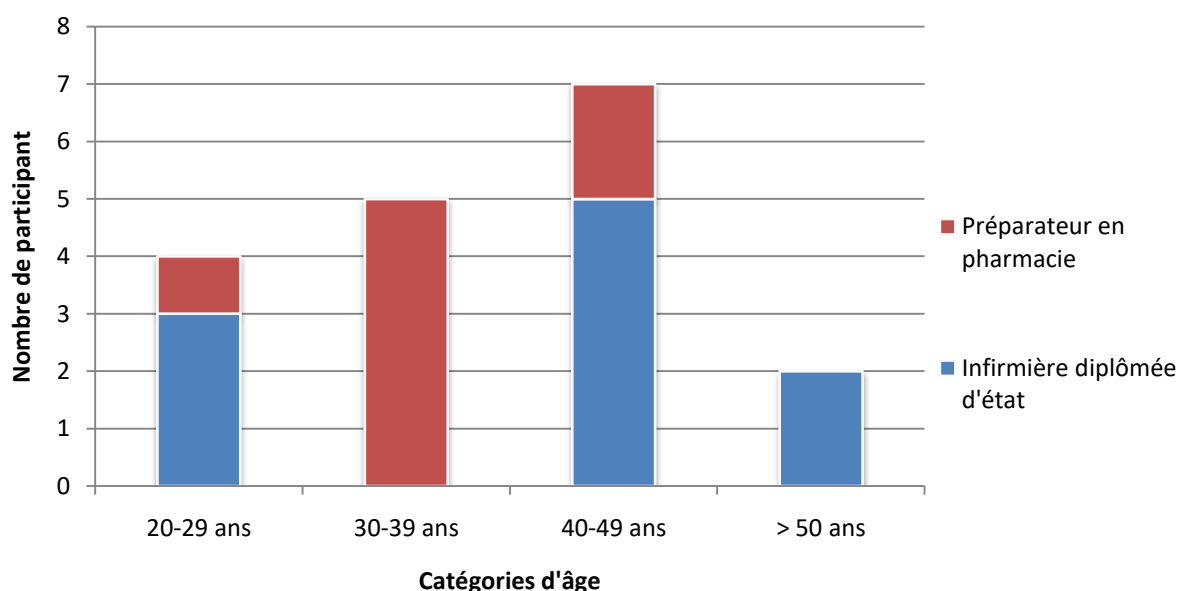
La validation de la méthode a été effectuée en utilisant uniquement des matrices urinaires positives à des concentrations connues, par conséquent les limites de détection et les limites de quantification indiquées sont applicables aux échantillons d'urine.

## 2. Résultats

### 2.1. Population à l'étude

Au total, 18 travailleurs ont participé à l'étude (10 infirmières et huit préparateurs en pharmacie). Le sex-ratio Homme/Femme était de 0,125. Les participants représentaient un large éventail d'âges : 20 à 29 ans (n=4), 30 à 39 ans (n=5), 40 à 49 ans (n=7) et plus de 50 ans (n=2) (Figure 6). La durée moyenne d'expérience dans le secteur de l'oncologie ( $\pm$  écart-type) était de 7,7 ( $\pm$  9,6) ans pour les infirmières (minimum : 3 mois ; maximum : 30 ans) et 7,8 ( $\pm$  5,0) ans pour les préparateurs en pharmacie (minimum : 6 mois ; maximum : 12 ans).

Figure 6 - Répartition des professionnels de santé participant à l'étude en fonction de leur âge



## 2.2. Analyse des échantillons d'urine

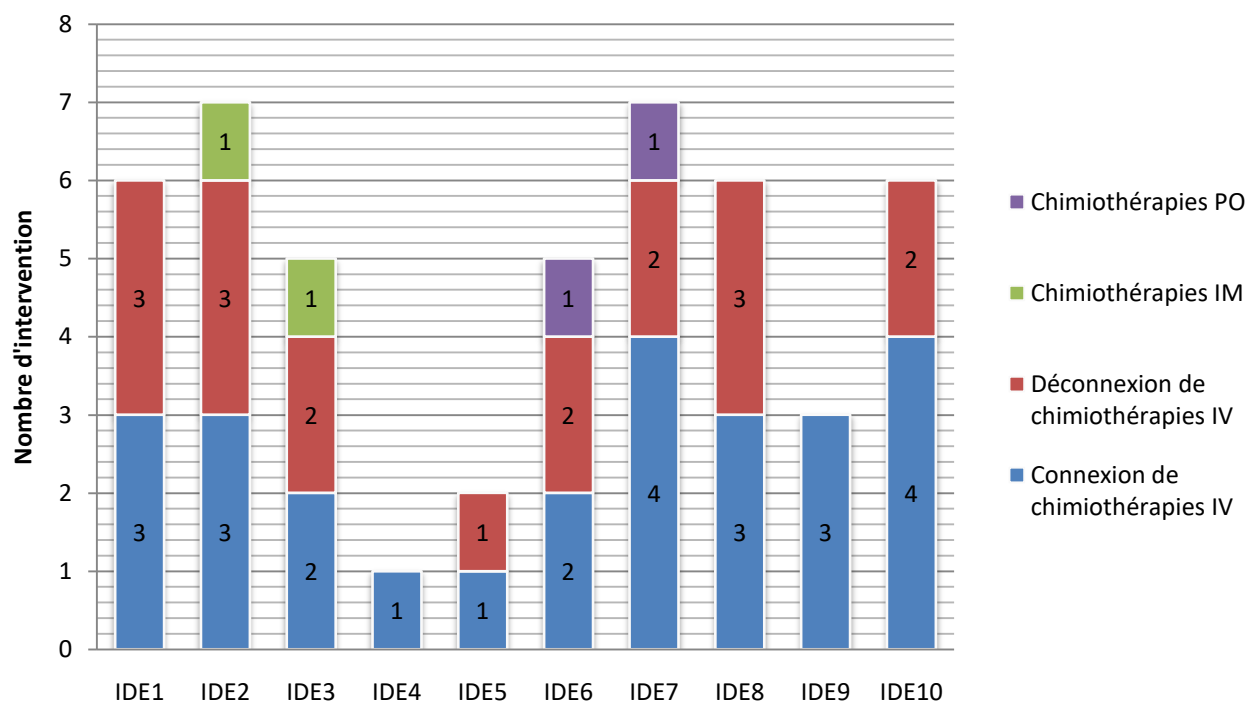
Au total, 128 échantillons d'urine ont été analysés pour les 18 travailleurs. Le nombre d'échantillons d'urine au cours de la période de collecte de 24 heures variait de 3 à 11 par participant (c'est-à-dire, 3 échantillons (n=1), 4 échantillons (n=1), 5 échantillons (n=1), 6 échantillons (n=4), 7 échantillons (n=5), 8 échantillons (n=1), 9 échantillons (n=2), 10 échantillons (n=2) et 11 échantillons (n=1)).

Tous les résultats d'analyse des échantillons d'urine étaient indétectables pour les quatre médicaments antinéoplasiques testés.

## 2.3. Registre des activités

Les 10 infirmières qui ont participé à cette étude ont pris en charge un total de 33 patients au cours de l'étude (selon la période de collecte de données de trois jours pour chaque participant, soit le jour de la collecte urinaire de 24 heures et les deux jours précédents, avec exposition à au moins un antinéoplasique cible pendant ces deux jours). Ces participants ont déclaré qu'ils avaient effectué 48 interventions avec les quatre médicaments antinéoplasiques (Figure 7), soit 26 connexions et 18 déconnexions de chimiothérapie intraveineuse, deux administrations de chimiothérapie intramusculaire et deux administrations par voie orale.

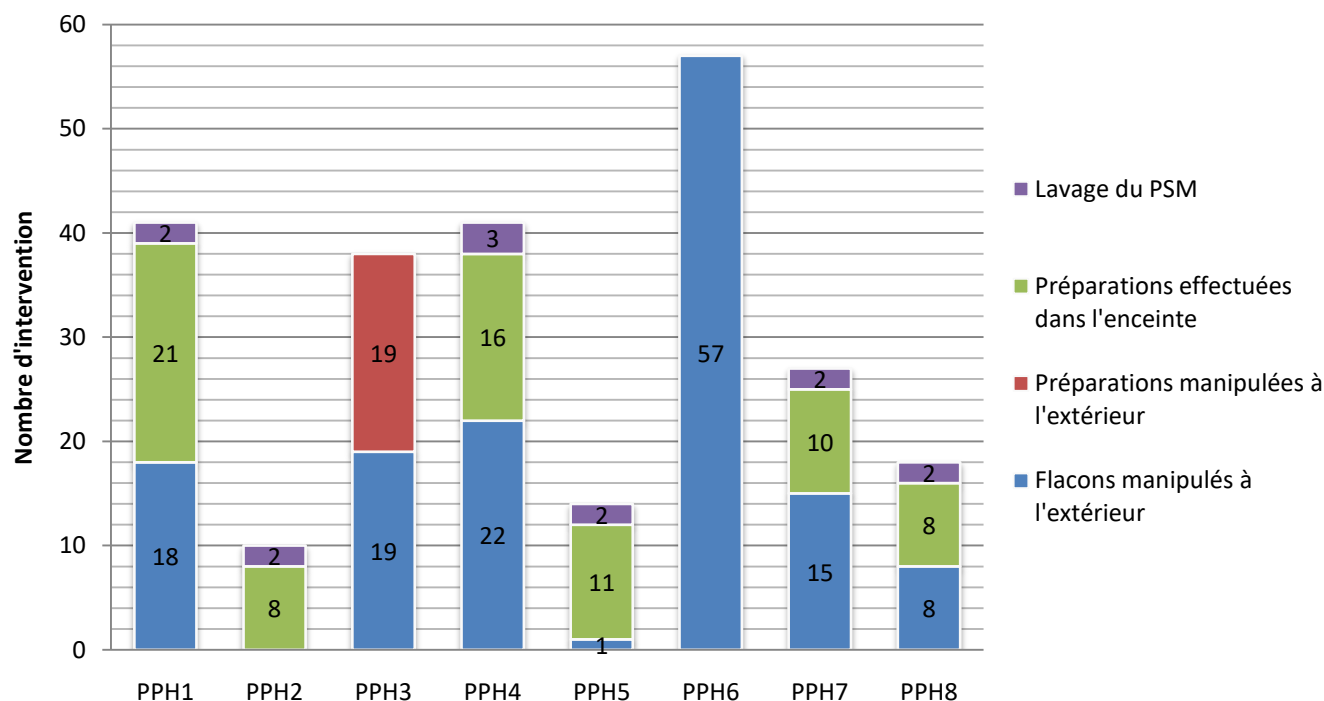
Figure 7 – Interventions réalisées en lien avec les médicaments ciblés par les 10 infirmières au cours de l'étude



Légende : IM : intramusculaire ; IV : intraveineux ; PO : per os ; IDE : infirmière diplômée d'état

Les huit préparateurs qui ont participé à l'étude ont manipulé un total de 140 flacons d'antinéoplasiques et préparé 74 préparations des antinéoplasiques ciblés (40 pour le méthotrexate, 13 pour le 5-FU, 11 pour le cyclophosphamide et 10 pour l'ifosfamide). De plus, les préparateurs ont effectué 13 nettoyages de l'intérieur des PSM. L'activité de chaque préparateur en pharmacie est décrite dans la figure 8.

