HAL
open science

L'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux : de l'évaluation de la contamination interne du personnel infirmier à l'étude de ses déterminants

Antoine Villa

To cite this version:

Antoine Villa. L'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux : de l'évaluation de la contamination interne du personnel infirmier à l'étude de ses déterminants. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2021. Français. NNT : 2021BORD0180 . tel-03685207

HAL Id: tel-03685207

https://theses.hal.science/tel-03685207v1

Submitted on 2 Jun 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE PRÉSENTÉE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ECOLE DOCTORALE SOCIETES, POLITIQUE, SANTE PUBLIQUE

SANTE PUBLIQUE OPTION EPIDEMIOLOGIE

Par Antoine VILLA

L'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux :
De l'évaluation de la contamination interne du personnel infirmier à l'étude de ses déterminants

Sous la direction du Docteur Mireille CANAL-RAFFIN
et la co-direction du Professeur Marie Pascale LEHUCHER-MICHEL

Soutenue le 07 juillet 2021

Membres du jury :

M. GEHANNO, Jean-François	Professeur	Université de Rouen	Rapporteur
Mme CLIN-GODARD, Bénédicte	Professeur	Université de Caen	Rapportrice
Mme BALDI, Isabelle	Professeur	Université de Bordeaux	Présidente
M. MOLIMARD, Mathieu	Professeur	Université de Bordeaux	Examinateur

Titre : L'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux : de l'évaluation de la contamination interne du personnel infirmier à l'étude de ses déterminants

Résumé : Les médicaments anticancéreux (MAC) sont classés « dangereux à la manipulation » en raison de leur effets cancérogènes, mutagènes et/ou reprotoxiques (CMR). La contamination interne par les MAC des professionnels exposés constitue une préoccupation majeure en santé au travail. Cependant, dans le cadre de l'évaluation et de la gestion du risque chimique aux MAC, il n'existe pas à ce jour de valeur toxicologique de référence. De plus, peu de données françaises sont actuellement disponibles à ce sujet. Etant donné les effets CMR de ces molécules, les niveaux de contamination interne doivent être abaissés aussi bas qu'il est possible de les détecter. **Objectif** : Le but de ce travail de thèse a été de rapporter des données récentes françaises de contamination interne par les MAC du personnel infirmier (IDE) professionnellement exposé dans deux établissements de soins français. L'exposition professionnelle a été particulièrement étudiée pour 5 MAC largement prescrits (le cyclophosphamide (CP), l'ifosfamide (IF), le méthotrexate (MTX), la doxorubicine (DOXO) et le 5-Fluorouracile (5-FU). De plus les déterminants de cette contamination interne ont été étudiés. L'originalité de ce travail repose sur l'utilisation de 4 méthodes analytiques spécifiques et de très haute sensibilité pour la détection et la quantification d'indicateurs biologiques de l'exposition (IBE) spécifiques aux MAC. **Méthodes** : Un protocole d'étude a été élaboré notamment pour le choix des IBE à mesurer et des modalités de recueil des prélèvements urinaires. Au préalable, des méthodes analytiques ont été optimisées et une méthode de dosage de la doxorubicine urinaire a été développée et validée. L'étude menée était une observationnelle, descriptive, multicentrique, incluant des IDE exerçant dans des services de soins où au moins 1 des 5 MAC étudiés était manipulé. La participation des IDE à l'étude durait 24 heures et comprenait le recueil de 3 échantillons d'urine et un auto-questionnaire collectant des données sociodémographiques et professionnelles. Tous les échantillons d'urine ont été analysés par des méthodes d'analyse avec des valeurs de limites de quantification (LQ) très faibles. Les déterminants de la contamination ont été étudiés à partir des données de contamination interne et celles de l'auto-questionnaire. **Résultats** : Les 4 méthodes analytiques validées ont des valeurs de LQ équivalentes voire 6 fois plus basses que les LQ les plus basses des méthodes publiées à ce jour. Soixante-quatorze IDE ont été inclus, 222 échantillons urinaires et 74 auto-questionnaires ont été recueillis et1092 analyses d'urine ont été réalisées. Le pourcentage d'IDE présentant une contamination interne par les MAC était de 60,8 % (n=45/74) et les concentrations urinaires mesurées étaient faibles s'étendant des LQ des méthodes (CP, IF, MTX : 2,5 ng/L ; DOXO : 10 ng/L ; FBAL : 20 ng/L) jusqu'à 459 ng/L pour la DOXO. Sept déterminants de la contamination interne des IDE ont été mis en évidence. Le tabagisme et les accidents exposant à des excréta de patients traités favoriseraient la contamination interne alors que le nombre total d'années de manipulation des MAC, l'ancienneté dans le service actuel, le port systématique des gants lors de l'ouverture de l'emballage des poches, lors de l'administration des MAC et lors du nettoyage des chariot de soins permettraient de la réduire. **Discussion** : La haute sensibilité des méthodes analytiques utilisées dans cette étude ont permis de détecter des contaminations internes qui n'auraient pas été détectées avec les méthodes actuelles publiées. Le pourcentage d'IDE présentant une contamination interne par les MAC aurait été de 17,6 % au lieu des 60,8 % rapportés ici. Des valeurs toxicologiques de référence devraient être développées pour permettre une évaluation des risques individuels et une formation des IDE quant aux dangers des MAC, aux voies d'exposition, aux tâches exposantes et aux moyens de s'en protéger est indispensable.

Mots clés : Anticancéreux, Infirmières, Contamination, Professionnel, Auto-questionnaire, Urine

Title: Occupational exposure to antineoplastic drugs: from the assessment of nurses internal contamination to its determinants

Abstract: Antineoplastic drugs (AD) are classified as "dangerous to handle" because of their carcinogenic, mutagenic and/or reprotoxic effects (CMR). Internal contamination by AD of exposed professionals is a major occupational health concern. However, in the context of the assessment and management of the chemical risk of AD, there is currently no toxicological reference value. Moreover, few French data are currently available on this subject. Given the CMR effects of these molecules, the levels of internal contamination must be kept as low as possible. **Objective:** The aim of this thesis work was to report recent French data on internal contamination by AD of professionally exposed nurses in two French health care institutions. Occupational exposure was particularly studied for 5 widely prescribed AD (cyclophosphamide (CP), ifosfamide (IF), methotrexate (MTX), doxorubicin (DOXO) and 5-Fluorouracil (5-FU). In addition, the determinants of this internal contamination were studied. The originality of this work lies in the use of 4 specific and very high sensitivity analytical methods for the detection and quantification of biomarker of exposure specific to AD. **Methods:** A study protocol was drawn up, in particular for the choice of the biomarker to be measured and the methods for collecting the urine samples. Beforehand, analytical methods were optimised and a method for the determination of urinary doxorubicin was developed and validated. The study was observational, descriptive, multicentre and included nurses working in health care departments where at least one of the five AD studied was handled. The participation of the nurses in the study lasted 24 hours and included the collection of 3 urine samples and a self-questionnaire collecting socio-demographic and professional data. All urine samples were analysed by analytical methods with very low limit of quantification (LOQ) values. The determinants of contamination were studied from the internal contamination data and the self-questionnaire data. **Results:** The 4 validated analytical methods had LOQ values equivalent to or 6 times lower than the lowest LOQ of published methods to date. Seventy-four nurses were included, 222 urine samples and 74 self-administered questionnaires were collected, and 109 urine analyses were performed. The percentage of nurses with internal AD contamination was 60.8% (n=45/74) and the measured urine concentrations were low, ranging from method LOQ (CP, IF, MTX: 2.5ng/L; DOXO: 10ng/L; FBAL: 20ng/L) to 459 ng/L for DOXO. Seven determinants of internal contamination of nurses were identified. Smoking and accidents involving exposure to the excreta of treated patients would favour internal contamination, whereas the total number of years of handling AD, seniority in the current department, the systematic wearing of gloves when opening bag packaging, when administering AD and when cleaning the care trolleys would reduce it. **Discussion:** The high sensitivity of the analytical methods used in this study made it possible to detect internal contamination that would not have been detected with current published methods. The percentage of nurses with internal AD contamination would have been 17.6% instead of the 60.8% reported here. Toxicological reference values should be developed to enable individual risk assessment, and training of nurses in the hazards of AD, exposure routes, exposure tasks and means of protection is essential.

Keywords: Antineoplastic, Nurses, Contamination, Occupational, Self-questionnaire, Urine

---

Unité de recherche

[Equipe Epicene, BPH, Inserm U1219, Université de Bordeaux]

A François, Valentin et Sandrine,

Pour leur amour et leur patience

A mes parents, à ma sœur Christine

Pour leur patience, leur disponibilité, leur écoute,
leur soutien moral et leur amour

A ma famille et ma belle famille,

A tous mes amis

A NOS MEMBRES DU JURY

Madame le Professeur Bénédicte Clin-Godard

Vous avez aimablement accepté d'être rapporteur de cette thèse. Nous tenons à vous exprimer notre respectueuse considération.

Monsieur le Professeur Jean-François Gehanno

Nous sommes très touchés de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant d'être rapporteur de cette thèse. Nous tenons à vous en remercier.

Madame le Professeur Isabelle Baldi

Vous nous avez très gentiment accueilli au sein de votre équipe et fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Nous tenons à vous remercier très sincèrement.

Monsieur le Professeur Mathieu Molimard

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Permettez-nous de vous témoigner de notre grande reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Madame le Docteur Mireille Canal-Raffin

Vous êtes à l'origine de notre sujet de thèse que vous avez soutenu continuellement. Nous tenons à vous remercier pour la confiance que vous nous avez témoignée, pour votre soutien indéfectible et votre encadrement hors pair. Veuillez trouver ici, le témoignage de notre profond respect et de notre gratitude.

A NOTRE CO-DIRECTEUR DE THESE

Madame le Professeur Marie-Pascale Lehucher-Michel

Vous nous avez très gentiment accueilli au sein de votre équipe et vous avez soutenu mon projet de thèse et mon projet de carrière. Nous tenons à vous remercier pour la confiance que vous nous avez témoignée et l'aide que vous nous avez apporté.

SOMMAIRE

Table des matières

INTRODUCTION **12**

1 GENERALITES **15**

1.1 GÉNÉRALITÉS SUR LES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX 15

1.1.1 Définitions et classification *15*

1.1.2 Pharmacocinétique *16*

1.1.2.1 Cyclophosphamide [24,25] 16

1.1.2.2 Ifosfamide [25,26] 17

1.1.2.3 Méthotrexate [25,27,28] 19

1.1.2.4 5-Fluorouracile (5-FU) [25,30] 20

1.1.2.5 Doxorubicine [25,31] 22

1.1.3 Pharmacodynamie *22*

1.1.3.1 Cyclophosphamide et ifosfamide [25,26,33] 23

1.1.3.2 Méthotrexate [25,34] 24

1.1.3.3 5-Fluorouracile [25,35] 26

1.1.3.4 Doxorubicine [25,36] 28

1.2 DANGEROSITÉ DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX POUR LES PROFESSIONNELS EXPOSÉS 29

1.2.1 Génotoxicité *29*

1.2.2 Cancérogénicité *29*

1.2.3 Reprotoxicité *30*

1.2.4 Allergies *32*

1.2.5 Autres effets cliniques *32*

1.2.6 Autres effets biologiques *33*

1.2.7 Classifications des MAC selon leur dangerosité *34*

1.2.7.1 Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) 34

1.2.7.2 Food and Drug Administration (FDA) 37

1.2.7.3 National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) 38

1.2.7.4 Union européenne et France 38

1.3 EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES 39

1.3.1 Professionnels exposés et secteurs d'activité concernés *39*

1.3.2 Sources d'exposition *41*

1.3.3 Voies d'exposition *44*

1.3.4 Accidents d'exposition *46*

1.4 EVALUATION ET GESTION DU RISQUE CHIMIQUE 46

1.4.1 Identification des nuisances et des dangers *47*

1.4.2 Évaluation des expositions professionnelles *50*

1.4.2.1 Démarche d'évaluation de l'exposition 50

1.4.2.2 Métrologie atmosphérique 52

1.4.2.3 Métrologie de Surface 55

1.4.2.4 Biométrologie 62

1.4.3 Gestion du risque lié aux MAC *71*

1.4.3.1 Recommandations 72

1.4.3.2 Equipements de protection 73

1.4.3.3 Information et formation 75

1.4.3.4 Vérification de l'efficacité des mesures de prévention mises en place 76

1.5 OBJECTIFS 77

2 MATERIEL ET METHODE **78**

2.1 PROTOCOLE DE L'ÉTUDE CACIES 78

2.1.1 Présentation du protocole (Article n°2) *78*

2.1.2 Données complémentaires du protocole de l'étude CACIES – Discussion *89*

2.1.2.1 Circuit des données et des prélèvements 89

2.1.2.2 Justification de la sélection des médicaments anticancéreux étudiés 90
2.1.2.3 Justification de la sélection des services inclus dans l'étude 91
2.1.2.4 Justification du protocole pour le recueil des prélèvements urinaires 92
2.1.2.5 Justification du dosage de la créatinine urinaire 93
2.2 MÉTHODES ANALYTIQUES 94
2.3 ETHIQUE DE L'ÉTUDE 98
2.4 STATISTIQUES 98
2.4.1 Analyses statistiques concernant la contamination interne 98
2.4.2 Analyses statistiques concernant l'étude des déterminants de la contamination 101

3 RESULTATS – DISCUSSION 101

3.1 MÉTHODES DE DOSAGE DES IBE URINAIRES 101
3.1.1 Résultats de la mise au point et la validation de la méthode de dosage de la doxorubicine urinaire (article n°3) 101
3.1.2 Résultats complémentaires - Discussion 113
3.2 ETUDE CACIES : DONNÉES DE CONTAMINATION INTERNE DU PERSONNEL INFIRMIER 116
3.2.1 Résultats (Article n°4) 116
3.2.2 Discussion 129
3.3 ETUDE CACIES : ÉTUDE DES DÉTERMINANTS DE LA CONTAMINATION INTERNE 133
3.3.1 Résultats 133
3.3.2 Discussion 146