Figure 8 – Interventions réalisées en lien avec les médicaments ciblés par les huit préparateurs au cours de l'étude



Légende : PPH : préparateur en pharmacie hospitalière ; PSM : poste de sécurité microbiologique

Aucun des 18 participants n'a signalé une exposition accidentelle à un médicament dangereux pendant l'étude (p.ex. déversement, contact direct avec un médicament).

## 2.4. Mesures de protection

Les participants ont décrit les équipements de protection individuelle portés pendant la période d'étude en fonction de leurs différentes activités (Tableau VII et VIII).

Tableau VII - Description de l'utilisation des équipements de protection individuelle portés pendant l'étude en fonction des activités réalisées par les infirmières (n (%))

Activités	Blouse	Gants	Surgants	Masque*	Lunette de protection	Charlotte	Sur chaussure
Infirmière							
Transport de médicaments (n=5)	2 (40)	5 (100)	NA	1 (20)	1 (20)	NA	NA
Branchement des tubulures d'antinéoplasiques IV (n=10)	6 (60)	10 (100)	NA	3 (30)	2 (20)	NA	NA
Débranchement des tubulures d'antinéoplasiques IV (n=10)	6 (60)	10 (100)	NA	3 (30)	2 (20)	NA	NA
Rinçage des tubulures (n=7)	5 (71)	6 (86)	NA	1 (14)	1 (14)	NA	NA
Administration de médicaments antinéoplasiques (IV, IM, SC, PO, etc.) (n=10)	6 (60)	10 (100)	NA	6 (60)	5 (50)	NA	NA
Transport des déchets vers la poubelle (n=9)	4 (44)	9 (100)	NA	1 (11)	0	NA	NA
Nettoyage d'une surface en contact (n=4)	1 (25)	4 (100)	NA	0	0	NA	NA
Administration de soins d'hygiène au patient (n=1)	0	1 (100)	NA	0	0	NA	NA
Vidange des bassins de lit (n=2)	0	2 (100)	NA	0	0	NA	NA

\* Information sur le type de masque utilisé non déterminée (masque simple, N-95, à cartouche...).

Légende : IV : intraveineux ; IM : intramusculaire ; SC : sous cutanée ; PO : per os ; NA : non applicable

Tableau VIII - Description de l'utilisation des équipements de protection individuelle portés pendant l'étude en fonction des activités réalisées par les préparateurs en pharmacie (n (%))

Activités	Blouse	Gants	Surgants	Masque*	Lunette de protection	Charlotte	Sur chaussure
Préparateur en pharmacie							
Réception et déballage des flacons (n=1)	0	1 (100)	0	0	0	0	0
Nettoyage des flacons avant stockage (n=1)	0	1 (100)	0	0	0	0	0
Stockage des flacons (n=4)	0	4 (100)	0	0	0	0	0
Lavage du PSM (n=6)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	4 (67)	6 (100)	6 (100)
Lavage du passe plat (n=3)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (33)	3 (100)	3 (100)
Nettoyage des flacons à l'alcool (n=8)	5 (63)	8 (100)	5 (63)	5 (63)	1 (13)	5 (63)	5 (63)
Préparation stérile de médicaments antinéoplasiques (n=7)	6 (86)	7 (100)	6 (86)	6 (86)	2 (29)	6 (86)	6 (86)
Préparation non stérile de médicaments antinéoplasiques (n=1)	0	1 (100)	0	0	0	0	0
Nettoyage d'une surface contact (n=5)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	2 (40)	5 (100)	5 (100)
Transfert de déchet vers les poubelles (n=6)	5 (83)	6 (100)	5 (83)	5 (83)	2 (33)	5 (83)	5 (83)

\* Information sur le type de masque utilisé non déterminée (masque simple, N-95, à cartouche...).

Légende : IV : intraveineux ; IM : intramusculaire ; SC : sous cutanée ; PO : per os



### 3. Discussion

Cette étude a démontré l'absence de traces de médicaments dangereux dans l'urine de 24 heures de 18 travailleurs de la santé (10 infirmières et huit préparateurs en pharmacie) après une exposition professionnelle à quatre médicaments antinéoplasiques (cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate et 5-FU). Ces résultats corroborent ceux obtenus pour les 156 travailleurs des mêmes hôpitaux lors de deux études antérieures, réalisées en 2015 (79) et 2017 (80). Dans ces études antérieures, un seul échantillon d'urine avait été prélevé auprès de chaque participant à la fin d'une journée de travail. Toutefois, il est important de rappeler qu'il s'agit de mesures ponctuelles et que ces résultats ne permettent pas de confirmer, de façon générale et dans le temps, l'absence de contamination urinaire chez les travailleurs de la santé.

#### 3.1. Dans la littérature

Plusieurs études portaient sur de petits groupes de patients. Dans leur revue de la littérature sur la surveillance urinaire des professionnels de la santé exposés aux antinéoplasiques dans le cadre de leur travail, Poupeau et al. ont sélectionné 24 études publiées entre 2010 et 2015 (86). Si l'on considère seulement les 23 études de cette revue de littérature pour lesquelles il est possible de calculer la proportion de travailleurs ayant au moins un échantillon d'urine positif pour les médicaments à l'étude, 21 % de tous les travailleurs (173/809) avaient des échantillons contaminés, en prenant en compte toutes les méthodes d'analyse utilisées et tous les médicaments recherchés.

Dans la littérature, de nombreuses études n'ont trouvé aucune trace de médicaments dangereux dans les urines des travailleurs de la santé (51,87–93). Koller et al. (93) ont évalué la contamination environnementale (de surface) et professionnelle (biologique) dans les établissements de santé. Leurs résultats ont montré une forte proportion de sites d'échantillonnage avec des résultats positifs pour au moins un médicament dangereux (100 % des surfaces pour le 5-FU, 100 % des surfaces pour les sels de platine et 50 % des surfaces pour le cyclophosphamide) et l'absence de toute trace de cyclophosphamide ou de 5-FU dans l'urine des travailleurs prélevée avant et après leur journée de travail (15 travailleurs, 98 échantillons d'urines). Certains résultats positifs ont été obtenus pour les sels de platine. Les auteurs ont conclu que ces résultats n'étaient pas liés à l'exposition professionnelle, mais plutôt à de nombreuses interactions avec ces composés dans d'autres contextes (p.ex. les implants dentaires). Dugheri et al. (51) ont fait la même observation : parmi les 398 travailleurs de la santé dont l'urine a été testée, aucune trace de médicaments dangereux (cyclophosphamide, ifosfamide, FBAL et platine) n'a été détectée dans les échantillons urinaires. Toutefois, 3,9 % des échantillons prélevés sur les surfaces de travail au cours de la même période ont révélé des résultats positifs.

En revanche, d'autres études ont trouvé des traces de médicaments dangereux dans les urines des travailleurs de la santé (62,94–112). Certaines de ces études ont rapporté des proportions élevées de travailleurs présentant une telle contamination. Par exemple, Hon et al. (95) ont déterminé la concentration de cyclophosphamide après 24 heures de collecte urinaire chez 103 travailleurs de la santé (201 échantillons) dans six hôpitaux de la Colombie-Britannique (Canada) de 2010 à 2011. De ces 201 échantillons, 55 % (n=111) avaient une concentration de cyclophosphamide supérieure à la limite de détection (0,05 ng/mL). Les échantillons contenant des traces de cyclophosphamide au-dessus de la limite de détection ont été prélevés auprès d'environ la moitié des participants presque indépendamment de leur catégorie professionnelle : 44 % pour les pharmaciens, 57 % des préparateurs en pharmacie, 56 % des infirmières... allant jusqu'à 67% pour les autres types de travailleurs (par exemple porteurs, transporteurs, commis d'unité, bénévoles, aides de service, diététiciens). Il peut sembler surprenant que le niveau de contamination à l'état de traces ait été si semblable chez tant de personnes ayant différents types d'exposition au cyclophosphamide. En outre, il est difficile de corrélérer la contamination urinaire à la contamination de surface bien que toute contamination urinaire parte d'une contamination entre les travailleurs et les produits ciblés. La limite de détection de l'étude présentée dans ce travail est de 0,009 ng/mL, soit 5,5 fois moins que celle de Hon et coll. (95) ; par conséquent, des concentrations urinaires détectables de ces médicaments auraient dû être décelées, si elles étaient présentes.

Ramphal et al. ont également noté un taux élevé de contamination urinaire chez le personnel pharmaceutique (96) et infirmier (97) dans un établissement canadien. Parmi le personnel de la pharmacie, 100 % (7/7) des participants exposés au cyclophosphamide avaient des échantillons urinaires positifs pour ce médicament (56 échantillons d'urine sur 24 heures, dont 20 [36 %] étaient positifs). Des résultats positifs ont également été détectés dans le groupe témoin : 100 % [5/5] dans une première série de prélèvements pour qui les participants ont été formés à l'utilisation du kit de prélèvement dans la pharmacie d'oncologie le jour de la collecte urinaire. Une deuxième série de prélèvements a donc été réalisée à distance et 20 % [1/5] des participants ont été positifs (celui-ci était allé dans la pharmacie d'oncologie sur la période de collecte). Chez les infirmières, 34 % (14/41) avaient une concentration urinaire de cyclophosphamide supérieure à la limite de détection (0,01 ng/mL), et des résultats positifs ont également été détectés dans le groupe témoin non exposé (13/39).

Les caractéristiques méthodologiques de ces trois études canadiennes sont décrites dans le tableau IX.

Tableau IX - Caractéristiques des trois études canadiennes ayant trouvé des traces de médicaments dangereux dans les urines des travailleurs

	<b>Hon (2015)</b>	<b>Ramphal (2014)</b>	<b>Ramphal (2015)</b>
<b>Critères d'exclusion</b>	Pas d'information	<u>Exposés</u> : - Avoir reçu une CT dans l'année qui précède l'étude - Ne pas avoir administré de CP le jour de l'étude <u>Témoins travaillant à l'hôpital</u> : - Avoir administré une CT dans le mois qui précède l'étude - Avoir travaillé dans le service d'oncologie dans les 7 jours qui précèdent l'étude <u>Témoins travaillant en libéral</u> : - Avoir été à l'hôpital - Avoir eu une exposition au CP dans le mois qui précède l'étude	<u>Exposés</u> : Avoir reçu une CT dans l'année qui précède l'étude <u>Témoins</u> : Avoir manipulé une CT dans les 7 jours qui précèdent l'étude
<b>Méthode de recueil</b>	1 miction = 1 contenant Puis tous les contenants ont été rassemblés pour analyse	1 miction = 1 contenant Puis tous les contenants ont été analysés	
<b>Méthode analytique</b>	UPLC-MS/MS	GC-MS	
<b>LOD (ng/ml)</b>	0,05	0,01	
<b>Port des EPI</b>	Pas d'information	<u>Administration</u> : Gants (100%) Masque (95%) Lunette de protection (83%) <u>Contact fluide biologique</u> : Gants (100%) Blouse (17%) Masque (39%) Lunette de protection (13%)	100% des participants portaient : blouse, masque, charlotte, sur chaussure, doubles gants

Légende : GC-MS : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse ; UPLC-MS/MS : chromatographie liquide ultraperformante couplée à la spectrométrie de masse ; LOD : limite de détection ; CT : chimiothérapie ; CP : cyclophosphamide ; EPI : équipements de protection individuelle

La présence de traces de médicaments dangereux peut être liée à l'ampleur de l'exposition (plus un travailleur utilise un médicament en particulier, plus le risque de contamination est élevé), à la présence de déversements ou de contact direct avec la peau et au non-respect du port de l'équipement de protection individuelle. De plus, les travailleurs de la santé sont de plus en plus conscients de la présence de traces de contamination dans l'environnement et de la nécessité de se protéger. Ainsi, la présence de traces de médicaments dangereux dans les urines des études plus anciennes n'est pas surprenante (par exemple, les données publiées en 2015 par Hon et al. se rapportent à la période de collecte 2010-2011 (95) ; les données publiées en 2015 par Ramphal et al. se rapportent à la période de collecte 2008-2009 (96)). En plus des facteurs déjà mentionnés qui pourraient expliquer les différences de contamination urinaire, des anomalies analytiques ne peuvent être exclues. Par conséquent, il pourrait être intéressant de faire analyser les échantillons dans deux laboratoires distincts. Toutefois, les essais en double ne sont pas toujours réalistes, étant donné les coûts qu'ils impliquent.

### **3.2. Dosage des urines de 24 heures : difficulté à effectuer en vie réelle**

Cette étude a montré qu'il est possible d'effectuer une collecte urinaire de 24 heures pour les travailleurs des établissements de santé du Québec dans le cadre d'un projet de recherche sur les traces de médicaments dangereux dans les urines. Cependant, des difficultés sont apparues lors du recrutement des travailleurs pour participer à l'étude. Le protocole visait en effet 30 participants, mais seulement 18 ont accepté d'y participer. Pour plusieurs travailleurs, la réticence à participer était liée à l'obligation de :

- recueillir l'urine la nuit : crainte d'un réveil complet lors de la manipulation et de la mesure du volume des mictions,
- conserver l'urine dans le réfrigérateur domestique,
- transporter les échantillons d'urine de la maison à l'hôpital, surtout pour les travailleurs voyageant en transport en commun.

Le recrutement de participants pour ce type d'étude exige donc la disponibilité et la souplesse des participants et des chercheurs. De plus, les coûts de recrutement des participants et de gestion des échantillons d'urine, en plus du coût de l'analyse, ne doivent pas être sous-estimés. Par conséquent, pour ce qui est de la mise en œuvre d'un programme de surveillance urinaire durable à long terme, la collecte urinaire de 24 heures semble irréaliste sur une base régulière.

Aucun échantillon positif n'a été trouvé dans l'étude actuelle qui proposait une collecte d'urine de 24 heures, ni dans les deux précédentes études menées dans les mêmes installations avec une seule mesure à la fin de la journée de travail. Compte tenu des pratiques existantes et de l'absence de toute trace de médicaments dangereux (testés par une méthode analytique à faible limite de détection), l'équipe considère pour le moment que la surveillance urinaire n'est pas rentable et qu'elle devrait être

réservée aux évaluations ponctuelles en présence d'une très forte contamination de surface ou d'autres problèmes identifiés lors des inspections professionnelles.

### 3.3. Limites

Cette étude présentait certaines limites. Les résultats individuels n'ont pas été présentés aux participants compte tenu des règles établies lors du protocole de recherche et des considérations liées à l'assurabilité des travailleurs (en présence de résultats positifs potentiels (et même de faux positifs) pour lesquels il n'existe actuellement aucun seuil acceptable ou non en santé publique). Néanmoins, les résultats globaux ont été communiqués et l'équipe a été encouragée à poursuivre le port des EPI recommandés pour leurs activités.

Cette étude ne comportait pas le prélèvement et l'analyse simultanés d'échantillons de surface. Il aurait été intéressant d'évaluer la contamination simultanée des surfaces, en raison de l'exposition professionnelle principalement cutanée des travailleurs. Toutefois, les trois centres hospitaliers représentés par les participants de cette étude participent également chaque année à l'étude de surveillance environnementale multicentrique afin de répondre aux recommandations des diverses organisations professionnelles. Les résultats généraux de l'année 2019, année des prélèvements urinaires de cette étude, ont été présentés dans la partie II (données agrégées). Plus précisément, les résultats de 2019 pour ces trois hôpitaux révèlent la présence de traces d'au moins un médicament recherché dans les urines des travailleurs sur plus de la moitié des surfaces échantillonnées : 75 % pour le centre hospitalier universitaire mère-enfant ; 64 % et 50 % pour les deux centres hospitaliers pour adultes. Cependant, les prélèvements surfaciques et urinaires n'ayant pas été réalisés au même moment, il est dangereux de corréliser ces résultats.

Aucune urine témoin n'a été utilisée (pas d'urine contrôle sans exposition aux médicaments antinéoplasiques, ni urine positive où l'on aurait intégré volontairement des médicaments antinéoplasiques dans l'échantillon en dehors des contrôles qualités effectués par le laboratoire).

Cette étude a évalué la contamination urinaire potentielle des infirmières et des préparateurs en pharmacie, qui sont formés à l'utilisation et au respect du port d'un équipement de protection individuelle adapté à leurs diverses activités. Les autres travailleurs potentiellement exposés aux médicaments antinéoplasiques en milieu hospitalier (plus à risque du fait d'une plus faible connaissance sur le risque de contamination) n'ont pas été inclus dans cette étude (les médecins, les magasiniers, les employés de bureau, les bénévoles, etc.).

## 4. Conclusion

Aucune trace de cyclophosphamide, d'ifosfamide, de méthotrexate ou de FBAL n'a été trouvée dans les échantillons d'urine de 24 heures de 18 participants travaillant dans des établissements de santé au Québec. Bien qu'il ait été possible de prélever des échantillons d'urine sur 24 heures dans le cadre de ce projet de recherche scientifique, il semble peu réaliste de le faire de façon récurrente dans le cadre d'un programme de surveillance à grande échelle. Comme le mentionnent le cadre réglementaire et les sociétés savantes, ce type de surveillance ne devrait être, pour le moment, utilisé que ponctuellement lorsque le médecin le juge nécessaire.

## Conclusion générale

Ce travail a permis de mettre en évidence une contamination chimique environnementale lors de l'utilisation des médicaments dangereux dans les établissements de santé. En effet, près de 45% des surfaces analysées étaient contaminées par au moins un médicament anticancéreux avec une légère prédominance sur les zones de la pharmacie. Ces résultats sont similaires à ceux notés dans la littérature. Par conséquent, l'ensemble du personnel ainsi que les proches des patients sont exposés quotidiennement aux médicaments anticancéreux (exposition à de très faibles concentrations de l'ordre du pictogramme par centimètre carré).

Bien que présent sur les surfaces, lorsque ces médicaments antinéoplasiques sont recherchés dans les urines de 24 heures de certains professionnels de santé (infirmières et préparateurs en pharmacie, travailleurs formés aux risques de contamination), aucune trace n'est détectée. Ainsi à l'échelle de ce travail, les travailleurs en contact avec les chimiothérapies semblent suffisamment protégés.

Ces deux études ne sont néanmoins que le reflet d'un instant t de l'environnement de travail et de la potentielle contamination des travailleurs. Il est donc important de rappeler aux professionnels de santé amenés à être en contact avec des médicaments anticancéreux ou des patients traités par ce type de médicaments, que le moyen de protection le plus important et le plus efficace est le port des équipements de protection individuelle. En effet, afin de limiter leur propre risque de contamination, ils doivent porter correctement l'ensemble des EPI adaptés à leur activité tout en gardant en considération que le risque zéro n'existe pas pour ces travailleurs en contact avec ce type de substance.