DISCUSSION GENERALE 150

CONCLUSIONS - PERSPECTIVES 153

BIBLIOGRAPHIE 156

ANNEXES 174

Tableaux

Tableau 1 : Classification par le CIRC des médicaments anticancéreux selon leur cancérogénicité 36
Tableau 2 : classement des médicaments par la FDA selon leur reprotoxicité.....37
Tableau 3 : Moment du prélèvement des urines dans les 29 études ayant réalisé un prélèvement ponctuel par spot ..64
Tableau 4 : Données de pharmacocinétique (élimination urinaire) des 5 MAC étudiés [88] 65
Tableau 5 : méthodes analytiques avec les valeurs de limite de détection et de limite de quantification les basses rapportées dans la littérature.....67
Tableau 6 : Nombre et pourcentages de personnel infirmier contaminé par un des 5 MAC (CP, IF, 5-FU, MTX, Doxo) au regard des données de la littérature 69
Tableau 7 : évaluation de la contamination interne du personnel infirmier dans des établissements de soins français 71
Tableau 8 : Médicaments anticancéreux disposant d'un IBE pour la SBEP et utilisation selon la localisation des tumeurs [88,232] 91
Tableau 9 méthodes d'extraction des 5 IBE urinaires 95
Tableau 10 : Paramètres chromatographiques pour l'analyse des 5 IBE.....96
Tableau 11 : Paramètres du spectromètre de masse en tandem pour l'analyse des 5 IBE 96
Tableau 12 : Stratégie de classification des participants à l'étude en fonction du moment de leur contamination interne par les MAC.....99
Tableau 13 : Comparaison des sujets contaminés et non contaminés selon les données sociodémographiques et les données sur l'activité main-bouche des participants à l'étude CACIES.....134
Tableau 14 : Comparaison des sujets contaminés et non contaminés selon les données professionnelles des participants à l'étude CACIES 135
Tableau 15 : Comparaison des sujets contaminés et non contaminés selon sur le fait d'avoir reçu une formation et/ou une information sur la manipulation des MAC et sur le sentiment d'être suffisamment informé ou non sur les risques et tâches exposantes, ports des équipements de protection et accidents exposant aux MAC. ..137
Tableau 16 : Comparaison des sujets contaminés et non contaminés selon les tâches effectuées le jour de l'étude au contact des médicaments anticancéreux par les participants de l'étude CACIES.....138
Tableau 17 : Comparaison des sujets contaminés et non contaminés selon les tâches effectuées le jour de l'étude en contact des patient traités par les médicaments anticancéreux étudiés, étude CACIES.....141
Tableau 18 : Comparaison des sujets contaminés et non contaminés selon les tâches de nettoyage effectuées le jour de l'étude CACIES, 2016-2018 143
Tableau 19 : Score global d'activité au contact des 5 MAC étudiés, le jour de participation à l'étude.....144
Tableau 20 : Description et comparaison de la contamination en fonction du port d'équipements de protection parmi les personnes qui ont effectuées la tâche « ouverture de l'emballage des poches » 145
Tableau 21 : Description et comparaison de la contamination en fonction du port d'équipements de protection parmi les personnes qui ont effectuées la tâche « administration de médicaments anticancéreux » 145
Tableau 22 : Description et comparaison de la contamination en fonction du port d'équipements de protection parmi les personnes qui ont effectuées la tâche « nettoyer la tablette et/ou le chariot de soins pour la pose de poche de chimiothérapie ».....146
Tableau 23 : Évaluation de l'infertilité chez les professionnels de santé exposés aux MAC.....175
Tableau 24 : Évaluation des avortements au cours des grossesses des professionnels de santé exposés aux MAC ...176
Tableau 25 : Évaluation des malformations au cours des grossesses des professionnels de santé exposés aux MAC 178
Tableau 26 : Résumé des études de terrain n'ayant détecté aucun MAC dans l'air 210
Tableau 27 : Résumé des études de terrain ayant détecté la présence de MAC dans l'air.....212

Figures

FIGURE 1 : VOIES MÉTABOLIQUES DU CYCLOPHOSPHAMIDE (30) 17
FIGURE 2 : VOIES MÉTABOLIQUES DE L'IFOSFAMIDE (D'APRÈS FURLANUT 2003) 19
FIGURE 3 VOIES DE MÉTABOLISATION DU MÉTHOTREXATE [29] 20
FIGURE 4 MÉTABOLISME DU 5-FU 21
FIGURE 5 : SITE D'ACTION DE CERTAINS MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX D'APRÈS [32]. 23
FIGURE 6 : MÉCANISME D'ACTION DU MÉTHOTREXATE (MTX) DANS LA VOIE DES FOLATES [34] 25
FIGURE 7 MÉTABOLISME DU 5-FLUOROURACILE INTRA ET EXTRACELLULAIRE [35] 26
FIGURE 8 : MÉCANISME D'INHIBITION DE LA THYMIDYLATE SYNTHASE (TS) PAR LE 5-FLUOROURACIL [35] 27
FIGURE 9 : EXEMPLE DE PICTOGRAMMES 49
FIGURE 10 : CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS DANGEUREUX 49
FIGURE 11 : MOMENT DE COLLECTE DES ÉCHANTILLONS D'URINE 93
FIGURE 12 : ETAPE DE DÉRIVATISATION DU FBAL AVANT SON EXTRACTION [230] 95

ABRÉVIATIONS

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

5-FU : 5-fluorouracile

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer

CP : Cyclophosphamide

DOXO : Doxorubicine

FBAL : Alpha fluoro beta alanine

FDA : Food and drug administration

IFOS : Ifosfamide

LC-MS/MS : Chromatographie en phase liquide couplée à un spectromètre de masse en tandem

LD : Limite de détection

LQ : Limite de quatification

MAC : Médicaments anticancéreux

MTX : Méthotréxate

NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health

SBEP : Surveillance biologique de l'exposition professionnelle

Publications

Publication n°1 : Lepage N, Canal-Raffin M, **Villa A**. Propositions pour la mise en oeuvre d'une surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux. Toxicol. Anal. Clin. **2018**; 29 : 387-417.

Publication n°2 : Villa A, Molimard M, Bignon E, Martinez B, Rouyer M, Mathoulin-Pelissier S, Baldi I, Verdun-Esquer C, Canal-Raffin M. Study protocol for the assessment of nurses internal contamination by antineoplastic drugs in hospital centres: a cross-sectional multicentre descriptive study. BMJ Open. **2019** Nov 10;9(11):e033040.

Publication n°3 : Villa A, Tremolet K, Martinez B, Da Silva Cacao O, Atgé B, Ducint D, Titier-Debeaupuis K, Verdun-Esquer C, Molimard M, Canal-Raffin M. Highly sensitive UHPLC-MS/MS method for urine biological monitoring of occupational exposure to anthracycline antineoplastic drugs and routine application. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. **2020.**

Publication n°4 : Villa A, Molimard M, Sakr D, Lassalle R, Bignon E, Martinez B, Rouyer M, Mathoulin-Pelissier S, Baldi I, Verdun-Esquer C, Canal-Raffin M. Nurses internal contamination by antineoplastic drugs in hospital centers: a cross-sectional descriptive study. Int Arch Occup Environ Health. **2021** (publié)

Publication n°5 : Villa A, Geshkovska A, Molimard M, Leger C, Baldi I, Bouvier G, Lehucher-Michel MP, Verdun-Esquer C, Canal-Raffin M. Descriptive study on nurses occupationaly exposed to antineoplastic drugs. (en cours de rédaction pour soumission à international journal of hygiene and environmental health)

Communications

Communications orales dans des Congrès Nationaux :

Dhersin A, Atge B, **Villa A**, Martinez B, Goujon Y, Sidatt Cheikh El Moustaph M, Verdun-Esquer C, Molimard M, Canal-Raffin M. La Surveillance Biologique de l'Exposition Professionnelle au 5-fluorouracile : dosage de l'α-fluoro-β-alanine urinaire par une méthode analytique de très haute sensibilité. *35ème Congrès National de Médecine et Santé du Travail.* Marseille, Juin **2018.** *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement.* **2018** ; 79 (3) : 381 (résumé).

Communications affichées dans un Congrès International :

Dhersin A, Da-silva Cacao O, **Villa A**, Martinez B, Goujon Y, Sidatt Cheikh El Moustaph M, Verdun-Esquer C, Molimard M, Canal-Raffin M. Biological monitoring of occupational exposure to 5-fluorouracil by urinary FBAL assay with a high sensitivity analytical method. *39th International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, EAPCCT.* Naples, Mai **2019.** Clinical Toxicology. **2019**, Vol. 57, No. 6, 423-602

Communications affichées dans des Congrès Nationaux :

Villa A, Kiffer N, Bibolet S, Canal Raffin M, Lehucher-Michel MP. Enquête sur les connaissances des infirmières vis à vis du risque chimique aux médicaments anticancéreux. *36ème Congrès National de Médecine et Santé du Travail.* Strasbourg, *reporté en Juin **2022**. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement.* **2020 ;** 81(5) : 464-465, (résumé).

Villa A, Molimard M, Bignon E, Martinez B, Sakr D, Lassalle R, Rouyer M, Mathoulin-Pelissier S, Baldi I, Verdun-Esquer C, **Canal-Raffin M**. Contamination interne du personnel infirmier par les médicaments anticancéreux : étude multicentrique Française. *36ème Congrès National de Médecine et Santé du Travail.* Strasbourg, *reporté en Juin **2022**. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement.* **2020 ;** 81(5) : 456-457 (résumé).

INTRODUCTION

Le cancer est une pathologie très répandue dans le monde. Sa prévalence était estimée à 50 550 287 cas au cours des 5 dernières années [1]. Son incidence est en constante augmentation depuis plusieurs décennies avec, notamment en 2020, plus de 19 millions de nouveaux cas dans le monde [1]. Deuxième cause de décès, le cancer fait environ 10 millions de morts par an au plan mondial. En France, les cancers représentent la première cause de décès chez l'homme et la deuxième chez la femme [2] ; en 2020, le nombre de cas incidents (toutes localisations cancéreuses confondues) était estimé à 467 965. [3].

La prise en charge thérapeutique de cette pathologie repose sur plusieurs types de traitements tels que la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie par des médicaments anticancéreux, l'hormonothérapie, l'immunologie ou encore les thérapies ciblées qui peuvent être combinés entre eux ou non selon le type de cancer. La chimiothérapie par des médicaments anticancéreux administrés le plus souvent par voie intraveineuse figure parmi les traitements les plus indiqués en cancérologie avec plus de 3 millions de séances de chimiothérapie réalisées chaque année en France [4]. En volume, l'activité hospitalière avec chimiothérapie augmente depuis plusieurs années (+6 % entre 2016 et 2017) [5].

A ce jour, plus de 100 médicaments anticancéreux sont disponibles sur le marché [6]. Ces médicaments sont pour un certain nombre d'entre eux des substances qui présentent un risque pour la santé humaine et ont été classées comme cancérogènes par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) [7–10] et comme reprotoxiques par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis [6,11]. Sur la base de ces données de dangerosité pour l'homme, le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) les a par ailleurs classé « dangereux à la manipulation » depuis 2004 [12].

Actuellement, en France, 91 900 personnes sont exposées aux médicaments anticancéreux dans le cadre de leur profession. Ces expositions concernent majoritairement le personnel infirmier (n=53 500) (données 2017, Enquête SUMER) [13]. Parmi ces personnes exposées, 76,2% d'entre-elles le sont à 3 médicaments anticancéreux ou plus [13].
Des données issues de la littérature internationale montrent que les expositions professionnelles peuvent conduire à une contamination interne du personnel après absorption systémique de ces molécules [14]. Cette contamination interne a été mise en évidence dans plusieurs études [15]

par la détection et la quantification d'Indicateurs Biologiques spécifiques de l'Exposition (IBE) aux médicaments anticancéreux dans les urines des professionnels. Les professionnels exposés sont majoritairement de sexe féminin et en âge de procréer [13] ce qui représente donc un réel problème de santé en milieu de travail. Par ailleurs, du fait de l'augmentation de l'incidence des cancers chaque année, cette problématique tend à concerner un nombre croissant de professionnels. Les études de contamination interne sont pour la plupart anciennes et proviennent essentiellement d'Amérique du Nord et d'Europe mais très peu sont françaises ; de plus, les déterminants de cette contamination ont été très peu étudiés.

L'objectif principal de ce travail de thèse est de rapporter des données récentes françaises de la contamination interne du personnel infirmier, en termes de prévalence de contamination interne et de niveau de concentration urinaire, lors d'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux en établissements de soins. L'exposition professionnelle a été particulièrement étudiée pour cinq médicaments anticancéreux largement prescrits que sont le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le méthotrexate, la doxorubicine et le 5-Fluorouracile. De plus les déterminants de la contamination interne ont été étudiés.

L'originalité de ce travail repose sur le développement et l'utilisation d'outils analytiques de très haute performance pour la détection et la quantification d'IBE urinaires spécifiques aux médicaments anticancéreux permettant l'étude de la contamination interne des professionnels exposés. En effet, ces outils spécifiques et de très haute sensibilité *i.e.* possédant des limites de détection et de quantification d'une valeur équivalente voire 6 fois plus basse que celles publiées à ce jour permettront d'évaluer au mieux la contamination interne des professionnels en réduisant le nombre de résultats « faussement négatifs ».

Ce mémoire de thèse est composé de trois chapitres.
Le chapitre I est destiné à présenter : (1) les médicaments anticancéreux, leur pharmacocinétique et leur pharmacodynamie ; (2) leur dangerosité pour les professionnels exposés ; (3) les expositions professionnelles en termes de professionnels et secteurs d'activité concernés, de sources d'exposition, de voies d'exposition ; (4) l'évaluation et la gestion du risque chimique. Cette dernière partie inclue les outils à disposition pour évaluer ces expositions dont la surveillance biologique des expositions professionnelles (**Publication n°1**), les données de la littérature concernant la contamination interne et de l'environnement de travail et inclue les mesures de prévention et recommandations actuelles.