Enfin, afin de diminuer au maximum le niveau de contamination des surfaces de travail, il est important de faire évoluer les pratiques : organisationnelles, de manipulation mais aussi de nettoyage et de décontamination dans les unités où des médicaments anticancéreux sont préparés ou administrés aux patients. Plusieurs auteurs ont étudié ce paramètre du nettoyage afin de lutter contre la contamination environnementale dont plusieurs réalisées au CHU Sainte Justine. Les résultats de ces études et la prise en compte des contraintes liées au bon fonctionnement d'une unité (respect des recommandations contre le risque microbiologique, faisabilité d'une méthodologie en vie réelle, etc.) ont permis de mettre en place de nouvelles recommandations quant au nettoyage des surfaces dans les unités concernées par la présence de médicaments anticancéreux du CHU Sainte Justine (unité d'hospitalisation et hôpital de jour d'oncologie). A présent, l'ensemble des surfaces doivent être nettoyées deux fois par jour par l'équipe d'hygiène et salubrité. De plus, dans les chambres des patients ayant reçu une chimiothérapie dans la journée, les agents d'entretien doivent réaliser un nettoyage plus intense sur les surfaces identifiées à risque (poignée de porte, salle de bain, accoudoir de chaise, table patient, etc.). Ce nettoyage suit une procédure adaptée avec l'utilisation d'un produit chloré. Les résultats de l'étude annuelle multicentrique de l'année 2020 permettront de mettre en évidence l'efficacité ou non de ces mesures.

## Bibliographie

1. Organisation mondiale de la Santé. Cancer, [en ligne], <http://www.who.int/cancer/fr/>, consulté le 01/08/2020.
2. Institut national du cancer. Cancers : les chiffres clés, [en ligne], <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Chiffres-cles>, consulté le 01/08/2020.
3. Institut national du cancer. Chiffres clés de la chimiothérapie, [en ligne], <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie2/Chiffres-cles-de-la-chimiotherapie>, consulté le 01/08/2020.
4. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH ALERT - Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings, 2004, [en ligne], <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>, consulté le 01/08/2020.
5. Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP). Axes, [en ligne], <https://urppchusj.com/axes-de-recherche/>, consulté le 01/08/2020.
6. Palamini M, Gagné S, Caron N, Bussières JF. Cross-sectional evaluation of surface contamination with 9 antineoplastic drugs in 93 Canadian healthcare centers: 2019 results. *J Oncol Pharm Pract.* 2020; doi: 10.1177/1078155220907125. Online ahead of print.
7. Palamini M, Dufour A, Therrien R, Delisle JF, Mercier G, Gagné S, et al. Quantification of healthcare workers' exposure to cyclophosphamide, ifosfamide, methotrexate, and 5-fluorouracil by 24-h urine assay: A descriptive pilot study. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;doi :10.1177/1078155220907129. Online ahead of print.
8. The American Society of Health-System Pharmacists, ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Health Syst Pharm.* 1990;47(5):1033-49.
9. Occupational Safety and Health Administration. Regulation (standards-29 CFR) Part 1910.1200 – Hazard communication, [en ligne], <https://www.osha.gov/laws-regs/regulations/standardnumber/1910/1910.1200>, consulté le 01/08/2020.
10. National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016, [en ligne], <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf>, consulté le 01/08/2020.
11. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans : Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–125, [en ligne], <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>, consulté le 01/08/2020.
12. National Institute for Occupational Safety and Health. DRAFT - NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016, [en ligne],



- <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233c/pdfs/DRAFT-NIOSH-Hazardous-Drugs-List-2020.pdf>, consulté le 01/08/2020.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Hazardous Drugs: Draft NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2020; Procedures; and Risk Management Information [en ligne], <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233c/default.html>, consulté le 01/08/2020.
  14. Federal Register. Hazardous Drugs: Draft NIOSH List of Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2020; Procedures; and Risk Management Information, [en ligne], <https://www.federalregister.gov/documents/2020/05/01/2020-09332/hazardous-drugs-draft-niosh-list-of-hazardous-drugs-in-healthcare-settings-2020-procedures-and-risk>, consulté le 01/08/2020.
  15. Institut national du cancer. Dictionnaire « chimiothérapie », [en ligne], <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/chimiotherapie>, consulté le 01/08/2020.
  16. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament : Dossiers du CNHIM n°5-6 2013 Anticancéreux : utilisation pratique. 7<sup>ème</sup> édition. Paris.
  17. Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTSAS). Guide de prévention : Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux, 2008, [en ligne], <http://www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/CG-001.pdf>, consulté le 01/08/2020.
  18. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Bonnes pratiques de préparation [en ligne], [https://www.anism.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf](https://www.anism.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf), consulté le 01/08/2020.
  19. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). Controlling Occupational Exposure To Hazardous Drugs [en ligne], [https://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/controlling\\_occex\\_hazardousdrugs.html](https://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/controlling_occex_hazardousdrugs.html), consulté le 01/08/2020.
  20. National Institute for Occupational Safety and Health. Medical surveillance for Healthcare workers exposed to hazardous drugs, [en ligne], <https://www.cdc.gov/niosh/docs/wp-solutions/2013-103/pdfs/2013-103.pdf?id=10.26616/NIOSH PUB2013103>, consulté le 01/08/2020.
  21. Centers for Disease Control and Prevention. Environmental Sampling, Decontamination, Protective Equipment, Closed System Transfer Devices, and Work Practice: Hazardous Drug Exposures in Healthcare, [en ligne], <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/sampling.html>, consulté le 01/08/2020.
  22. The United States Pharmacopeia convention (USP). USP General Chapter <800> Hazardous Drugs – Handling in Healthcare Settings, 2019, [en ligne], <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/healthcare-quality-safety/general-chapter-800.pdf>, consulté le 01/08/2020.

23. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. ISOPP Standards of Practice. Safe Handling of Cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract.* 2007;13(suppl):1-81.
24. Kiffmeyer TK, Schmidt KG, Schöppe G, Sessink PJM. Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: implications for occupational safety. *Pharm J.* 2002;268(8): 331-7.
25. Le Garlantezec P, Rizzo-Padoin N, Lamand V, Aupée O, Broto H, Alméras D. Manipulation des médicaments anticancéreux à l'hôpital : le point sur l'exposition et sur les mesures de prévention. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement.* 2011;72(1):24-35.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Occupational Monitoring: Biological studies - Hazardous Drug Exposures in Healthcare, [en ligne], <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/monitoring.html>, consulté le 01/08/2020.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Effects: Hazardous Drug Exposures in Healthcare | [en ligne], <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/effects.html>, consulté le 01/08/2020.
28. LégisQuébec. Loi sur la santé et la sécurité du travail, [en ligne], <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/showdoc/cs/s-2.1>, consulté le 01/08/2020.
29. Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux. Préparations magistrales : Lignes directrices pour les pharmacies, 2014 [en ligne], <https://www.cshp.ca/compounding-guidelines-pharmacies>, consulté le 01/08/2020.
30. Association nationale des organismes de réglementation de la pharmacie. Modèle de normes relatives à la préparation de produits stériles dangereux en pharmacie, 2018, [en ligne], [https://napra.ca/sites/default/files/2018-02/Mdl\\_Stnds\\_for\\_Pharmacy\\_Compounding\\_Hazardous\\_Sterile\\_Preparations\\_Feb2018\\_FR\\_FINAL.pdf](https://napra.ca/sites/default/files/2018-02/Mdl_Stnds_for_Pharmacy_Compounding_Hazardous_Sterile_Preparations_Feb2018_FR_FINAL.pdf), consulté le 01/08/2020.
31. Ordre des pharmaciens du Québec. Normes 2014.02 - Préparation de produits stériles dangereux en pharmacie, 2014, [en ligne], [https://www.opq.org/doc/media/1847\\_38\\_fr-ca\\_0\\_norme201402\\_prod\\_striles\\_dang\\_oct2017.pdf](https://www.opq.org/doc/media/1847_38_fr-ca_0_norme201402_prod_striles_dang_oct2017.pdf), consulté le 01/08/2020.
32. 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.
33. Directive 98/24/CE du conseil du 7 avril 1998 concernant la protection de la santé et de la sécurité des travailleurs contre les risques liés à des agents chimiques sur le lieu de travail. Journal Officiel de l'Union Européenne.
34. Directive 2004/37/CE du parlement européen et du conseil du 29 avril 2004 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail. Journal Officiel de l'Union Européenne.
35. Directive 2019/30 du parlement européen et du conseil du 16 janvier 2019 portant modification de la directive 2004/37/CE concernant la protection des travailleurs contre les

risques liés à l'exposition à des agents cancérigènes ou mutagènes au travail. Journal Officiel de l'Union Européenne.

36. European Parliament. European Policy Recommendation : Preventing occupational exposure to cytotoxic drugs, 2016, [en ligne], [https://www.europeanbiosafetynetwork.eu/wp-content/uploads/2016/05/Exposure-to-Cytotoxic-Drugs\\_Recommendation\\_DINA4\\_10-03-16.pdf](https://www.europeanbiosafetynetwork.eu/wp-content/uploads/2016/05/Exposure-to-Cytotoxic-Drugs_Recommendation_DINA4_10-03-16.pdf), consulté le 01/08/2020.
37. European Association of Hospital Pharmacists. Déclarations européennes de la pharmacie hospitalière, 2014, [en ligne], [http://www.eahp.eu/sites/default/files/fr\\_european-statements-of-hospital-pharmacy\\_0.pdf](http://www.eahp.eu/sites/default/files/fr_european-statements-of-hospital-pharmacy_0.pdf), consulté le 01/08/2020.
38. Décret n° 2001-97 du 1er février 2001 établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail. (deuxième partie : Décrets en Conseil d'État) Journal officiel de la République Française. 2001. n°97.
39. Circulaire n°019 du 19 juillet 1997 relative a la manipulation des médicaments anticancéreux en milieux hospitalier.
40. 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 (non paru au journal officiel).
41. Circulaire interministérielle n°DHOS/E4/DGS/SD7B/DPPR/2006/58 (13 février 2006) relative à l'élimination des déchets générés par les traitements anticancéreux.
42. Code de la santé publique. Article L5121-5.
43. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de préparation - Édition 2019, [en ligne], [https://www.anism.sante.fr/var/anism\\_site/storage/original/application/70ab5faa689e8a46677e68e366a27f5c.pdf](https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/70ab5faa689e8a46677e68e366a27f5c.pdf), consulté le 01/08/2020.
44. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Enquête publique - Révision des bonnes pratiques de préparation, [en ligne], [https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Enquete-publique-Revision-des-bonnes-pratiques-de-preparation/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Enquete-publique-Revision-des-bonnes-pratiques-de-preparation/(offset)/0), consulté le 01/08/2020.
45. Société française de médecin du Travail. Surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques. Recommandations de bonne pratique. *Références en santé au travail*. 2016;146(TM37):65-93.
46. Petit O. Maitrise de la contamination chimique de surface des zones à atmosphère contrôlée d'une unité de préparation centralisée des cytotoxiques : étude des facteurs d'influence et recherche d'une méthode de nettoyage appropriée - Retour d'expérience du Centre Hospitalier Universitaire de Lille. 2018. Thèse d'exercice : pharmacie hospitalière. Université de Lille. Lille, n°095. 90p.

47. Décret du 15 décembre 2009 relatif au contrôle du risque chimique sur les lieux de travail. Journal Officiel de la République Française. 2009. n°1570. p.21758.
48. Exposure Control. Services, [en ligne], <https://www.exposurecontrol.net/services>, consulté le 01/08/2020.
49. Turci R, Sottani C, Spagnoli G, Minoia C. Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods. *J Chromatogr B*. 2003;789(2):169-209.
50. Connor TH, Zock MD, Snow AH. Surface wipe sampling for antineoplastic (chemotherapy) and other hazardous drug residue in healthcare settings: Methodology and recommendations. *J Occup Environ Hyg*. 2016;13(9):658-67.
51. Dugheri S, Bonari A, Pompilio I, Boccalon P, Tognoni D, Cecchi M, et al. Analytical strategies for assessing occupational exposure to antineoplastic drugs in healthcare workplaces. *Med Pr*. 2018;69(6):589–604.
52. Fleury-Souverain S, Mattiuzzo M, Mehl F, Nussbaumer S, Bouchoud L, Falaschi L, et al. Evaluation of chemical contamination of surfaces during the preparation of chemotherapies in 24 hospital pharmacies. *Eur J Hosp Pharm*. 2015;22(6):333-41.
53. Passeron J. Contamination par les médicaments anticancéreux, Quand et comment réaliser des frottis de surfaces ? *Références en santé au travail*. 2017;151(QR122):121-3.
54. Atge B. Évaluation de la contamination environnementale hospitalière par les médicaments anticancéreux à l'aide d'une technique de métrologie surfacique de haute sensibilité. 2018. Thèse d'exercice : médecine du travail. Université de Bordeaux. Toulouse, n°3141. 107p.
55. Becton Dickinson and compagny. BD<sup>®</sup> HD Check system, [en ligne], <https://www.bd.com/en-us/offerings/capabilities/hazardous-drug-safety/hd-check-system>, consulté le 01/08/2020.
56. Roland C, Caron N, Bussièrès JF. Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate in 66 Canadian hospitals: A 2016 follow-up study. *J Occup Environ Hyg*. 2017;14(8):650-8.
57. Chauchat L, Tanguay C, Caron N, Gagné S, Labrèche F, Bussièrès JF. Surface contamination with ten antineoplastic drugs in 83 Canadian centers. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(5):1089-98.
58. Janes A, Tanguay C, Caron N, Bussièrès JF. Environmental Contamination with Cyclophosphamide, Ifosfamide, and Methotrexate: A Study of 51 Canadian Centres. *Can J Hosp Pharm*. 2015;68(4):279-89.
59. Directive 2009/90/CE de la commission du 31 juillet 2009 établissant, conformément à la directive 2000/60/CE du Parlement européen et du Conseil, des spécifications techniques pour l'analyse chimique et la surveillance de l'état des eaux. Journal officiel de l'Union Européenne.
60. Hornung RW, Reed LD. Estimation of Average Concentration in the Presence of Nondetectable Values. *Appl Occup Environ Hyg*. 1990;5(1):46-51.

61. Salch SA, Zamboni WC, Zamboni BA, Eckel SF. Patterns and characteristics associated with surface contamination of hazardous drugs in hospital pharmacies. *Am J Health Syst Pharm.* 2019;76(9):591-8.
62. Connor TH, DeBord DG, Pretty JR, Oliver MS, Roth TS, Lees PSJ, 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):1019-27.
63. Hedmer M, Wohlfart G. Hygienic guidance values for wipe sampling of antineoplastic drugs in Swedish hospitals. *J Environ Monit.* 2012;14(7):1968-75.
64. Hon CY, Teschke K, Chu W, Demers P, Venners S. Antineoplastic Drug Contamination of Surfaces Throughout the Hospital Medication System in Canadian Hospitals. *J Occup Environ Hyg.* 2013;10(7):374-83.
65. Sessink PJM, Trahan J, Coyne JW. Reduction in Surface Contamination with Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device. *Hosp Pharm.* 2013;48(3):204-12.
66. Bartel SB, Tyler TG, Power LA. Multicenter evaluation of a new closed system drug-transfer device in reducing surface contamination by antineoplastic hazardous drugs. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75(4):199-211.
67. Viegas S, Oliveira de AC, Carolino E, Pádua M. Occupational exposure to cytotoxic drugs: the importance of surface cleaning to prevent or minimise exposure. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2018;69(3):238-49.
68. Valero-García S, Poveda-Andrés JL. Hazardous drugs levels in compounding area surfaces of Hospital Pharmacies Services: multicentric study. *Farm Hosp.* 2018;42(4):152-8.
69. Dugheri S, Bonari A, Pompilio I, Boccalon P, Mucci N, Arcangeli G. A new approach to assessing occupational exposure to antineoplastic drugs in hospital environments. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2018;69(3):226-37.
70. Böhlandt A, Groeneveld S, Fischer E, Schierl R. Cleaning Efficiencies of Three Cleaning Agents on Four Different Surfaces after Contamination by Gemcitabine and 5-fluorouracile. *J Occup Environ Hyg.* 2015;12(6):384-92.
71. Simon N, Odou P, Decaudin B, Bonnabry P, Fleury-Souverain S. Chemical Decontamination of Hazardous Drugs: A Comparison of Solution Performances. *Ann Work Expo Health.* 2020;64(2):114-24.
72. Soubieux A, Palamini M, Tanguay C, Bussi res JF. Evaluation of decontamination strategies for cyclophosphamide. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(2):413-22.
73. Ad  A, Chauchat L, Ouellette Fr ve JF, Gagné S, Caron N, Bussi res JF. Comparison of Decontamination Efficacy of Cleaning Solutions on a Biological Safety Cabinet Workbench Contaminated by Cyclophosphamide. *Can J Hosp Pharm.* 2017;70(6):407-14.

74. Hilliquin D, Tanguay C, Gagné S, Caron NJ, Bussi res JF. Cross-Sectional Evaluation of Surface Contamination with Antineoplastic Drugs in Canadian Health Care Centres. *Can J Hosp Pharm.* 2019;72(5):377-384.
75. Hilliquin D, Bussi res JF. External contamination of antineoplastic drug containers from a Canadian wholesaler. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(2):423-427.
76. 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):428-9.
77. Marie P, Christophe C, Manon R, Marc M, Charleric B, Patrice V. Environmental monitoring by surface sampling for cytotoxics: a review. *Environ Monit Assess.* 2017;189(2):52.
78. Poupeau C, Tanguay C, Caron NJ, Bussi res JF. Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate in 48 Canadian hospitals. *J Oncol Pharm Pract.* 2018;24(1):9-17.
79. Poupeau C, Tanguay C, Plante C, G  n   S, Caron N, Bussi res JF. Pilot study of biological monitoring of four antineoplastic drugs among Canadian healthcare workers. *J Oncol Pharm Pract.* 2017;23(5):323-32.
80. Chauchat L, Tanguay C, Therrien R, Dufour A, G  n   S, Caron N, et al. Biological Monitoring of 4 Antineoplastic Drugs in Health Care Workers from 2 Adult Hospitals: A Pilot Study. *Can J Hosp Pharm.* 2019;72(1):56-9.
81. Sessink P. Biomonitoring great, but do it the right way! *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(1):246-7.
82. Tanguay C, Bussi res JF. A response to the letter to the editor on Biomonitoring great, but do it the right way! Re: Poupeau et al. Pilot study of biological monitoring of four antineoplastic drugs among Canadian healthcare workers. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(1):252-3.
83. Tanguay C. Surveillance environnementale des médicaments dangereux - mise    jour 2011. *Bulletin d'information toxicologique.* 2011;27(4):10-1.
84. Gurusamy KS, Best LM, Tanguay C, Lennan E, Korva M, Bussi res JF. Closed-system drug-transfer devices plus safe handling of hazardous drugs versus safe handling alone for reducing exposure to infusional hazardous drugs in healthcare staff. *Cochrane DB Syst Rev.* 2018.
85. Berruyer M, Tanguay C, Merger D, Bussières JF. Dosage urinaire de médicaments dangereux:   tat des lieux, enjeux et perspectives. *Bulletin d'information toxicologique.* 2013;29(1):37-55.
86. Poupeau C, Roland C, Bussières JF. Surveillance urinaire des professionnels de la santé exposés aux antinéoplasiques dans le cadre de leur travail : revue de la littérature de 2010 à 2015. *Can J Hosp Pharm.* 2016;69(5):376  387.
87. Sessink PJ, Leclercq GM, Wouters D-M, Halbardier L, Hammad C, Kassoul N. Environmental contamination, product contamination and workers exposure using a robotic system for antineoplastic drug preparation. *J Oncol Pharm Pract.* 2015;21(2):118-27.