Le chapitre II présente le protocole élaboré pour l'étude (**Publication n°2**) et une synthèse des principales méthodes utilisées. Les résultats sont rapportés dans le chapitre III. Ils comprennent un article qui présente la validation de la méthode de dosage dans les urines des anthracyclines dont la doxorubicine qui est un des cinq médicaments anticancéreux étudiés dans ce travail (**Publication n°3**). Un autre article rapporte les données de contamination interne du personnel infirmier en établissements de soins (**Publication n°4**). Puis, l'analyse descriptive des données collectées (sociodémographiques et professionnelles) est exposée afin d''étudier les déterminants de la contamination (**Publication n°5** ***en cours de rédaction***). Enfin, après une discussion générale, une conclusion fait le bilan des apports de cette recherche.

1 GENERALITES

1.1 Généralités sur les médicaments anticancéreux

1.1.1 Définitions et classification

Selon l'article L5111-1 du code de la santé publique, « on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

Un médicament est composé à la fois d'un ou de plusieurs principes actifs et d'un ou de plusieurs excipients. Un excipient désigne toute substance autre que le principe actif présente dans un médicament. Dans ce manuscrit, seul le principe actif des médicaments étudiés sera pris en considération.

Les médicaments anticancéreux (MAC) sont des médicaments indiqués dans le traitement du cancer [16]. Parmi ces médicaments, on distingue les substances cytostatiques et les substances cytotoxiques :

- les cytotoxiques induisent la mort cellulaire en agissant à des endroits particuliers du cycle de croissance ou de réplication. Elle est plus susceptible d'affecter les cellules qui se développent rapidement [17].
- les cytostatiques inhibent la division et la croissance des cellules mais n'entraînent pas directement la mort cellulaire, contrairement à une substance cytotoxique. Leur point d'impact principal est dirigé contre toutes les structures qui participent à la division cellulaire. On distingue les cytostatiques phase-spécifique, cycle-spécifique et cycle-non spécifique [17].

L'organisation mondiale de la santé propose une classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique des médicaments (classification ATC). Les médicaments anticancéreux sont situés dans la partie L (antinéoplasiques et immunomodulateurs) de la classification ATC. Le sous-

groupe L01 (antinéoplasiques), est divisé plusieurs catégories : L01A (agents alkylants), L01B (antimétabolites), L01C (alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle), L01D (antibiotiques cytotoxiques et apparentes), L01E (inhibiteurs des protéines kinases), L01X (autres antinéoplasiques).

Certains médicaments anticancéreux peuvent également être utilisés pour traiter des pathologies non cancéreuses. C'est le cas par exemple du méthotrexate [18,19] et du cyclophosphamide [20] ayant des effets immunosuppresseurs qui se sont avérés bénéfiques pour le traitement de maladies non malignes telles que l'arthrite rhumatoïde. Le cyclophosphamide peut également être utilisé dans le traitement des néphropathies lupiques [21], de la granulomatose de Wegener [22] et de la sclérose en plaques [23].

1.1.2 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique des cinq médicaments anticancéreux étudiés dans ce travail de thèse est présentée ci-dessous. Ces données sont issues des études menées chez les patients traités.

1.1.2.1 Cyclophosphamide [24,25]

Absorption

La biodisponibilité moyenne du cyclophosphamide par voie orale est de 90% et le pic plasmatique est atteint en 0,5 à 15 heures.

Distribution

Le cyclophosphamide n'est pas lié de façon significative aux protéines plasmatiques (12 à 14 %) alors que ses métabolites le sont davantage (52 à 60 %). Il traverse facilement la barrière hémato-encéphalique et ses métabolites un peu moins (20%).

Métabolisation

Le cyclophosphamide est une prodrogue inactive. Il est hydroxylé dans le foie par les microsomes hépatiques via les monooxygénases à cytochromes P-450 (CYP 3A4 et 3A5)

aboutissant essentiellement à la formation du 4-hydroxy-cyclophosphamide et à son tautomère l'aldo-cyclophosphamide puis à la moutarde phosphoramide (métabolite actif) et à l'acroléine (métabolite urotoxique) (figure 1).

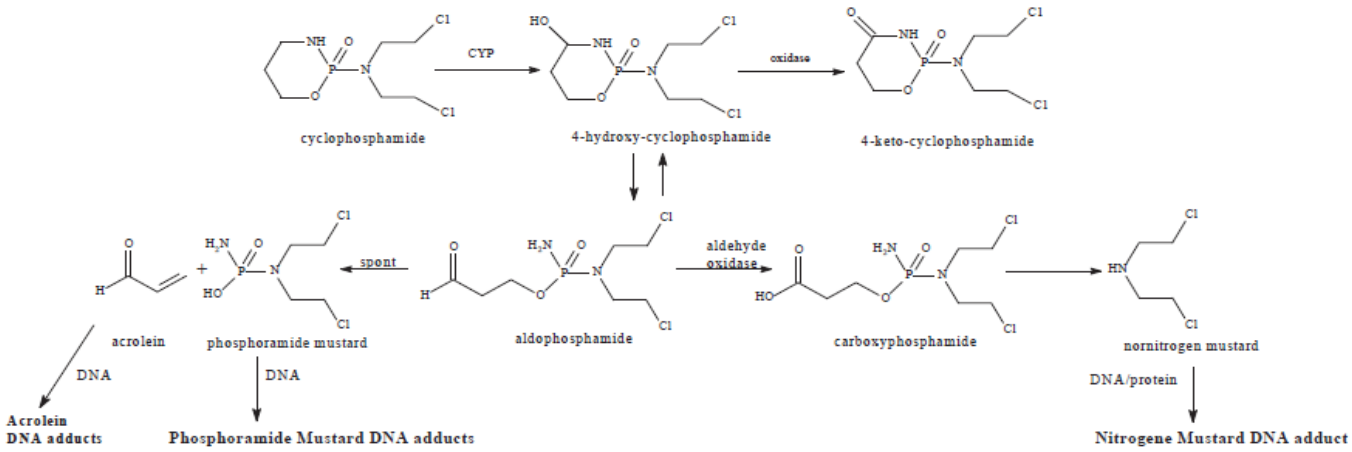

Figure 1 : Voies métaboliques du cyclophosphamide (30)

Une voie métabolique accessoire conduit à une quantité négligeable de métabolites déchloréthylés : le 2-déchloroéthyl-cyclophosphamide et le chloroacétaldéhyde.

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique du cyclophosphamide varie entre 6 à 10 heures. L'élimination est essentiellement urinaire avec 20% de la dose absorbée qui est retrouvée sous forme inchangée dans les urines.

1.1.2.2 Ifosfamide [25,26]

Absorption

L'ifosfamide a une biodisponibilité orale presque complète. Mais, l'ifosfamide est indiqué chez l'homme uniquement par voie intraveineuse ou intra-artérielle en raison de sa neurotoxicité lorsqu'il est administré par voie orale.

Distribution

L'ifosfamide sous forme inchangée n'est pas lié de façon significative aux protéines plasmatiques alors que ses métabolites le sont davantage. L'ifosfamide traverse facilement la

barrière hémato-encéphalique, ce qui n'est pas le cas de ses métabolites sauf le 4 hydroxy-ifosfamide et la moutarde d'ifosforamide qui sont retrouvés dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des patients et notamment des enfants traités. A l'inverse du cyclophosphamide pour lequel aucun métabolite n'est retrouvé dans le LCR des enfants traités.

Métabolisation

L'ifosfamide est une prodrogue inactive qui est métabolisée au niveau hépatique par les monooxygénases à cytochromes P-450 (CYP 3A4 et 3A5) en 4-hydroxy-ifosfamide, un dérivé intermédiaire, qui est en équilibre avec sa forme tautomère l'aldoifosfamide (Figure 2). L'aldoifosfamide se décompose spontanément en la moutarde d'ifosforamide (ou isophosphoramide, métabolite actif) en libérant l'acroléine (métabolite urotoxique). L'autre voie métabolique après oxydation conduit à une déchloréthylation avec formation du chloroacétaldéhyde (neuro et néphrotoxique) et deux métabolites (le 2 et le 3 déchloroethylifosfamide). Cette réaction est beaucoup plus importante dans le cas de l'ifosfamide que le cyclophosphamide car elle concerne la moitié de la dose d'ifosfamide administrée [24].

Deux métabolites inactifs sont formés à partir du 4-hydroxy-ifosfamide et de l'aldoifosfamide par l'aldéhyde déshydrogénase, donnant le 4-ketoifosfamide et le carboxyifosfamide respectivement. En même temps, le 4 hydroxy-ifosfamide peut donner le 4-thioifosfamide via la glutathion S-transférase.

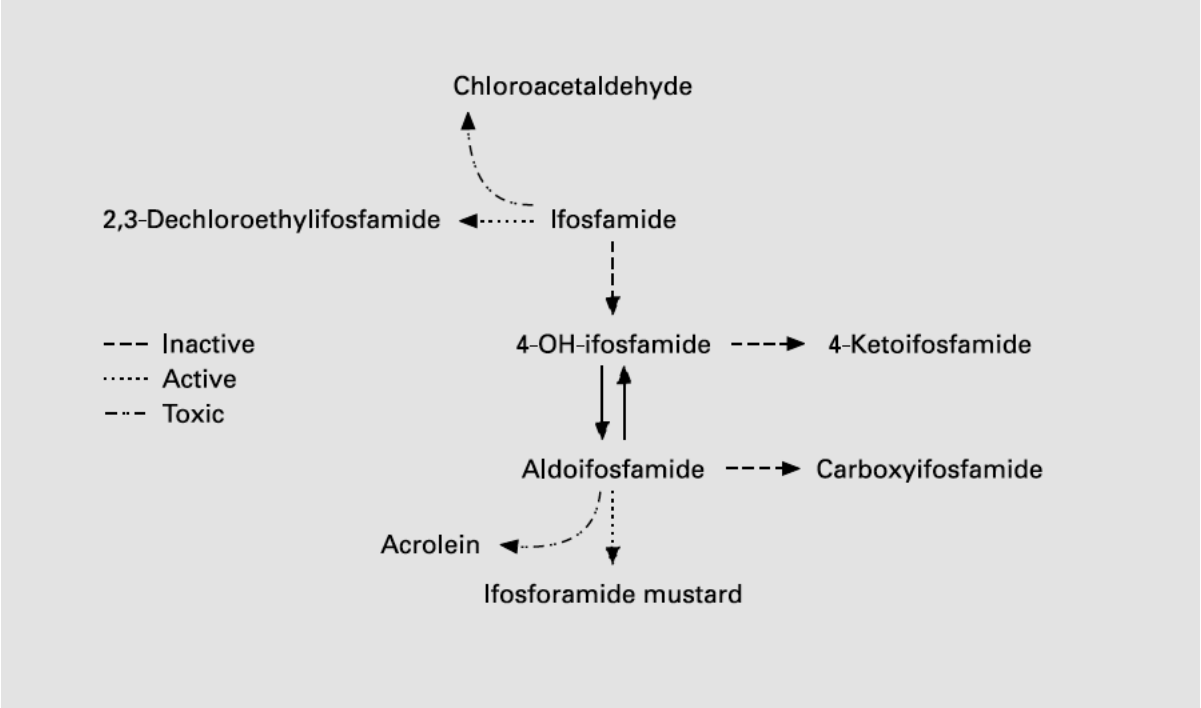

Figure 2 : Voies métaboliques de l'Ifosfamide (d'après Furlanut 2003)

Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'ifosfamide varie de 4 à 8 heures. Environ 30% de la dose administrée est éliminée dans les urines sous forme inchangée.

1.1.2.3 Méthotrexate [25,27,28]

Absorption

Par voie orale, à des doses inférieures à 30 mg/m^2, le méthotrexate est presque complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal (biodisponibilité 80-100%). Au-delà, il existe un mécanisme d'absorption intestinale saturable. Le pic plasmatique est atteint en 1 à 2 heures. L'alimentation surtout en cas d'ingestion de lait peut réduire sa biodisponibilité. Après une administration par voie intramusculaire ou en sous-cutané, le méthotrexate est absorbé plus rapidement et atteint des concentrations sériques plus élevées par rapport à la voie orale.

Distribution

Le volume de distribution du méthotrexate est de 0,87 à 1,43 L/kg. Dans le sang, 50 % du méthotrexate est lié aux protéines, presque exclusivement à l'albumine.

Métabolisation

En intracellulaire, le métabolisme du méthotrexate a principalement lieu dans les cellules tumorales et dans les hépatocytes. Il est transformé en dérivés polyglutaminés.
Le méthotrexate se métabolise partiellement en acide 2,4 diamino-10 méthylptéroïque (DAMPA) et en 7-hydroxyméthotrexate (figure 3). Ce dernier est un métabolite moins actif que la molécule mère qui entre en compétition avec le méthotrexate pour la fixation à l'albumine.

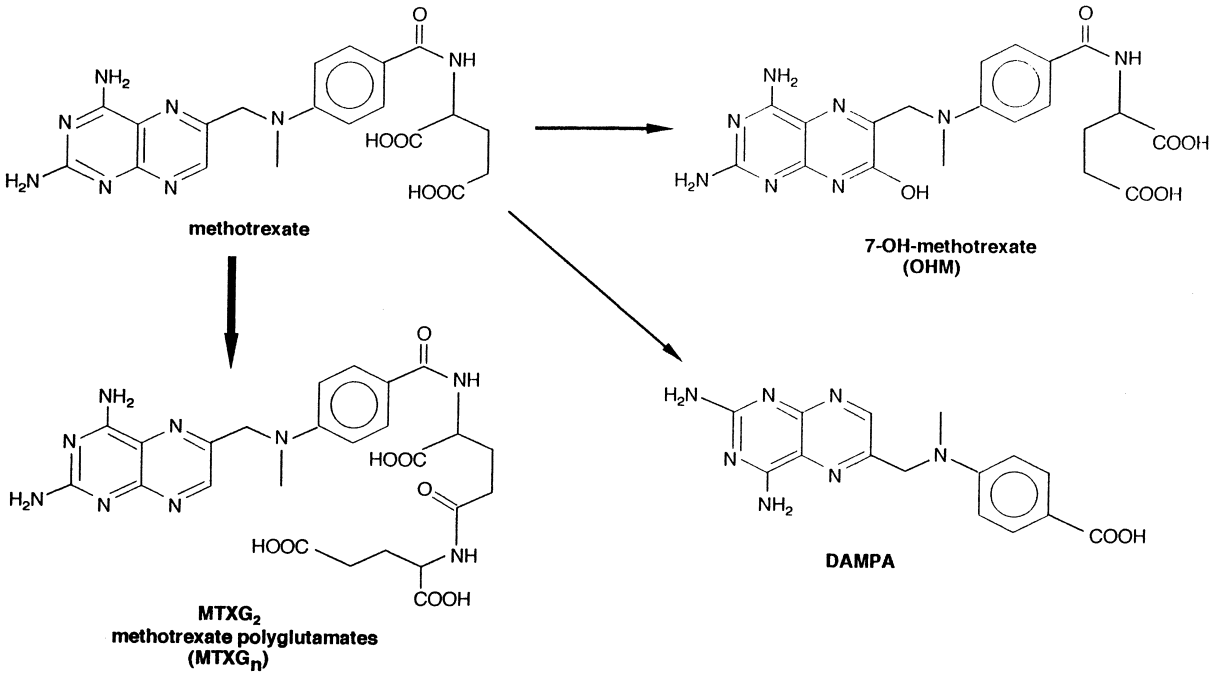

Figure 3 Voies de métabolisation du méthotrexate [29]

Élimination

L'élimination du méthotrexate est principalement rénale. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est triphasique, respectivement de 0,75 heures, 2 à 3,4 heures et 8 à 10,4 heures. Lorsque que la fonction rénale est normale, 50 à 80% de la dose absorbée est éliminée sous forme inchangée en 48h et 1 à 10 % sous forme métabolisée en 7-hydroxyméthotrexate. Le reste est éliminé par la bile et les fèces.

1.1.2.4 5-Fluorouracile (5-FU) [25,30]

Absorption

Il existe une variation significative de la biodisponibilité (0 à 80 %) du 5-FU lorsqu'il est administré par voie orale. L'absorption du 5-FU, administré par voie topique est minime.

Distribution

Le volume de distribution lors d'une d'administration par voie intraveineuse en bolus a été estimé à 0,1 à 0,4 L/kg. Le 5-FU est une substance hydrophile faiblement liée aux protéines plasmatiques (< 30 %).

Métabolisation

Le 5-FU possède un métabolisme intracellulaire (figure 4) qui sera détaillée dans la partie pharmacodynamie. Par ailleurs il est rapidement métabolisé au niveau hépatique par la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) en métabolites inactifs (dihydro-5-fluorouracile, acide 5-fluorouréidopropionique, α- fluoro-β-alanine (FBAL), CO_2, urée).

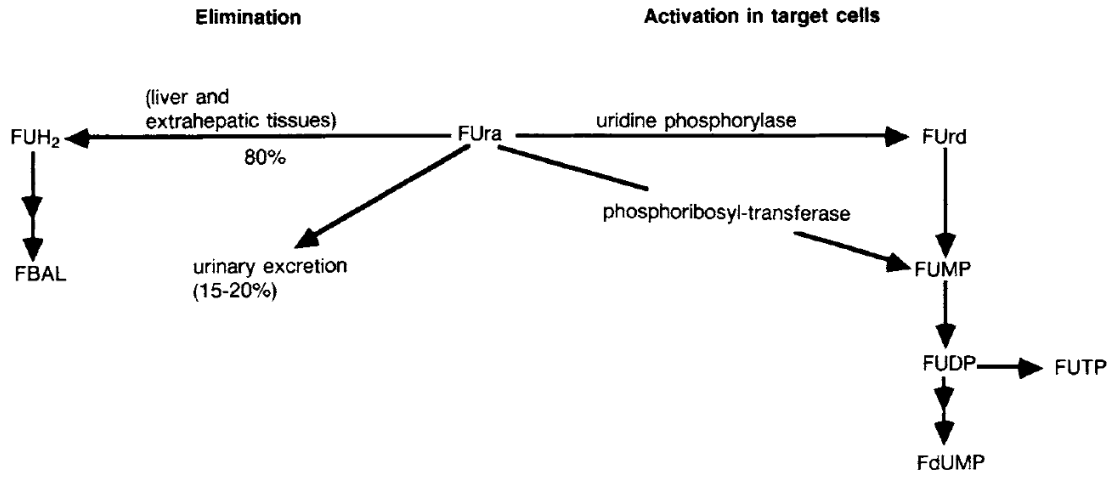

Figure 4 Métabolisme du 5-FU

FUH2 = dihydro-5-fluorouracil; FBAL = alpha-fluoro-béta alanine; FUra = 5-fluorouracil; FUrd = 5-fluorouridine; FUMP = 5-fluorouridine-5'-monophosphate; FUDP = 5-fluorouridine-5'-diphosphate; FUTP = 5-fluorouridine-5'-triphosphate; FdUMP = 5-fluoro-2'-deoxyuridine-5'-monophosphate.

Certains patients peuvent présenter un déficit partiel ou total en DPD. Plus le déficit en DPD est important, plus l'activité de l'enzyme DPD diminue, et plus le risque de toxicité augmente. Dans ce cas il y a une accumulation de 5-FU dans l'organisme à l'origine d'effets potentiellement graves. En théorie les professionnels de santé présentant ce déficit en DPD

seraient plus susceptibles de développer des effets sur leur santé du fait d'une exposition professionnelle.

Élimination

La demi-vie d'élimination du 5-FU varie de 8 à 20 minutes. Environ 15 % du produit sont éliminés par voie rénale, et 60 à 80 % sont éliminés par voie respiratoire sous forme de CO_2. Quelle que soit la voie d'administration, entre 60 et 95 % de la dose de 5-FU est éliminée dans les urines en 24h principalement sous forme de FBAL. La demi-vie d'élimination du FBAL est de 33 heures.

1.1.2.5 Doxorubicine [25,31]

Absorption

La doxorubicine est uniquement administrée par voie IV.

Distribution

La distribution est rapide et étendue à tous les tissus. Le volume de distribution est de l'ordre de 20 à 30 L/kg. Dans le sang, entre 50 et 85 % de la doxorubicine est liée aux protéines plasmatiques.

Métabolisation

La doxorubicine est rapidement métabolisée au niveau hépatique en doxorubicinol (dérivé 13 dihydrogéné) très peu actif. Des aglycones, la doxorubicinone et la 7-désoxydoxorubicinone peuvent se former également mais leur présence dans le plasma ou les urines est faible, inconstante et transitoire.

Élimination

Son élimination est principalement biliaire et dans une moindre mesure urinaire (10 %). Plus de 50 % est éliminé lors du premier passage hépatique. Sa demi-vie d'élimination est triphasique : de 12 ± 8 minutes, 3,3 ± 2,2 heures et 30 ± 14 heures.

1.1.3 Pharmacodynamie

La pharmacodynamie des 5 MAC étudiés dans ce travail de thèse est décrite ci-dessous. Tous ces médicaments ont pour cible l'ADN et/ou la réplication cellulaire (figure 5) et exercent une action cytotoxique. Le cyclophosphamide et l'ifosfamide sont des agents alkylants de l'ADN, le méthotrexate et le 5-FU sont des antimétabolites (*i.e.* des analogues structuraux de composés indispensables à la synthèse des acides nucléiques) et la doxorubicine est un poison du fuseau mitotique.

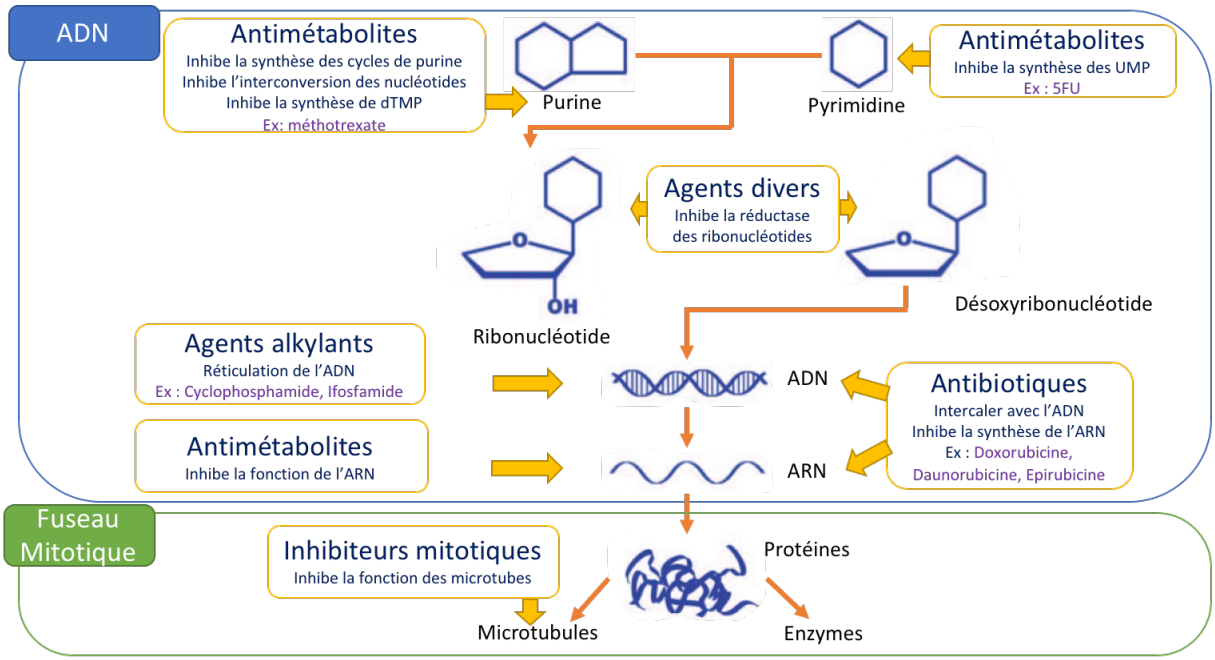

Figure 5 : Site d'action de certains médicaments anticancéreux d'après [32].

1.1.3.1 Cyclophosphamide et ifosfamide [25,26,33]

Le cyclophosphamide et l'ifosfamide sont des agents alkylants de type moutarde azotée. L'ifosfamide est un analogue isomérique du cyclophosphamide. Ceux sont des promédicaments inactifs, nécessitant une activation enzymatique via les monooxygénases à cytochromes P-450 pour exercer leur activité cytotoxique. Après activation et formation de moutarde phosphoramide ou de moutarde ifosforamide, le cyclophosphamide et l'ifosfamide agissent comme des agents alkylants bi-fonctionnels. La moutarde phosphoramide et la moutarde ifosforamide alkylent de nombreuses structures moléculaires nucléophiles intracellulaires, y compris les acides nucléiques par la formation d'ions aziridinyle intermédiaires. Elles peuvent former des réticulations de l'ADN (intra- et interbrins) et des réticulations d'ADN-protéines. Ce mécanisme d'action aboutit à l'inhibition de la réplication de l'ADN et à la mort des cellules par apoptose. Par conséquent, le cyclophosphamide et l'ifosfamide sont des agents

cytotoxiques. Il est à noter que si les modifications de la structure des acides nucléiques sont compatibles avec la vie cellulaire, la mutagenèse et la carcinogenèse peuvent en être les conséquences.

1.1.3.2 Méthotrexate [25,34]

Physiologiquement, la dihydrofolate réductase (DHFR) est une enzyme clé dans le processus de la synthèse des thymidylates, catalysant la réduction des folates en tétrahydrofolate (THF) en deux étapes : réduction en dihydrofolate (DHF) puis en THF (figure 6). Le THF est converti en 5,10-méthylène-THF. Ce dernier est un coenzyme impliqué dans la méthylation du 2-désoxyuridine-5-monophosphate (dUMP) en 2-désoxythymidine-5-monophosphate (dTMP) qui est médiée par la thymidylate synthase (figure 6). L'absence de THF affecte directement la synthèse de novo des bases pyrimidiques. Le 5,10-méthylène-THF possède deux voies de métabolisation, l'une en 5-méthyl-THF, médiée par la méthylènetétrahydrofolate réductase et l'autre en 10-formyl-THF via le 5,10-méthyl-THF (figure 6). Le 5-méthyl-THF est un coenzyme nécessaire au recyclage de l'homocystéine en méthionine par la méthyl tétrahydrofolate-homocystéine méthyltransférase, également connue sous le nom de méthionine synthase. La méthionine est un précurseur de la S-adénosylméthionine, un acide aminé qui agit comme substrat des méthylations, notamment la méthylation de l'ADN. Le 10-formyl-THF est un substrat nécessaire à la synthèse de novo des purines.