88. 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):925–9.
89. Sottani C, Porro B, Imbriani M, Minoia C. Occupational exposure to antineoplastic drugs in four Italian health care settings. *Toxicol Lett.* 2012;213(1):107-15.
90. 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):320-32.
91. 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):903-10.
92. 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;2010:1-4.
93. Koller M, Böhlandt A, Haberl C, Nowak D, Schierl R. Environmental and biological monitoring on an oncology ward during a complete working week. *Toxicol Lett.* 2018;298:158-63.
94. 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):111-7.
95. 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):933-41.
96. 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.
97. 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):304-12.
98. 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). *Ind Health.* 2015;53(1):28-37.
99. 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.
100. 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.* 2012;57(2):251-60.
101. 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):14-9.

- 102.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):20-8.
- 103.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):359-69.
- 104.Konate A, Poupon J, Villa A, Garnier R, Hasni-Pichard H, Mezzaroba D, et al. Evaluation of environmental contamination by platinum and exposure risks for healthcare workers during a heated intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC) procedure. *J Surg Oncol.* 2011;103(1):6-9.
- 105.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.
- 106.Ndaw S, Denis F, Marsan P, D'Almeida A, Robert A. Biological monitoring of occupational exposure to 5-fluorouracil: Urinary  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanine assay by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in health care personnel. *J Chromatogr B.* 2010;878(27):2630-4.
- 107.Pieri M, Castiglia L, Basilicata P, Sannolo N, Acampora A, Miraglia N. Biological monitoring of nurses exposed to doxorubicin and epirubicin by a validated liquid chromatography/fluorescence detection method. *Ann Occup Hyg.* 2010;54(4):368-376.
- 108.Kopp B, Schierl R, Nowak D. Evaluation of working practices and surface contamination with antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013;86(1):47-55.
- 109.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):201-6.
- 110.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.
- 111.Baniasadi S, Alehashem M, Yunesian M, Rastkari N. Biological Monitoring of Healthcare Workers Exposed to Antineoplastic Drugs: Urinary Assessment of Cyclophosphamide and Ifosfamide. *Iran J Pharm Res.* 2018;17(4):1458-64.
- 112.Ndaw S, Hanser O, Kenepekian V, Vidal M, Melczer M, Remy A, et al. Occupational exposure to platinum drugs during intraperitoneal chemotherapy. Biomonitoring and surface contamination. *Toxicol Lett.* 2018;298:171-6.



## Protocole de prélèvement

### Domaine d'application

Ce protocole s'applique à la collecte d'antinéoplasiques (cyclophosphamide, docétaxel, 5-fluorouracile, gemcitabine, ifosfamide, irinotécan, méthotrexate, paclitaxel et vinorelbine) sur les surfaces, en milieu hospitalier ou en pharmacie d'officine. Il décrit la procédure à suivre pour procéder correctement au prélèvement des échantillons dont l'analyse permettra de cibler les surfaces les plus contaminées et d'évaluer le niveau de contamination.

### Prélèvement

**Note 1:** Il est important de suivre intégralement les instructions suivantes.

**Note 2:** Le tissu WypAII X-60 utilisé pour le prélèvement doit toujours demeurer humide. Si le tissu d'une trousse est sec, ne pas utiliser cette trousse et identifier un des points habituellement non contaminé qui ne fera pas l'objet d'une mesure. Si tous les tissus sont secs, communiquez avec l'INSPQ et ne pas procéder aux mesures.

**Note 3:** Les prélèvements doivent être effectués la même journée par la même personne. Ils doivent être réalisés à la fin d'une journée de travail et avant que les surfaces ne soient nettoyées.

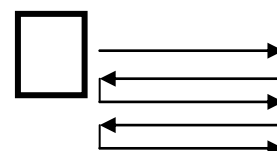
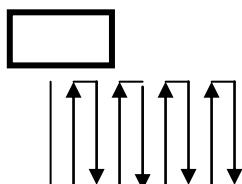
**Note 4:** Utiliser une trousse de prélèvement différente pour chaque surface de prélèvement.

**Note 5 :** Chaque élément énuméré dans le formulaire de prélèvement doit faire l'objet d'un prélèvement.

**Note 6 :** Consulter le tableau du formulaire de prélèvement qui illustre chaque surface de prélèvement. Ces surfaces sont uniformisées afin de permettre une comparaison inter-établissement.

#### Pour une surface plane de 600 cm<sup>2</sup> (par exemple 20 cm x 30 cm)

1. Mettre les gants fournis dans la trousse de prélèvement. Utiliser une nouvelle paire de gants pour chaque prélèvement.
2. Délimiter la surface à prélever soit **600 cm<sup>2</sup>** (correspond à la surface d'une feuille de papier de 8½ par 11 po). S'il est impossible de prélever une surface de 600 cm<sup>2</sup>, noter la surface prélevée sur le formulaire de prélèvement.
3. Prendre le tissu humide qui se trouve dans le tube en polypropylène pré-identifié **et le déplier totalement**.
4. Procéder au prélèvement en effectuant un quadrillage tel que décrit ci-dessous : verticalement puis horizontalement avec un côté du tissu sur toute la surface délimitée à l'étape 2. Essuyer de haut en bas puis de gauche à droite.



5. En utilisant le côté du tissu qui n'a pas été en contact avec la surface de prélèvement, répéter l'étape 4 en essuyant de nouveau de haut en bas puis de gauche à droite avec le même tissu.

Une vidéo illustre la méthode de prélèvement :

<https://www.youtube.com/watch?v=52bb8ZFeIYw>

6. Replacer le tissu dans le tube en polypropylène puis fermer le tube hermétiquement.
7. Jeter les gants.
8. Remplir toutes les informations demandées sur le formulaire de prélèvement. Noter toute dérogation au protocole dans la section « Autres informations pertinentes / Commentaires » du formulaire.
9. Répéter les étapes 1 à 8 pour chaque surface indiquée dans le formulaire de prélèvement.
10. Conserver les tubes à la noirceur à 4 °C jusqu'à l'envoi au laboratoire de toxicologie/INSPQ.

#### **Pour une surface non-plane (un acoustique de téléphone par exemple)**

1. Mettre les gants fournis dans la trousse de prélèvement. Utiliser une nouvelle paire de gants pour chaque prélèvement.
2. Délimiter la surface à prélever soit **600 cm<sup>2</sup>**. S'il est impossible de prélever une surface de 600 cm<sup>2</sup>, noter la surface prélevée sur le formulaire de prélèvement.
3. Prendre le tissu humide qui se trouve dans le tube en polypropylène pré-identifié **et le déplier totalement**.
4. Procéder au prélèvement en essuyant avec un côté du tissu la surface délimitée de l'objet.
5. En utilisant le côté du tissu qui n'a pas été en contact avec la surface de prélèvement, répéter l'étape 4 en essuyant de nouveau avec le même tissu.
6. Replacer le tissu dans le tube en polypropylène puis fermer le tube hermétiquement.
7. Jeter les gants.
8. Remplir toutes les informations demandées sur le formulaire de prélèvement. Noter toute dérogation au protocole dans la section « Autres informations pertinentes / Commentaires » du formulaire.
9. Répéter les étapes 1 à 8 pour chaque surface indiquée dans le formulaire de prélèvement.
10. Conserver les tubes à l'abri de la lumière, à 4 °C jusqu'à l'envoi au laboratoire de toxicologie/INSPQ.

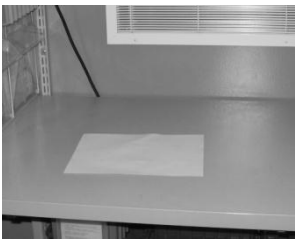

#### **Conservation**


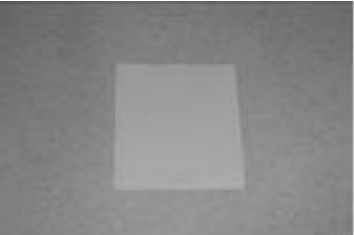

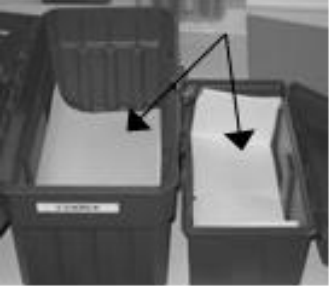
Si nécessaire, les trousses non utilisées peuvent être conservées 2 mois à 4 °C avant de faire les prélèvements. Conserver les tubes à l'abri de la lumière, à 4 °C jusqu'à l'envoi au laboratoire de toxicologie/INSPQ.




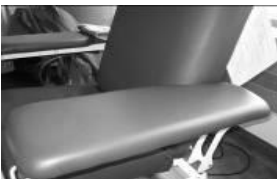
#### **Expédition**



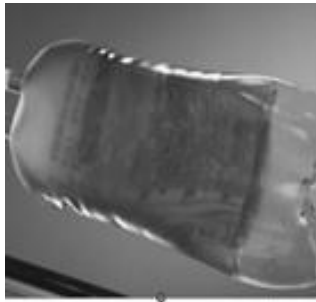
- Placer tous les échantillons dans l'enveloppe pré-adressée reçue (voir section 3).
- Retourner les formulaires de prélèvement et d'inscription
- Expédier les échantillons à température ambiante par une messagerie offrant une livraison en 24h en début de semaine (lundi ou mardi).