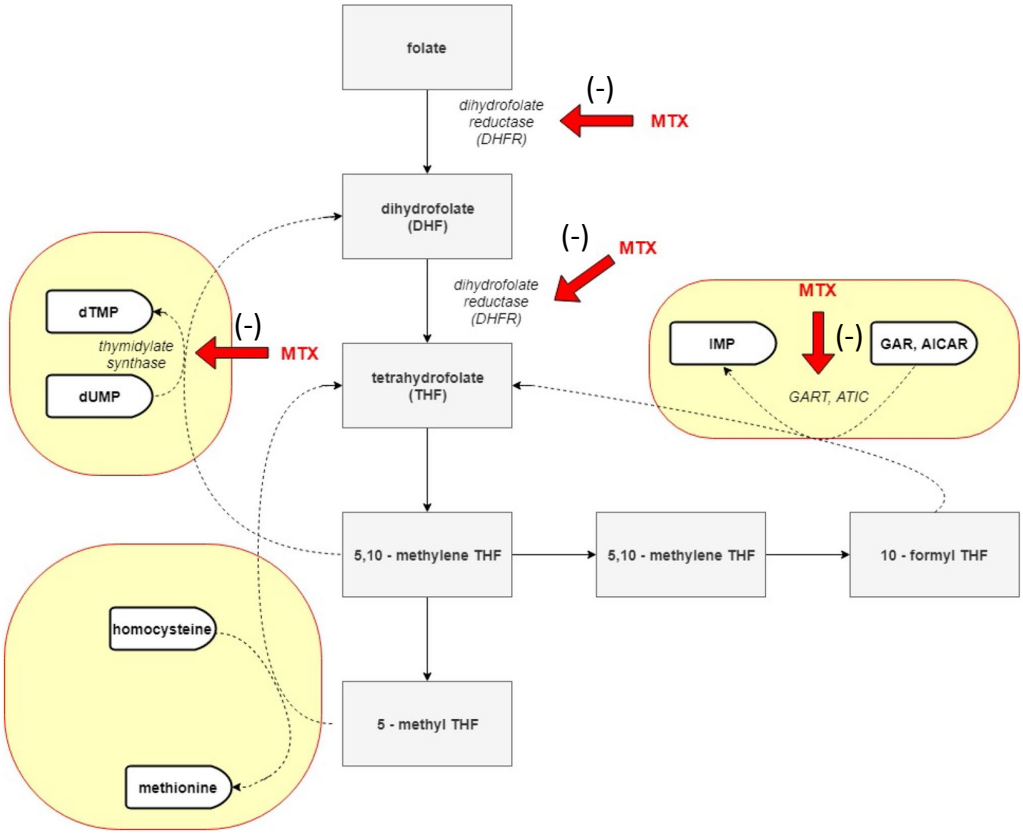

Figure 6 : *Mécanisme d'action du méthotrexate (MTX) dans la voie des folates [34]*

(-) inhibition enzymatique par le MTX ; ATIC : 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléoside transformylase; GART : glycinamide ribonucléotide transformylase.

Le méthotrexate agit comme un agent antimétabolite, c'est un analogue structural de l'acide folique. Il permet l'inhibition compétitive de la dihydrofolate réductase (DHFR). Cette inhibition va réduire la production de DHF et THF, qui affecte directement la synthèse des bases pyrimidiques. La thymidylate synthase est également directement inhibée par le méthotrexate ainsi que par le DHF non métabolisé. Le méthotrexate inhibe également la synthèse des bases puriques en inhibant directement deux enzymes (la glycinamide ribonucléotide transformylase (GART) et la 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléoside transformylase (ATIC)) qui convertissent la 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléoside (AICAR) en monophosphate d'inosine (IMP) (figure 6) et indirectement par une concentration plus élevée de dihydrofolates. Ainsi, les voies de synthèse des bases puriques et pyrimidiques sont bloquées. Le méthotrexate interfère donc avec la synthèse, la réparation et la réplication cellulaire de l'ADN. La diminution de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques inhibe la prolifération cellulaire, en particulier dans les cellules à division rapide comme les lymphocytes T, ce qui confère au méthotrexate un effet anti-inflammatoire à faible dose et un effet cytotoxique à forte dose.

1.1.3.3 5-Fluorouracile [25,35]

Le 5-FU est un analogue de l'uracile avec un atome de fluor en position C-5 à la place de l'hydrogène. Il agit comme faux substrat. Il pénètre rapidement dans la cellule en utilisant le même mécanisme de transport facilité que l'uracile. Le 5-FU est converti en intracellulaire en plusieurs métabolites actifs : le monophosphate de fluorodésoxyuridine (FdUMP), le triphosphate de fluorodésoxyuridine (FdUTP) et le triphosphate de fluorouridine (FUTP) (figure 7). Ces métabolites actifs perturbent la synthèse de l'ARN et l'action de la thymidylate synthase (TS).

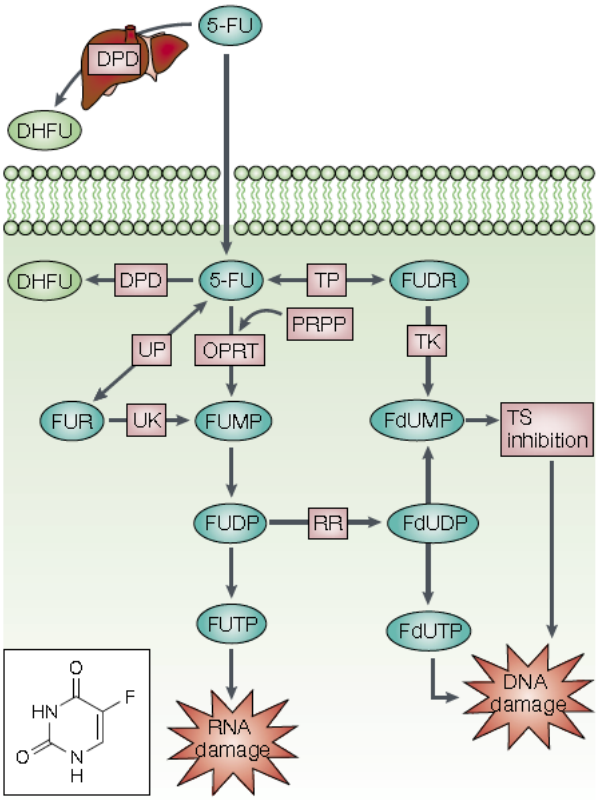

Figure 7 Métabolisme du 5-fluorouracile intra et extracellulaire [35]

5-FU : 5-Fluorouracile ; DHFU : dihydrofluorouracile ; DPD : Dihydropyrimidine dehydrogenase ; FdUDP : fluorodeoxyuridine diphosphate ; FdUMP : fluorodeoxyuridine monophosphate ; FdUTP : fluorodeoxyuridine triphosphate ; FUDP : phosphorylated to fluorouridine diphosphate ; FUDR : fluorodeoxyuridine ; FUMP : fluorouridine monophosphate ; FUR : fluorouridine ; FUTP : fluorouridine triphosphate ; OPRT : orotate phosphoribosyltransferase ; PRPP : phosphoribosyl pyrophosphate ; RR : ribonucleotide reductase ; TK : thymidine kinase ; UK : uridine kinase ; UP : uridine phosphorylase

Le métabolite du 5-FU, le FUTP, est largement incorporé dans l'ARN, ce qui perturbe le fonctionnement normal de la cellule.

La thymidylate synthase (TS) catalyse la conversion du désoxyuridine monophosphate (dUMP) en désoxythymidine monophosphate (dTMP) avec le 5,10-méthylène tétrahydrofolate (CH2THF) comme donneur de méthyle (figure 8). Le métabolite actif du 5-fluorouracile (5-FU), le fluorodéoxyuridine monophosphate (FdUMP), se lie au site de fixation des nucléotides de la TS et forme un complexe ternaire stable avec la TS et le CH2THF, bloquant l'accès de la dUMP au site de fixation des nucléotides et inhibant la synthèse de la dTMP (figure 8). Il en résulte un déséquilibre du pool de désoxynucléotides (dNTP) et une augmentation des niveaux de désoxyuridine triphosphate (dUTP), qui provoquent tous deux des modifications de l'ADN. L'ampleur des dommages causés à l'ADN par le dUTP dépend des niveaux de la pyrophosphatase dUTPase et de l'uracile-ADN glycosylase (UDG). Le dTMP peut être récupéré à partir de la thymidine grâce à l'action de la thymidine kinase (TK).

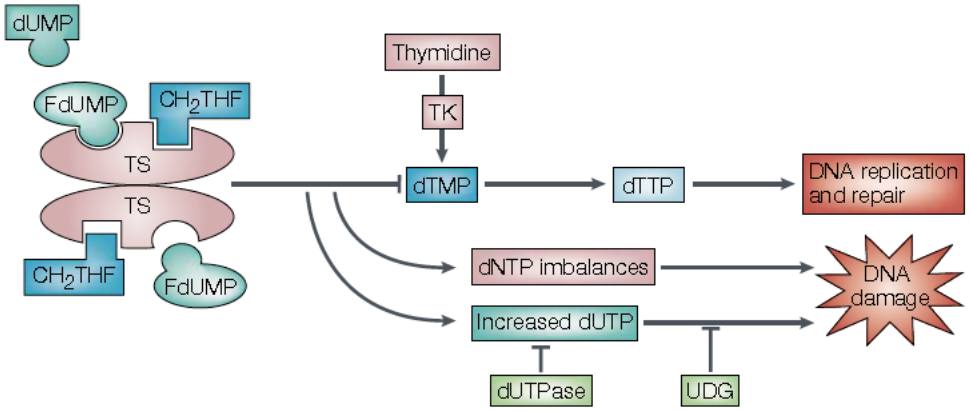

Figure 8 : Mécanisme d'inhibition de la thymidylate synthase (TS) par le 5-fluorouracil [35]

5-FU : 5-fluorouracil ; CH2THF : 5,10-methylene tetrahydrofolate ; dTMP : deoxythymidine monophosphate ; dUMP : deoxyuridine monophosphate ; dUTP : deoxyuridine triphosphate ; dUTPase : deoxyuridine triphosphatase ; FdUMP : fluorodeoxyuridine monophosphate ; TK : thymidine kinase ; TS : thymidylate synthase ; UDG : uracil-DNA glycosylase

En résumé, le 5-FU est un antimétabolite et agit en se substituant à l'uracile dans la voie métabolique menant à la formation de la thymidine, une base nucléosidique spécifique de l'ADN. L'enzyme thymidylate synthétase est alors bloquée par le 5-FU empêchant la formation de thymidine. La thymidine est nécessaire à la synthèse de l'ADN. La présence de 5-FU crée une carence en thymidine dans la cellule, qui finit par entraîner un développement cellulaire déséquilibré et la mort de la cellule.

1.1.3.4 Doxorubicine [25,36]

La doxorubicine est un antibiotique d'action cytotoxique et appartient à la famille des anthracyclines. Elle a un mécanisme d'action cytotoxique complexe en s'intercalant entre les paires de bases de l'ADN. En conséquence, la doxorubicine interfère avec la séparation des brins d'ADN et inhibe l'hélicase, la topoisomérase II de l'ADN et les activités de l'ADN polymérase et de l'ARN polymérase. Ces effets entraînent l'inhibition de la réplication et de la transcription de l'ADN, ainsi que l'induction de la fragmentation de l'ADN. De plus, la doxorubicine exerce d'autres effets cytotoxiques en inhibant l'activité de la cytochrome c oxydase et en induisant la formation de radicaux libres et la peroxydation des lipides, produisant ainsi des effets membranaires directs, la chélation du fer et la génération d'espèces réactives de l'oxygène, entraînant un stress oxydatif.

1.2 Dangerosité des médicaments anticancéreux pour les professionnels exposés

Au vu des données de pharmacodynamie des MAC présentées ci-dessus, ces derniers ont pour principale cible l'ADN et/ou la réplication cellulaire. Cependant, leur mode d'action n'est pas spécifique des cellules tumorales. Ce mécanisme cytotoxique peut également atteindre les cellules saines et notamment celles à division rapide que sont les cellules hématopoïétiques et les cellules germinales.

Chez les professionnels exposés plusieurs types d'effets ont été rapportés dans la littérature tels que des effets génotoxique, cancérogènes, reprotoxiques, allergiques, et d'autres effets cliniques ainsi que des effets biologiques. L'ensemble de ces effets sont décrits dans les paragraphes ci-dessous.

1.2.1 Génotoxicité

De nombreuses études mettent en évidence un excès de risque d'effets génotoxiques chez les professionnels exposés aux MAC. Trois méta-analyses ont repris les données de la littérature [37–39] et rapportent chez les professionnels exposés un excès de risque ($p < 0,001$) :

- d'aberrations chromosomiques (méta-analyse de 17 études dont 16 publiées entre 1984 à 2011) [37].
- d'avoir un test des comètes positifs (méta-analyse de 14 études publiées entre 1999 et 2013) [38].
- d'avoir un test des micronoyaux positifs (méta-analyse de 27 études publiées entre 1988 et 2011) [39].

Par ailleurs, aux Etats-Unis, le département de la santé et des services sociaux a effectué une synthèse sur les données de génotoxicité des MAC dans le cadre d'un programme (le National Toxicologic Program, NTP). Ce dernier conclu à un niveau de preuve modéré du lien entre l'exposition professionnelle aux MAC et la survenue d'effets génotoxiques au regard notamment de la qualité des études [40].

1.2.2 Cancérogénicité

En milieu de travail, la cancérogénicité des MAC n'a été que très peu été étudiée (n=4 études).

Deux études rapportent des excès de risque significatifs de cancers chez les professionnels exposés. Ratner *et al*. en 2010 [41], mettaient en évidence chez 56 213 infirmières ayant été exposées aux MAC, une augmentation statistiquement significative du risque de cancer du sein (RR=1,83 ; IC95% [1,03-3,23]) et chez les 7 635 infirmières les plus exposées, une augmentation du cancer du rectum (RR=1,87 ; IC95% [1,07-3,29]). Une autre étude a mis en évidence un excès de risque statistiquement significatif de leucémie (RR : 10,65 ; IC : 1,29 - 38,5) chez les infirmières exposées [42].

Par ailleurs, deux autres études ont mis en évidence un excès de risque non significatif de cancer : leucémie chez des médecins (RR : 2,85 ; IC :0,51 – 16,02) [43] et cancer du sein chez des infirmières exposées (OR :1,65 ; IC : 0,53 – 5,17) [44].

Fransman *et al.* en 2014 [45] ont réalisé une évaluation du risque de développer une leucémie à l'âge de 80 ans par des infirmières professionnellement exposées pendant 40 ans au cyclophosphamide. Cet excès de risque calculé variait de 1,04/1 000 000 à 154 pour 1 000 000 en fonction de l'intensité de l'exposition. Ce calcul tend à indiquer que le risque pour les infirmières de développer une leucémie du fait d'une exposition professionnelle au cyclophosphamide est faible. Cependant ce calcul de risque ne prend en compte que l'exposition à une seule molécule et s'affranchit donc des autres MAC pouvant être manipulés. De plus, il a été effectué avec des données issues d'un registre des cancers d'un seul pays (Pays-Bas). Même si cette évaluation de risque est informative, elle ne peut donc être prise en considération pour toutes les situations de travail et dans tous les pays.

Aux Etats-Unis, le NTP [40], conclu, sur la base des études disponibles, qu'il existe un très faible niveau de preuves d'un lien entre l'exposition professionnelle aux MAC et la survenue d'un cancer.

1.2.3 Reprotoxicité

Les MAC peuvent être à l'origine d'effets reprotoxiques lors d'expositions professionnelles [46]. Actuellement, 21 études et 2 méta-analyses ont évalué les effets reprotoxiques des MAC chez les professionnels exposés. Elles mettent en évidence :

- un excès de risque significatif d'infertilité dans 3 études [47–49] sur 4 [50] (Annexe 1),

- un excès de risque significatif d'avortement dans 8 études [49,51–57] dont une méta-analyse [55] sur 16 études [41,42,48,58–62] (Annexe 1),
- un excès de risque significatif de malformations fœtales dans 5 études [41,60–63] sur 7 [42,48] ; la 6ème étude était non significative [42] mais présentait un excés de risque (Annexe 1),
- un excès de risque significatif de grossesse extra utérine dans une étude [64] sur deux [65],
- un excès de risque significatif de troubles menstruels dans une étude [66],
- un excès de risque non significatif de petits poids de naissance dans 2 études [42,67].

La grande majorité de ces études (n = 14/23) est ancienne car elles ont été réalisées entre les années 70 et 90 mais quelquefois publiées de nombreuses années après [42,47,51–54,58,60–62,64–67]. Trois études [48,55,63] dont une méta-analyse [55] datent des années 2000, 5 études [41,49,50,56,59] dont une méta-analyse [59] datent des années 2010 et une étude de 2021 [57].

Il convient de remarquer que toutes ces études (n=21), en dehors des 2 méta-analyses, ont été réalisées dans des pays développés dont 9 aux États-Unis d'Amérique [47,50–52,54,56,57,62,66], 4 en France [53,64,65,67], 2 au Canada [41,61], 2 aux Pays-bas [48,58], 1 en Finlande [60], 1 au Danemark [42], 1 en Chine [49] et 1 en Europe [63].

L'ensemble de ces études concerne principalement le personnel infirmier. Celui-ci était en charge de la reconstitution des chimiothérapies dans les services de soins avant la mise en place d'Unités de Reconstitution Centralisée des Chimiothérapies anticancéreuses. Depuis la mise en place de ces dernières dans les établissements de soins, l'exposition des professionnels de santé aux MAC dont le personnel infirmier, est probablement moindre. Cependant, il persiste toujours un excès de risque significatif d'infertilité [49], d'avortement [49,56,57] et de malformations fœtales [41] pour ce personnel dans les études récentes.

Aux Etats-Unis, l'évaluation du NTP [40] a conclu qu'il existe un niveau de preuve modéré du lien entre l'exposition professionnelle aux MAC et la survenue d'un avortement spontané. Les données étaient insuffisantes pour tirer des conclusions sur le niveau de preuve du lien entre l'exposition professionnelle aux MAC et les autres effets reprotoxiques en raison de la qualité des études.

1.2.4 Allergies

Six publications rapportent des cas d'allergie chez des professionnels exposés aux MAC, soit lors de la manipulation habituelle de ces molécules [68–71], soit lors d'accident d'exposition [72] ou soit lors de la manipulation des urines de patients traités par ces médicaments [73]. Le personnel impliqué était un pharmacien [68], trois infirmières [69–71], une aide-soignante [73], un chimiste dans une industrie pharmaceutique [72].

La symptomatologie rapportée était des réactions au niveau :

- Respiratoire, tel qu'un asthme [68][70] impliquant la vincristine [68] et la mitoxantrone [70],
- ORL, telle qu'une rhinosinusite suite à une exposition à l'étoposide [71],
- Cutané, tel qu'un eczéma [72] survenu à la suite d'un accident d'exposition à deux intermédiaires de synthèse du 1-(2-chloroethyl)-3-[2-(dimethylsulfamoyl)ethyl]-1-nitrosourea (TCNU) et tel qu'une urticaire [69,73] survenue lors de l'exposition à du cisplatine [69] ou à de la doxorubicine [73].

Ces observations étaient bien souvent peu documentées.

1.2.5 Autres effets cliniques

D'autres effets ont été rapportés dans la littérature. La symptomatologie est polymorphe et ces effets sont aspécifiques avec notamment des éruptions cutanées, une toux chronique, un mal de gorge, une irritation des yeux, des vertiges, une perte de cheveux, diarrhées, vomissements…). Ces effets sont rapportés au décours d'expositions habituelles ou bien lors d'accident d'exposition [68].

Plusieurs publications rapportent ce type d'effets cliniques aspécifiques exprimés par les personnels des services d'oncologie ou des services de pharmacies hospitalières dans lesquelles des MAC sont manipulés [74–81]. Tous les types de professionnels sont concernés : médecins [78], pharmaciens [74,76,79,80], préparateurs en pharmacie [74,76], infirmières [74,75,77–81], aides-soignantes[75,81], agents de service hospitalier [81] voire même une secrétaire [81]. Krstev *et al*. [77] rapportent une rythmicité professionnelle de ces symptômes chez les infirmières exposées. Dans la plupart de ces études, les données ont été recueillies à l'aide de

questionnaires. Or, en l'absence d'examen clinique pour confirmer ces allégations, il est possible que ces symptômes, qui pour la plupart d'entre eux sont subjectifs, soient le reflet de l'inquiétude du personnel. Cependant, Banasiadi *et al*. [81] ont bien constaté une contamination interne du personnel (dosage urinaire de MAC), en parallèle des effets cliniques rapportés par ce personnel.

Un cas d'accident d'exposition à la carmustine par voie cutanée a été rapporté chez une infirmière à la suite d'un contact prolongé avec sa tenue de travail souillée par des projections de ce médicament lors de l'administration à un patient [68]. Elle a présenté un épisode de diarrhées et de vomissements 4h après la projection de ce médicament sur ses vêtements de travail. La contamination interne de cette infirmière n'a pu être documentée par des dosages urinaires.

1.2.6 Autres effets biologiques

Concernant les effets biologiques rapportés chez les professionnels exposés aux MAC, outre les effets génotoxiques (cf. §1.2.1), neuf études menées entre 1980 et 2018 rapportent des modifications au niveau du bilan hématologique et/ou hépatique et/ou rénal. Ces études ont été conduites auprès de professionnels exposés dont principalement le personnel infirmier, au cours d'expositions habituelles de travail (hors accident d'exposition aux MAC).

Au plan hématologique, deux études récentes, l'une menée en Chine en 2016 [49] et la seconde en Égypte en 2018 [79] ont mis en évidence une diminution statistiquement significative du nombre de leucocytes chez les professionnels exposés comparativement au groupe témoin non exposé (n= 101 infirmières *vs* 88 [49] ; n=54 infirmières et pharmaciens *vs* 54 [79]. Caciari *et al*. [82] ont quant à eux rapporté en 2012, une diminution statistiquement significative du nombre de monocytes chez les professionnels exposés (n=57 *vs* 57 non exposés). Par ailleurs, une augmentation statistiquement significative du ratio de lymphocytes B sur les Lymphocytes totaux a été décrite en 2011 auprès d'un groupe de 306 infirmières exposées comparativement au groupe non exposé (n=98) [83]. En revanche, trois études plus anciennes n'ont pas retrouvé de modification statistiquement significative de la numération formule sanguine chez les professionnels exposés *vs* non exposés (n= 10 infirmières *vs* 10 [84] ; n=18 infirmières *vs* 18, [85] ; n = 104 infirmières et médecins *vs* 103, [78].

En ce qui concerne la fonction rénale des professionnels exposés aux MAC, 3 études ont été réalisées. Deux études récentes ont mis en évidence une augmentation statistiquement significative du nombre de professionnels dont la créatininémie était augmentée, comparé au groupe témoin (n= 118 infirmières *vs* 138 [49] ; n=54 infirmières et pharmaciens *vs* 54 [79]. Dans l'étude de Zhang *et al.,* [49] cette augmentation de la créatinémie était au-dessus de la valeur normale. Une étude plus ancienne n'a pas retrouvé de modification des marqueurs de la fonction rénale chez les personnels exposés (Retinol Binding Protein et albumine) (n= 11 infirmières, ASH, préparateurs en pharmacie *vs* 23 [86].

A propos du bilan hépatique, quatre études ont été réalisées. Une augmentation statistiquement significative du nombre de sujets dont la valeur des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT) retrouvée chez des infirmières exposées était au-dessus de la valeur normale (n=118 infirmières vs 138 non exposés [49], contrairement à l'étude d'Elshaer *et al.* (n=54 infirmières et pharmaciens *vs* 54) [79]. Une étude a par ailleurs retrouvé une augmentation statistiquement significative de la bilirubine totale chez les personnels exposés mais aucune autre différence pour le reste du bilan hépatique (transminases, phosphatase alcaline, gamma GT) [82]. Dans une étude plus ancienne [87], une cytolyse hépatique avec augmentation des enzymes ALAT et PAL au-dessus des valeurs normales a été rapportée pour trois infirmières exposées professionnellement aux MAC. L'auteur a estimé qu'il pouvait y avoir un lien entre leur exposition professionnelle et cet effet hépatique.

Aux Etats-Unis, le NTP [40], a conclu, sur la base des études disponibles, qu'il existe un très faible niveau de preuves d'un lien entre l'exposition professionnelle aux MAC et la survenue d'une toxicité hématologique, immunologique, rénale ou hépatique.

1.2.7 Classifications des MAC selon leur dangerosité

1.2.7.1 Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC)

A ce jour, le CIRC a évalué trente-huit MAC en se basant sur les données expérimentales disponibles (*in vitro* et *in vivo)*, ainsi que sur les données issues des patients traités par ces médicaments. En effet, des cas de cancer secondaire suite à une chimiothérapie ont été rapportés dans plusieurs études tels que des cancers de la vessie, du poumon et des leucémies aigues myéloïdes [7–10].

Le tableau 1 présente les MAC évalués par le CIRC selon leur cancérogénicité pour l'homme [88] :

- 13 MAC dont le cyclophosphamide sont classés comme agents cancérogènes avérés (groupe 1),
- 11 MAC dont la doxorubicine sont classés comme agents probablement cancérogènes (groupe 2A),
- 7 MAC sont classés comme agents possiblement cancérogènes (groupe 2B),
- 7 MAC dont le méthotrexate, le 5-Fluorouracile et l'ifosfamide sont inclassables quant à leur cancérogènicité pour l'homme (groupe 3).

Tableau 1 : Classification par le CIRC des médicaments anticancéreux selon leur cancérogénicité

Groupe 1 *Cancérogène pour l'homme*	**Numéro CAS**	**Groupe 2A** *Probablement cancérogène pour l'homme*	**Numéro CAS**	**Groupe 2B** *Possiblement cancérogène pour l'homme*	**Numéro CAS**	**Groupe 3** *Inclassable quant à leur cancérogénicité*	**Numéro CAS**
Busulfan	55-98-1	Azacitidine	320-67-2	Amsacrine	51264-14-3	Actinomicine D	50-76-0
Chlornaphazine	494-03-1	BCNU (Bischlorethyl nitrourea) ou carmustine	154-93-8	Bléomycine	11056-06-7	5-Fluorouracile	51-21-8
Chlorambucil	305-03-3	CCNU (1-(2-chloroéthyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea) ou lomustine	13010-47-4	Dacarbazine	4342-03-4	Ifosfamide	3778-73-2
Cyclophosphamide	50-18-0	Chlorozotocine	54749-90-5	Daunorubicine	20830-81-3	6-Mercaptopurine	50-44-2
ECB (Etoposide - Cisplatine - Bleomycine)	3419-42-0 ; 15663-27-1 ; 11056-06-7	Chorméthine ou Mechlorethamine	51-75-2	Mitomycine C	50-07-7	Méthotrexate	59-05-2
Etoposide	33419-42-0	Cisplatine	15663-27-1	Mitoxantrone	65271-80-9	Vinblastine	143-67-9
Melphalan	148-82-3	Doxorubicine	23214-92-8				
Methyl-CCNU (Semustine)	13909-09-6	N-éthyl-N-nitrosouréa	759-73-9	Streptozocine	18883-66-4	Vincristine	2068-78-2
MOPP (Methylchlorethamine - oncovin - procarbazine prednisolone)	C014553000	N-méthyl-N-nitrosouréa	684-93-5				
Tamoxifène	10540-29-1	Procarbazine	366-70-1				
Thiotepa	52-24-4	Teniposide	29767-20-2				
Threosulfan	299-75-2						
Trioxyde d'arsenic	1327-53-3						

1.2.7.2 Food and Drug Administration (FDA)

Actuellement, l'agence américaine en charge des denrées alimentaires et des médicaments (FDA) a évalué 111 médicaments anticancéreux quant à leur risque d'effet reprotoxique chez la femme enceinte [6] : 16 MAC sont classés en catégorie X (dont le méthotrexate), 91 en catégorie D (dont le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le 5-FU et la doxorubicine) et 4 en catégorie C (tableau 2).

Tableau 2 : classement des médicaments par la FDA selon leur reprotoxicité

Médicaments classés	
Catégorie [C]	- les études de reproduction animale ont montré un effet néfaste sur le fœtus - et il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées chez l'homme, mais **les avantages potentiels peuvent justifier l'utilisation du médicament chez la femme enceinte malgré les risques potentiels.**
Catégorie [D]	- il existe des preuves de risque fœtal humain sur la base de données d'effets indésirables issues d'expériences d'investigation ou de pharmacovigilance ou d'études chez l'homme, mais **les avantages potentiels peuvent justifier l'utilisation du médicament chez la femme enceinte malgré les risques potentiels.**
Catégorie [X]	- des études sur des animaux ou des humains ont démontré des anomalies fœtales - et / ou il existe des preuves de risque fœtal chez l'humain sur la base de données d'effets indésirables issues de données expérimentales ou de pharmacovigilance, et **les risques liés à l'utilisation du médicament chez la femme enceinte l'emportent clairement sur les avantages potentiels.**

Ce classement de la FDA se fonde sur des effets tératogènes rapportés chez l'animal et/ou chez les patients traités lors des essais cliniques et à partir des bases de données de pharmacovigilance. Le classement en catégorie X concerne des médicaments qui sont contre-indiqués chez la femme enceinte. Il est à noter que le classement en catégorie C et D autorise l'utilisation des MAC lors de la grossesse avec un risque potentiel évalué par rapport au bénéfice chez ces femmes présentant un cancer [11,89]. Cependant, si l'on considère le cas d'une exposition professionnelle à un de ces MAC de catégorie C ou D, il n'y a aucun bénéfice associé pour le professionnel exposé. Par conséquent, une exposition professionnelle d'une personne enceinte à ces médicaments de catégorie C ou D ne peut être présumée sans risque.