## Annexe 2 - Formulaire de prélèvement

Profil du demandeur			
Centre hospitalier (nom de l'installation) :			
Date et heure des prélèvements :			
Nom de la personne ayant effectué les prélèvements :			
Numéro du kit utilisé pour les prélèvements :			
Date et heure de l'envoi des prélèvements :			
Date/heure du dernier entretien de la pharmacie d'oncologie :			
Prélèvements			
Tubes (Indiquez le numéro du tube réellement utilisé)	Points de mesure uniformisés	Exemple de photo	Descriptions des points de mesure réellement échantillonnés (Svp compléter)
Tube N° EXPOPROF...	Comptoir de réception des produits Comptoir principal où les antinéoplasiques livrés à la pharmacie d'oncologie sont déballés.		<b>Matériau de la surface :</b> <input type="checkbox"/> acier inoxydable, <input type="checkbox"/> mélamine, <input type="checkbox"/> linoléum, <input type="checkbox"/> autre : _____  <b>Taille de la surface prélevée, si elle est différente de 600cm<sup>2</sup> :</b> _____ cm x _____ cm  <b>Description du point de mesure si non conforme au point demandé :</b>
Tube N° EXPOPROF...	Tablette d'entreposage des stocks  Tablette (ou bac de rangement) où sont entreposées les fioles de d'antineoplasiques dans la pharmacie d'oncologie.		<b>Matériau de la surface :</b> <input type="checkbox"/> acier inoxydable, <input type="checkbox"/> mélamine, <input type="checkbox"/> linoléum, <input type="checkbox"/> autre : _____  <b>Taille de la surface prélevée, si elle est différente de 600cm<sup>2</sup> :</b> _____ cm x _____ cm  <b>Description du point de mesure si non conforme au point demandé :</b>

Tube N° EXPOPROF...	<p>Grille frontale du PSM</p> <p>Portion frontale du PSM principale utilisée pour la préparation des antinéoplasiques.</p>		<p><b>Matériau de la surface :</b>  <input type="checkbox"/> acier inoxydable, <input type="checkbox"/> mélamine, <input type="checkbox"/> linoléum, <input type="checkbox"/> autre : _____</p> <p><b>Taille de la surface prélevée, si elle est différente de 600cm<sup>2</sup> :</b>          _____ cm x _____ cm</p> <p><b>Description du point de mesure si non conforme au point demandé :</b></p>
Tube N° EXPOPROF...	<p>Plancher devant le PSM</p> <p>Plancher (sol) situé devant le PSM principale utilisée pour la préparation des antinéoplasiques.</p>		<p><b>Matériau de la surface :</b>  <input type="checkbox"/> acier inoxydable, <input type="checkbox"/> mélamine, <input type="checkbox"/> linoléum, <input type="checkbox"/> autre : _____</p> <p><b>Taille de la surface prélevée, si elle est différente de 600cm<sup>2</sup> :</b>          _____ cm x _____ cm</p> <p><b>Description du point de mesure si non conforme au point demandé :</b></p>
Tube N° EXPOPROF...	<p>Passe-plat ou comptoir post-préparation</p> <p>Passe-plat reliant la salle de préparation à la salle de validation finale par le pharmacien. Ou comptoir où le pharmacien regroupe le produit fini et la documentation écrite et procède à la vérification finale avant la mise en transport de l'antineoplasique vers l'unité/clinique externe.</p>		<p><b>Matériau de la surface :</b>  <input type="checkbox"/> acier inoxydable, <input type="checkbox"/> mélamine, <input type="checkbox"/> linoléum, <input type="checkbox"/> autre : _____</p> <p><b>Taille de la surface prélevée, si elle est différente de 600cm<sup>2</sup> :</b>          _____ cm x _____ cm</p> <p><b>Description du point de mesure si non conforme au point demandé :</b></p>
Tube N° EXPOPROF...	<p>Plateau de travail <u>ou</u> Bac de transport</p> <p>Plateau de travail (ex: plateau ouvert dans lequel le produit fini est déposé avant sa validation par le pharmacien) ou bac de transport utilisé pour le transport des antinéoplasiques dans la pharmacie.</p>		<p><b>Matériau de la surface :</b>  <input type="checkbox"/> acier inoxydable, <input type="checkbox"/> mélamine, <input type="checkbox"/> linoléum, <input type="checkbox"/> autre : _____</p> <p><b>Taille de la surface prélevée, si elle est différente de 600cm<sup>2</sup> :</b>          _____ cm x _____ cm</p> <p><b>Description du point de mesure si non conforme au point demandé :</b></p>

Tube N° EXPOPROF...	<p>Tablette <u>ou</u> Bac de rangement</p> <p>Tablette ou bac de rangement où sont entreposés les seringues/sacs d'antinéoplasiques à l'étage/clinique externe avant administration de ceux-ci au patient.</p>		<p><b>Matériau de la surface :</b>  <input type="checkbox"/> acier inoxydable, <input type="checkbox"/> mélamine, <input type="checkbox"/> linoléum, <input type="checkbox"/> autre : _____</p> <p><b>Taille de la surface prélevée, si elle est différente de 600cm<sup>2</sup> :</b>          _____ cm x _____ cm</p> <p><b>Description du point de mesure si non conforme au point demandé :</b></p>
Tube N° EXPOPROF...	<p>Comptoir près du patient <u>ou</u> Comptoir utilisé pour l'amorçage des antinéoplasiques</p> <p>Comptoir situé à l'étage et à l'extérieur de la chambre du patient, où les seringues/sacs à administrer sont préalablement vérifiés et où les solutés des antinéoplasiques sont généralement amorcés. S'il n'existe pas, prélever un comptoir proche du patient où les antinéoplasiques recherchés sont susceptibles d'être déposés.</p>		<p><b>Matériau de la surface :</b>  <input type="checkbox"/> acier inoxydable, <input type="checkbox"/> mélamine, <input type="checkbox"/> linoléum, <input type="checkbox"/> autre : _____</p> <p><b>Taille de la surface prélevée, si elle est différente de 600cm<sup>2</sup> :</b>          _____ cm x _____ cm</p> <p><b>Description du point de mesure si non conforme au point demandé :</b></p>
Tube N° EXPOPROF...	<p>Bras de Fauteuil <u>ou</u> équivalent</p> <p>Bras de fauteuil ou équivalent où le patient repose son bras durant l'administration de doses d'antinéoplasiques par voie périphérique.</p>	 	<p><b>Matériau de la surface :</b>  <input type="checkbox"/> acier inoxydable, <input type="checkbox"/> mélamine, <input type="checkbox"/> linoléum, <input type="checkbox"/> autre : _____</p> <p><b>Taille de la surface prélevée, si elle est différente de 600cm<sup>2</sup> :</b>          _____ cm x _____ cm</p> <p><b>Description du point de mesure si non conforme au point demandé :</b></p>

Tube N° EXPOPROF...	Table <u>ou</u> Comptoir dans la chambre du patient  Comptoir/table où est entreposé au moins un des 10 antinéoplasiques recherchés en vue d'une administration au chevet du patient. Le patient doit avoir reçu au moins une dose dans les 12 heures qui précèdent l'échantillonnage.		<b>Matériau de la surface :</b> <input type="checkbox"/> acier inoxydable, <input type="checkbox"/> mélamine, <input type="checkbox"/> linoléum, <input type="checkbox"/> autre : _____  <b>Taille de la surface prélevée, si elle est différente de 600cm<sup>2</sup> :</b> _____ cm x _____ cm  <b>Description du point de mesure si non conforme au point demandé :</b>
Tube N° EXPOPROF...	Table <u>ou</u> Comptoir à la clinique externe  Comptoir/table où est entreposé au moins un des 10 antinéoplasiques recherchés en vue d'une administration au chevet du patient. On doit avoir procédé à l'administration d'au moins une dose dans les 12 heures qui précèdent l'échantillonnage.		<b>Matériau de la surface :</b> <input type="checkbox"/> acier inoxydable, <input type="checkbox"/> mélamine, <input type="checkbox"/> linoléum, <input type="checkbox"/> autre : _____  <b>Taille de la surface prélevée, si elle est différente de 600cm<sup>2</sup> :</b> _____ cm x _____ cm  <b>Description du point de mesure si non conforme au point demandé :</b>
Tube N° EXPOPROF...	Extérieur d'un contenant de cyclophosphamide, (sac ou seringue).  Si vous n'avez pas de cyclophosphamide, nous vous recommandons d'utiliser un contenant d'un médicament dont la consommation annuelle est importante. Svp spécifiez le médicament : _____		<b>Matériau de la surface :</b> <input type="checkbox"/> acier inoxydable, <input type="checkbox"/> mélamine, <input type="checkbox"/> linoléum, <input type="checkbox"/> autre : _____  <b>Taille de la surface prélevée, si elle est différente de 600cm<sup>2</sup> :</b> _____ cm x _____ cm  <b>Description du point de mesure si non conforme au point demandé :</b>
Tube N° EXPOPROF...	Blanc, ne pas utiliser	Non applicable	Non applicable
Autres informations / Commentaires :			