1.2.7.3 National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)

En 2004, l'Institut national américain pour la recherche et la sécurité au travail (NIOSH) a émis une alerte quant au danger que représente la manipulation de certains médicaments dont les MAC pour la santé des professionnels [12]. Selon le NIOSH, un médicament est considéré comme « dangereux à la manipulation » s'il présente une ou plusieurs des 6 caractéristiques suivantes chez l'homme ou l'animal [12] :

- des effets cancérogènes,
- des effets sur le développement fœtal,
- des effets sur la fertilité,
- une toxicité d'organes à faible doses,
- des effets génotoxiques,
- des nouveaux médicaments dont la structure et le profil de toxicité imitent les médicaments existants jugés dangereux selon les critères ci-dessus.

Depuis cette alerte, une liste de « médicaments dangereux à la manipulation » a été émise par cette agence et a été réactualisée en 2016 [6]. La plupart des MAC (n=114) y figurent dont les 5 étudiés dans ce travail de thèse.

1.2.7.4 Union européenne et France

Au sein de l'Union Européenne, la classification des « agents chimiques dangereux » est régie par le règlement dit "CLP" (Classification Labelling Packaging) [90] qui définit également les règles européennes en matière d'étiquetage et d'emballage des produits chimiques. Ce règlement a notamment pour objet d'assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine et de l'environnement, en harmonisant les critères de classification des substances et des mélanges. Il classe notamment les substances selon leurs effets cancérogènes, mutagènes et/ou toxiques pour la reproduction (CMR). Or, à ce jour, les médicaments sont hors du champ de cette classification et la réglementation CLP ne s'applique pas car les médicaments sont régis par d'autres dispositions de la législation communautaire établissant des règles plus détaillées de classification et d'étiquetage [91,92]. Il est important de noter que l'étiquetage sur l'emballage des médicaments est à destination uniquement des patients traités (cf. paragraphe 1.4.1) mais pas des professionnels qui les manipulent.

Cependant, si l'on considère la définition d'un « agent chimique dangereux » telle que décrite dans le règlement CLP [90] et comme le suggère l'ANSES [17] les médicaments anticancéreux devraient être considérés comme des « agents chimiques dangereux » et la règlementation correspondante devrait s'appliquer.

Est défini comme « agent chimique dangereux » :

- « Tout agent chimique qui satisfait aux critères de classement des substances ou préparations dangereuses tels que définis à l'article R. 4411-6[1] du code du travail ;
- Tout agent chimique qui, bien que ne satisfaisant pas aux critères de classement, en l'état ou au sein d'une préparation, peut présenter un risque pour la santé et la sécurité des travailleurs en raison de ses propriétés physico-chimiques, chimiques ou toxicologiques et des modalités de sa présence sur le lieu de travail ou de son utilisation, y compris tout agent chimique pour lequel des décrets prévoient une valeur limite d'exposition professionnelle ».

1.3 Expositions professionnelles

L'exposition professionnelle à une substance se définit par la manipulation directe ou indirecte de cette substance ou la présence de celle-ci dans l'environnement de travail (air ambiant, surface). La contamination interne par une substance se définit par la présence dans les liquides biologiques du travailleur d'une substance exogène et/ ou de son métabolite, jugée préoccupante par le médecin du travail [93].

1.3.1 Professionnels exposés et secteurs d'activité concernés

L'exposition professionnelle aux MAC concerne toute personne exerçant une profession impliquée dans le circuit des MAC depuis leur fabrication jusqu'à l'élimination des déchets de ces médicaments ainsi que toute personne au contact d'un patient ou animal traité et/ou au contact des excrétas d'un patient ou animal traité, des linges.... Cette exposition se fait de manière discontinue au cours du circuit du médicament.

[1] Sont considérés comme dangereux les substances et mélanges qui répondent aux critères de classification relatifs aux dangers physiques, aux dangers pour la santé ou aux dangers pour l'environnement définis à l'annexe I du règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008

En 2019, en France, près de 3 120 000 hospitalisations mentionnant une chimiothérapie ont été réalisées dans les établissements de santé, dont 92 % effectuées en hospitalisation de jour. [4]. Ainsi l'exposition professionnelle aux MAC a lieu majoritairement en établissements de soins.

Outre ce secteur d'activité, huit autres secteurs ont été identifiés comme pouvant exposer les professionnels à des MAC. Il s'agit du secteur de l'industrie pharmaceutique [94–97], des pharmacies [98], des universités (lieu de recherche), des cliniques vétérinaires [99,100], des soins à domicile [101–103], des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, des blanchisseries et le secteur des traitements des déchets [104]. D'après une étude Néerlandaise, les secteurs des cliniques vétérinaires, des soins à domicile, des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes et des blanchisseries sont préoccupants en termes de nombre de sujets potentiellement exposés, de niveau d'exposition et de sensibilisation au danger bien souvent faible [104].

En 2017, l'équipe « CAREX Canada » qui est une équipe multi-institutionnelle de chercheurs canadiens dédiée au développement des connaissances sur les expositions des Canadiens à des cancérogènes connus et soupçonnés [105] a notamment estimé les niveaux d'exposition des professionnels de santé aux MAC selon leur fréquence de contact (jour/semaine vs mois/année) et leur niveau de protection. Ceux dont l'exposition est « modérée à forte » sont les pharmaciens et les préparateurs en pharmacie. Ceux dont l'exposition est « modérée » : les infirmières, les aides-soignantes, les agents de service hospitalier et les vétérinaires. Pour les agents des lingeries l'exposition est « faible à modérée » et celle des médecins est « faible ».

En France, l'enquête de Surveillance Médicale des Expositions des Salariés aux Risques Professionnels (SUMER) menée en 2010 [13] auprès d'un grand nombre de médecins du travail a permi de recenser près de 49 400 salariés exposés à ces médicaments, répartis dans 10 catégories professionnelles qui sont les suivantes :

- des techniciens, des agents de maîtrise, des cadres du bâtiment et des travaux publics,
- des techniciens et agents de maîtrise des industries de process,
- des ouvriers qualifiés de la maintenance,
- des ouvriers qualifiés de la manutention,
- des personnels d'études et de recherche,
- des agents d'entretien,

- des aides-soignantes,
- des infirmières, des sages-femmes,
- des médecins salariés (dont pharmaciens et vétérinaires),
- des professions paramédicales (dont préparateurs en pharmacie).

Cette même enquête menée en 2017 [106] précise que 91 900 salariés étaient exposés à des MAC dont 83 300 dans le secteur de la santé humaine. Parmi ces derniers, la catégorie professionnelle la plus représentée était celles des infirmières et sages-femmes (n = 53 500) suivie de celles des aides-soignants (n = 20 500), des médecins et assimilés (n= 3 500), des professions para-médicales (n= 2 600) et les personnels d'études et de recherche (n= 1 400). Outre ces personnels, sont également concernés les coursiers, les brancardiers en milieu hospitalier et également les soignants en soins à domicile.

1.3.2 Sources d'exposition

Les sources d'exposition aux MAC sont le médicament lui-même, directement manipulé par le professionnel, le patient traité par l'intermédiaire de ces excreta, le linge porté ou utilisé par le patient traité et/ou l'environnement de travail (salle de soins, chambre de patients …) dont les surfaces et l'air peuvent être contaminés par des MAC. Les tâches exposantes sont toutes les tâches réalisées autour du circuit du médicament, exposant directement ou indirectement le personnel [107].

Contact avec le médicament

L'exposition aux MAC peut se faire de manière directe via le contact avec le MAC lui-même lors de sa fabrication en industrie pharmaceutique [95–97,108,109] où une contamination des professionnels a été mise en évidence par la présence de méthotrexate [97] et de FBAL métabolite urinaire du 5-FU [108,109] dans les urines des professionnels. Les tâches exposantes étaient le déchargement du tambour de séchage, le chargement manuel du MAC dans des barils, la centrifugation, la production des comprimés [95], le remplissage des flacons (99), le pesage de la poudre [97,109].

Cette exposition a également lieu au sein des pharmacies hospitalières, lors de la réception et de la reconstitution des médicaments [107]. Une contamination interne de ces personnels a été

mise en évidence dans de nombreuses publications depuis de nombreuses années [15], et récemment encore au Brésil [110].

Cette exposition peut avoir lieu également lors de la manipulation des poches de MAC par les infirmières (cf. paragraphe 1.4.2.3), de la réception des poches, pose de la perfusion et déperfusion [107,111].

Contact avec un patient traité

L'exposition professionnelle aux MAC peut avoir lieu également par contact avec un patient traité. En effet, les MAC s'éliminent dans les excreta des patients, notamment les urines, la sueur et le vomi [112,113]. Selon la demi-vie d'élimination des MAC , ces derniers sont présents dans les excreta pendant quelques heures après la fin de la perfusion voire jusqu'à plusieurs jours [93].

En effet, des concentrations importantes de MAC, de l'ordre de la dizaine de milligramme par litre, ont été mises en évidence dans les urines des patients traités comme par exemple le cyclophosphamide (médiane 16,675 mg/L ; min-max : 13,35–22,55 mg/L) [113]. Dans la sueur, Mader *et al.* [112] ont mis en évidence la présence de méthotrexate chez des patients traités à forte dose (concentration maximale = 1,7 mg/L [n = 51]). La demi-vie d'élimination dans la sueur du méthotrexate a ainsi été estimée à 11,1 heures. Dans cette même étude, du méthotrexate a été détecté dans le vomi de 2 patients qui avaient reçu par voie IV ce médicament. La concentration maximale mesurée dans le vomi était de 441,5 mg/L et du méthotrexate a été détecté jusqu'à 19,5 h après la fin de la perfusion (0,24 mg/L).

Contact avec du linge contaminé

Deux études [113,114] ont mis en évidence une contamination des draps, des taies d'oreillers et des serviettes des patients traités par MAC probablement par l'intermédiaire de leur sueur ou de leurs urines. De plus, lors de la toilette de ces patients traités du cyclophosphamide a été retrouvé dans l'eau de lavage [113,114].

Une étude aux Pays-Bas [115] a recherché 8 MAC (cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate, 5-fluorouracile, étoposide, cytarabine, gemcitabine et chlorambucil) sur des draps de lit de patients traités par l'un d'entre eux, à l'hôpital. Sur les 15 draps analysés avant nettoyage, 4 d'entre eux ont présenté des niveaux détectables de MAC (13 - 3 060 ng/100 cm^2). Après le prélavage et après la procédure de lavage complète, aucun niveau détectable de l'un des huit MAC n'a plus été trouvé.

L'exposition du personnel au sein des blanchisseries industrielles peut se produire lors du tri manuel du linge contaminé par voie respiratoire. En effet, des concentrations de cyclophosphamide ont été détectées dans l'air, lors du tri manuel de draps contaminés,

(médiane : 4,5 ng/m^3 ; ND–12.7 ng/m^3), cependant aucune contamination des mains n'a été détectée [104].

L'environnement de travail

De nombreuses surfaces de travail sont contaminées par les MAC notamment dans les pharmacies hospitalières et dans les services de soins de même que l'air ambiant de ces zones de travail. Le détail de ces contaminations est rapporté dans le paragraphe 1.4.2.2 et 1.4.2.3.

1.3.3 Voies d'exposition

L'exposition professionnelle aux MAC peut avoir lieu par voie cutanée [113,114] et/ou par voie orale [32], et/ou par voie respiratoire [116].

Voie cutanée :

Plusieurs auteurs rapportent que la voie cutanée est la principale voie d'exposition des médicaments anticancéreux [117–120]. En effet, de nombreuses surfaces de l'environnement de travail sont contaminées (Cf. paragraphe 1.4.2.3) et une contamination externe cutanée des professionnels au contact de ces surfaces est prévisible. Ceci est confirmé par plusieurs études qui rapportent notamment une contamination des mains [113,114,121–123], des avant-bras et du visage [113,114] des professionnels au cours d'activités de préparation des chimiothérapies, d'activités de soin et lors des activités de nettoyage.

La contamination du visage des infirmières par des MAC est probablement liée à une activité main visage comme le montre certaines études sur la fréquence de cette activité [124,125]. En effet les professionnels observés se touchaient en moyenne 23 fois par heure le visage dont 10 fois par heure la zone T (yeux, nez, bouche) [124,125].

L'absorption des MAC par voie cutanée va dépendre de plusieurs facteurs dont les propriétés physico-chimiques de la molécule (poids moléculaire < 500 daltons [126,127], composés liposolubles [127], de l'état d'hydratation de la peau et de son intégrité. En effet, le personnel infirmier présente souvent des lésions cutanées dues au lavage répété des mains, ce qui pourrait faciliter l'absorption de médicaments.

A ce jour, il existe peu de données sur la biodisponibilité des MAC par voie cutanée, mais celle-ci semble faible. En effet, une étude expérimentale menée *in vitro* sur de l'épiderme humain reconstitué rapporte un pourcentage d'absorption par voie cutanée inférieur à 10% pour le cyclophosphamide et le 5-fluorouracile et inférieur à 0,1% pour la doxorubicine [120].
Ce faible taux d'absorption a été mis en évidence *in vivo* chez le patient traité par voie topique par du 5-FU (RCP). Malgré sa petite taille (<500 Daltons), son caractère hydrophile explique ce faible taux d'absorption.

Deux études expérimentales, une *in vitro* [120] et l'autre *in vivo* [117], ont mis en évidence un délai d'absorption des MAC appliqués sur une peau saine. Le début du passage percutané du cyclophosphamide, *in vitro,* a été mis en évidence 2 heures après le début du contact [120] et l'absorption a augmenté progressivement jusqu'à plus de 6 h après le début du contact.