Annexe 3 - Questionnaire standardisé décrivant les pratiques des hôpitaux

<b>Profil annuel Janvier 2018 à Mars 2019</b> *Nous vous recontacterons à la fin de l'année financière pour obtenir les données de consommation.																																									
Année pour laquelle vous êtes en mesure de fournir des données	<input type="checkbox"/> Les données suivantes sont pour 2018-2019 <input type="checkbox"/> Les données suivantes sont pour _____ - _____																																								
Indiquez parmi les choix suivants ce qui décrit le mieux votre définition de préparation (cochez un seul choix)	<input type="checkbox"/> Un produit fini peu importe le nombre d'additifs (p.ex. 1 soluté avec 3 additifs = 1 préparation) <input type="checkbox"/> Le nombre d'additif requis pour un produit fini (p.ex. 1 soluté avec 3 additifs = 3 préparations)																																								
Nombre <b>total</b> de préparations (médicaments dangereux et non dangereux) effectuées dans la pharmacie d'oncologie*	*Nous vous recontacterons à la fin de l'année financière pour obtenir les données 2018-2019																																								
Nombre de préparations de médicaments <b>antinéoplasiques</b> effectuées dans la pharmacie d'oncologie*	*Nous vous recontacterons à la fin de l'année financière pour obtenir les données 2018-2019																																								
Quantité utilisée (en grammes)*	<table border="0"> <thead> <tr> <th>Oui</th> <th>Non utilisé</th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Cyclophosphamide</td> <td>_____ g</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Docétaxel</td> <td>_____ g</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>5-Fluorouracile</td> <td>_____ g</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Gemcitabine</td> <td>_____ g</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Ifosfamide</td> <td>_____ g</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Irinotécan</td> <td>_____ g</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Méthotrexate</td> <td>_____ g</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Paclitaxel</td> <td>_____ g</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Vinorelbine</td> <td>_____ g</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Nous vous recontacterons à la fin de l'année financière pour obtenir les données 2018-2019</p>	Oui	Non utilisé			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cyclophosphamide	_____ g	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Docétaxel	_____ g	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5-Fluorouracile	_____ g	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gemcitabine	_____ g	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ifosfamide	_____ g	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Irinotécan	_____ g	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Méthotrexate	_____ g	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Paclitaxel	_____ g	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vinorelbine	_____ g
Oui	Non utilisé																																								
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cyclophosphamide	_____ g																																						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Docétaxel	_____ g																																						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5-Fluorouracile	_____ g																																						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gemcitabine	_____ g																																						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ifosfamide	_____ g																																						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Irinotécan	_____ g																																						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Méthotrexate	_____ g																																						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Paclitaxel	_____ g																																						
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vinorelbine	_____ g																																						
De routine, retirez-vous l'emballage externe des antinéoplasiques avant l'entreposage ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non																																								
De routine, nettoyez-vous les contenants d'antineoplasiques avant l'entreposage ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, avec quoi : _____																																								
Utilisez-vous des fournitures de systèmes clos de transfert de médicaments (aussi appelés circuits fermés ou closed-system transfer device- CSTD) au moment des prélèvements ?	<input type="checkbox"/> Oui pour toutes les doses d'antineoplasiques <input type="checkbox"/> Oui, seulement pour certains médicaments dangereux. Estimez la proportion des doses : _____ % <input type="checkbox"/> Non																																								
Utilisez-vous des circuits fermés dans le PSM pour la préparation du cyclophosphamide au moment des prélèvements ?	<input type="checkbox"/> Oui systématiquement <input type="checkbox"/> Oui mais il existe des exceptions. Estimez la proportion des doses : _____ % <input type="checkbox"/> Non Commentaires : _____																																								

Utilisez-vous des circuits fermés pour l'administration du cyclophosphamide au moment des prélèvements ?		<input type="checkbox"/> Oui systématiquement <input type="checkbox"/> Oui mais il existe des exceptions. Estimez la proportion des doses : _____ % <input type="checkbox"/> Non Commentaires :	
Indiquez le type de circuit fermé utilisé		<input type="checkbox"/> ChemoClave <input type="checkbox"/> Phaseal <input type="checkbox"/> Tevadaptor <input type="checkbox"/> Equashield <input type="checkbox"/> Autre : _____	
Indiquez les endroits où les éléments du circuit fermé retenu sont utilisés (cochez tous les éléments applicables)		<input type="checkbox"/> Préparations à la pharmacie <input type="checkbox"/> Administration des médicaments	
Où se fait l'amorçage (purge) des tubulures de médicaments antinéoplasiques?		<input type="checkbox"/> Pharmacie <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Pour toutes les doses d'antineoplasiques (100%)</li> <li><input type="checkbox"/> Estimez la proportion des doses : _____%</li> </ul> <input type="checkbox"/> Unité de soins par l'infirmière <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Pour toutes les doses d'antineoplasiques (100%)</li> <li><input type="checkbox"/> Estimez la proportion des doses : _____%</li> </ul>	
Pour ces trois surfaces fréquemment contaminées, indiquez si la surface est nettoyée avec de l' <b>hypochlorite de sodium</b> , ainsi que la fréquence de ce lavage :	Bras de fauteuil ou équivalent où le patient repose son bras durant l'administration de doses d'antineoplasiques  Fréquence du lavage à l'hypochlorite de sodium : <input type="checkbox"/> 1 fois par jour ou plus <input type="checkbox"/> 1 fois par semaine <input type="checkbox"/> 1 fois par mois <input type="checkbox"/> Autre (précisez) : _____  Concentration utilisée : <input type="checkbox"/> Hypochlorite de sodium _____% (p.ex. 0,2% ou 2%)	Grille frontale du PSM  Fréquence du lavage à l'hypochlorite de sodium : <input type="checkbox"/> 1 fois par jour ou plus <input type="checkbox"/> 1 fois par semaine <input type="checkbox"/> 1 fois par mois <input type="checkbox"/> Autre (précisez) : _____  Concentration utilisée : <input type="checkbox"/> Hypochlorite de sodium _____% (p.ex. 0,2% ou 2%)	Plancher devant le PSM  Fréquence du lavage à l'hypochlorite de sodium : <input type="checkbox"/> 1 fois par jour ou plus <input type="checkbox"/> 1 fois par semaine <input type="checkbox"/> 1 fois par mois <input type="checkbox"/> Autre (précisez) : _____  Concentration utilisée : <input type="checkbox"/> Hypochlorite de sodium _____% (p.ex. 0,2% ou 2%)
	Commentaires à l'intention de l'équipe de l'URPP :		



Volet  
Assistant technique

- EXPOPROF 44: Journal de Participation -

n° du participant:

■ 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: 2019 / ..... / .....			
HEURE DU DÉBUT DU RECUEIL URINAIRE :	HEURE DE RECUEIL :	VOLUME URINAIRE :	HEURE DE LA FIN DU RECUEIL URINAIRE:

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 2 jours précédant le recueil urinaire, 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 2 jours précédant le recueil urinaire	J'ai réalisé cette activité au cours des 2 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 <b>non</b> 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"/>

2/4

▪ TABLEAU DE BORD

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

		J-2: 2019 / .... / ....	J-1: 2019 / .... / ....	J: 2019 / .... / ....
1-Nb d'heures passées à la pharmacie oncologie:				
2-Nb d'heures passées dans un autre secteur:				
3-  a/Nb de fioles manipulées à l'extérieur de l'enceinte de préparation, toutes tâches confondues  +  b/Nb de préparations manipulées à l'extérieur de l'enceinte de préparation	Méthotrexate			
	Cyclophosphamide			
	Ifosfamide			
	5-Fluorouracile			
4-Lavage de hotte		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

- EXPOPROF 44: Journal de Participation -

n° du participant:

		J-2: 2019 / .... / ....	J-1: 2019 / .... / ....	J-: 2019 / .... / ....
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 <b>victime d'une exposition accidentelle</b> ? (bris de contenant, fuites d'un sac ou d'une tubulure, projections, éclaboussures, piqûres, etc...). Si oui, <b>détaillez</b> SVP.		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non ..... ..... .....		

## Évaluation de la contamination chimique lors de l'utilisation de médicaments dangereux : surveillance environnementale et biologique

L'utilisation de médicaments antinéoplasiques expose les professionnels de santé à un risque pour leur santé.

Le premier objectif de ce travail était d'évaluer la présence de contaminations environnementales lors de l'utilisation de médicaments antinéoplasiques dans 93 hôpitaux canadiens. Des prélèvements de surfaces ont été réalisés et analysés par chromatographie liquide ultraperformante couplée à la spectrométrie de masse (UPLC-MS/MS) à la recherche de 9 médicaments (cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate, gemcitabine, 5-fluorouracile, irinotécan, docétaxel, paclitaxel, vinorelbine). Des traces de 8 médicaments ont été trouvées dans les pharmacies et hôpitaux de jour d'oncologie. Les sites les plus contaminés étaient la grille frontale du poste de sécurité microbiologique (PSM) (81,5 %), l'accoudoir d'un fauteuil de traitement (75,8 %) et le plancher devant le PSM (65,2 %). Les professionnels en contact de ces médicaments y sont donc quotidiennement exposés. C'est pourquoi, le second objectif a été d'évaluer la contamination biologique des travailleurs. Une collecte urinaire sur une durée de 24 heures a donc été réalisée chez 18 travailleurs exposés puis analysée par UPLC-MS/MS à la recherche de cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate et alpha-fluoro-béta-alanine, métabolite du 5-fluorouracile. Tous les échantillons ont eu des concentrations indétectables pour les 4 médicaments recherchés.

Ces résultats ne sont que le reflet d'un instant t de l'environnement de travail et de la contamination des travailleurs. Il faut rappeler aux professionnels de santé que le port des équipements de protection individuel est le moyen de protection le plus important et efficace.

Mots-clés : Médicaments antinéoplasiques, exposition professionnelle, surveillance environnementale, surveillance biologique

## Assessment of chemical contamination during the use of hazardous drugs: environmental and biological monitoring

The use of antineoplastic drugs exposes health care professionals to a risk to their health.

The first objective of this work was to assess the presence of environmental contamination during the use of antineoplastic drugs in 93 Canadian hospitals. Surface samples were taken and analyzed by ultra-performance liquid chromatography - tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) for 9 drugs (cyclophosphamide, ifosfamide, methotrexate, gemcitabine, 5-fluorouracil, irinotecan, docetaxel, paclitaxel, vinorelbine). Traces of 8 drugs were found in pharmacies and outpatient clinics. The most contaminated sites were the front grille inside the biological safety cabinet (BSC) (81.5%), the armrest of a treatment chair (75.8%) and the floor in front of the BSC (65.2%). Professionals in contact with these drugs are therefore exposed to them on a daily basis. For this reason, the second objective was to evaluate the biological contamination of workers. A 24-hour urine collection was performed in 18 exposed workers and analyzed by UPLC-MS/MS for cyclophosphamide, ifosfamide, methotrexate and alpha-fluorobeta-alanine, a metabolite of 5-fluorouracil. All samples had undetectable concentrations of the 4 drugs tested.

These results are only a screenshot of the work environment and the contamination of the workers. Health professionals should be reminded that wearing personal protective equipment is the most important and effective means of protection.

Keywords : antineoplastic drugs, occupational exposure, environmental monitoring, biological monitoring