Par ailleurs, une étude sur volontaires [117] a étudié l'élimination par voie urinaire du cyclophosphamide après application cutanée (avant bras). Cette étude confirme l'absorption par voie cutanée in vivo du cyclophosphamide puisque celui-ci est retrouvé dans les urines de 4 volontaires [117].

Voie orale

Dans le cadre d'une exposition professionnelle aux MAC, la voie orale peut être une voie d'exposition du fait d'une activité main/bouche (onychophagie, tabagisme, …). Cette exposition sera d'autant plus importante qu'il y a un défaut des règles d'hygiène (lavage des mains, alimentation sur le lieu de travail en dehors des zones dédiées, …). Une étude expérimentale menée *in vitro* sur de l'épithélium oral humain rapporte un pourcentage d'absorption par la muqueuse buccale proche de 100% pour le cyclophosphamide et le 5-fluorouracile et d'environ 50% pour la doxorubicine [120]. Au regard de ces données, l'activité main bouche est probablement une voie d'exposition non négligeable.

Voie respiratoire

Les professionnels peuvent être exposés aux MAC via la voie respiratoire au cours des tâches de préparation, d'administration et de nettoyage (Cf. paragraphe 1.4.2.2). Selon leurs propriétés

physico-chimiques (volatilité, densité par rapport à l'air, …), les MAC peuvent se retrouver dans l'air sous formes gazeuse et/ou particulaire (aérosol solide ou liquide).

La molécule la plus étudiée, dans l'air ambiant en milieu du travail, a été le cyclophosphamide. Quinze études de terrain ont été menée : 8 recherchaient le cyclophosphamide sous forme gazeuse et 7 sous forme particulaire. Ce médicament a été détecté dans l'air sous forme particulaire dans 43 % (n=3/7) des études et sous forme gazeuse dans 63 % (n=5/8) (tableau 28 , annexe 3). A notre connaissance, il n'existe de données d'absorption des MAC par voie respiratoire. Cependant, la granulométrie des MAC à l'état particulaire est probablement un facteur déterminant pour l'absorption de ces derniers.

1.3.4 Accidents d'exposition

Lors de la manipulation habituelle des MAC, des accidents d'exposition peuvent survenir. Il s'agit d'une exposition par contact direct ou indirect à un MAC survenant de manière soudaine et perceptible par le professionnel exposé. Ces accidents peuvent être : une piqure avec une aiguille souillée, une projection de MAC ou d'excreta de patients traité, un renversement de MAC lors notamment d'une rupture de poches de chimiothérapie ou bris de flacon, etc... [128].

Quatre études rapportent un pourcentage d'accident d'exposition relativement fréquent chez les professionnels exposés : celle de Hon *et al.* [128] menée auprès de 120 professionnels de santé, celle de DeJoy *et al.* [129] avec 1800 infirmières interrogées, celle de Boiano *et al.* [130] menée auprès de 2069 professionnels (dont 98% d'infirmières) et celle de Silver et *al.* [131] avec 1094 infirmières interrogées. Ces études retrouvaient un pourcentage d'accident d'exposition entre 9,5% et 15%.

Pour trois de ces études le pourcentage d'accident reflétait la fréquence des accidents survenus la semaine précédant l'étude [130–132]. Aucune donnée française n'est disponible sur ce sujet.

1.4 Evaluation et gestion du risque chimique

Comme vu au paragraphe 1.2.7.4, en Europe, le médicament est hors champs du règlement CLP concernant les produits chimiques dangereux. Cependant si on se réfère à la définition d'un agent chimique dangereux, selon le règlement CLP, une évaluation du risque chimique aux

MAC pourrait être règlementairement, menée en France. Celle-ci est de la responsabilité de l'employeur (article R4412-5 du code du travail). Il doit informer son personnel de la dangerosité de ces derniers et évaluer les expositions et les risques encourus par son personnel (articles R4412-5 et R4412-38 du code du travail).

Cette évaluation du risque chimique devrait comporter une 1ère étape d'identification des nuisances (dans notre cas ici, les MAC manipulés au sein d'un établissement de soins) et d'identification des dangers associés et une 2ème étape d'évaluation des expositions professionnelles (*cf paragraphe 1.4.2*). Suite à cette évaluation du risque celui-ci doit être géré par la mise en place de mesures de prévention (Cf. paragraphe 1.4.3)

1.4.1 Identification des nuisances et des dangers

En France, habituellement, pour identifier les nuisances l'employeur devrait dans le cadre d'une visite de poste identifier les différentes substances et préparations utilisées sur le lieu de travail. La consommation de celles-ci devrait être évaluée par l'intermédiaire du service achat. Dans le cadre d'une évaluation des risques liée aux médicaments anticancéreux, l'employeur pourra s'appuyer sur les données de consommation de ces derniers, par service de soins, en utilisant notamment les données issues des Unités de Reconstitution des Chimiothérapies des Pharmacies des établissements de soins.

Pour identifier les dangers des substances chimiques répertoriées, l'employeur s'appuye habituellement sur l'étiquetage présent sur l'emballage des produits chimiques, sur la fiche de données de sécurité (FDS) du produit manipulé et sur la classification des substances chimiques. Cet étiquetage, cette FDS et cette classification sont élaborés selon une réglementation spécifique pour le risque chimique : le règlement « Classification Labelling Packaging » (CLP) développé par l'union européenne (Cf. Paragraphe 1.2.7.4).
En ce qui concerne la FDS, celle-ci permet d'informer l'employeur et les utilisateurs sur notamment la dangerosité du produit chimique et les moyens de protection à mettre en œuvre. Celle-ci est fournie par le fabricant ou le distributeur du produit.
Concernant l'étiquetage présent sur les emballages des produits chimiques, l'étiquette comporte : (1) des détails permettant d'identifier la substance ou le mélange, (2) un ou des pictogrammes de danger, (3) une mention d'avertissement, (4) des mentions de danger, (5) des conseils de prudence.

Cependant comme mentionné au paragraphe 1.2.7.4, les MAC sont hors champs de cette réglementation européenne et des règles d'étiquetage sont définies à part (article R5121-138 du code du travail). Par conséquent, il n'existe pas de FDS, ni d'étiquetage tels que définit ci-dessus. Les pictogrammes présents sur les conditionnements extérieurs des boites de médicaments sont des éléments destinés à être utiles aux patients et contribuent à la sécurité d'emploi du médicament et à la prévention des erreurs médicamenteuses [133]. Les pictogrammes présents sur l'emballage informent notamment le patient sur : (1) la compatibilité du traitement médicamenteux avec la conduite, (2) avec la grossesse, (3) l'exposition solaire, (4) le risque hépatique lié à un surdosage (paracétamol).

Ces règles d'étiquetages et la notice incluse dans les boites des médicaments s'attachent particulièrement à protéger les patients mais en aucun cas les professionnels manipulant ces médicaments. Elles ne prennent pas en considération l'information des utilisateurs sur les dangers et les moyens de s'en protéger. Le professionnel de santé n'est pas informé des risques encourus lors de la manipulation directe ou indirecte de ces médicaments lors de son activité professionnelle.

Cependant comme mentionné au paragraphe 1.2.7.4, les MAC répondent à la définition des agents chimiques dangereux et une évaluation du risque chimique aux MAC devrait être réalisée par l'employeur. Ainsi, actuellement en France, en l'absence de fiche de données de sécurité, d'étiquetage (pictogramme, mention de danger) et de classification des MAC par l'union européenne, l'employeur et le médecin du travail pour identifier les dangers des MAC ne peuvent s'appuyer que sur des classements hors Union Européenne [6–10] et sur la recherche d'information sur des bases factuelles ou bibliographiques (Cf. paragraphe 1.2.7).

A l'étranger, le Canada [134] a fait le choix de développer une classification et un étiquetage spécifique pour les médicaments dangereux permettant d'informer les professionnels les manipulant (figure 9). Les MAC ayant une action cytotoxique sont clairement identifiés par un pictogramme.

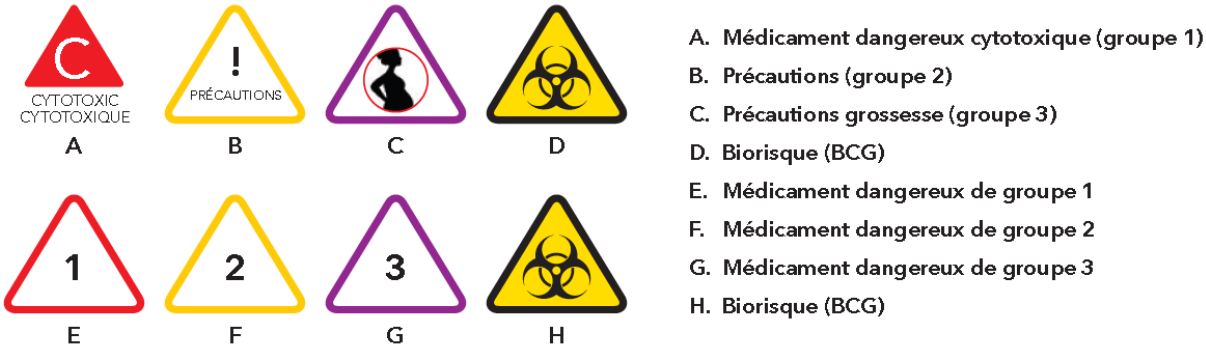

Figure 9 : Exemple de pictogrammes

La classification de ces médicaments dangereux comporte 3 groupes (figure 10).

- G1 : Médicaments ayant des effets cancérogènes selon le classement NTP aux États-Unis ou le CIRC et/ou qui contient des précautions particulières selon le fabricant (y compris ceux posant un risque pour la reproduction),
- G2 : Médicaments sans précautions particulières selon le fabricant comportant d'autres dangers (qui répondent à au moins un des critères de dangerosité, incluant celui d'avoir un effet sur la reproduction ou le développement),
- G3 : Médicaments identifiés par le NIOSH 2020 [135] comme présentant uniquement un risque sur la reproduction ou le développement.

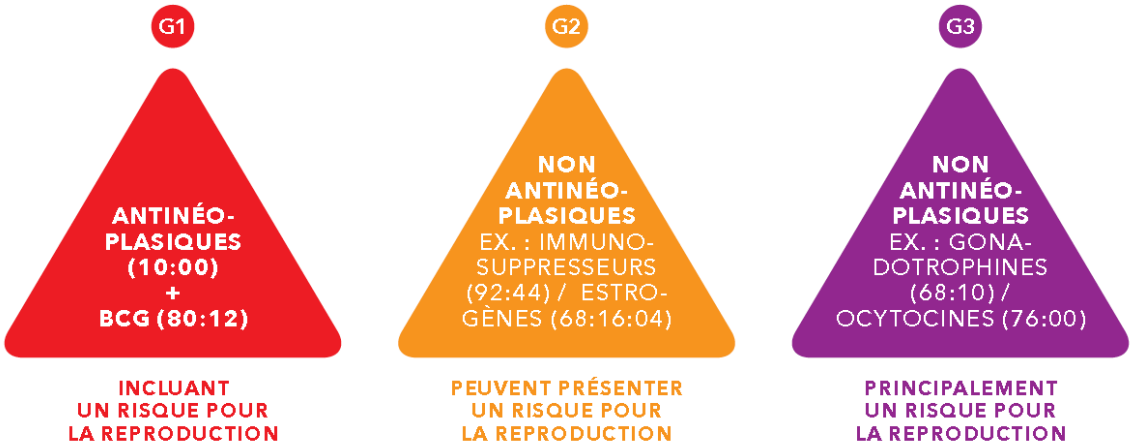

Figure 10 : Classification des médicaments dangeureux

En France, dans l'objectif d'améliorer la démarche d'évaluation de ce risque chimique par l'employeur et le médecin du travail, l'ANSES a récemment proposé dans un rapport émis en Octobre 2020 :

- de mettre à jour l'arrêté du 5 janvier 1993 modifié fixant la liste des substances, préparations et procédés cancérogènes en y ajoutant les travaux exposant à certaines substances actives cytotoxiques / cytostatiques (dont la doxorubicine et le cyclophosphamide) intervenant notamment dans le cadre de traitements anticancéreux à usage humain et vétérinaire et considérées comme équivalentes à des cancérogènes de catégorie 1A ou 1B selon le règlement CLP,
- de prendre en considération les circonstances d'exposition lors (1) de la fabrication, du conditionnement, de la préparation, du transport et de la manipulation des médicaments ; (2) lors de la mise en œuvre de protocoles impliquant une ou plusieurs des substances; (3) du fait de la contamination de l'environnement de travail ou via la gestion des déchets et des excreta,
- que les substances actives médicamenteuses soient considérées comme candidats potentiels à la classification selon le règlement CLP.

La prise en considération du médicament dans le règlement CLP permettrait l'élaboration d'une fiche de donnés de sécurité, de modifier les étiquettes des produits et ainsi d'informer les professionnels exposés et de classer plus facilement ces médicaments selon leur dangerosité.

1.4.2 Évaluation des expositions professionnelles

Dans le cadre l'évaluation et la gestion du risque chimique aux MAC, ces derniers ne pouvant être ni supprimés ni substitués, une évaluation des expositions professionnelle est indispensable. Dans ce paragraphe, une première partie explique la démarche de cette évaluation. Dans une seconde partie, suite à une revue de la littérature, chacun des trois outils disponibles pour l'évaluation de l'exposition professionnelle (*i.e.* la métrologie atmosphérique, métrologie de surface et SBEP) sont développés en abordant la stratégie de prélèvements, des méthodes de dosage et des données d'exposition/contamination publiées.

1.4.2.1 Démarche d'évaluation de l'exposition

L'évaluation et la gestion des expositions professionnelles est sous la responsabilité de l'employeur (article R4412-5 du code du travail).

Comme vu au paragraphe 1.3.3, les professionnels peuvent être exposés aux MAC par voie cutanée et/ou par voie respiratoire et/ou par voie orale. Ainsi, 3 outils de mesure sont disponibles pour évaluer les niveaux d'exposition du personnel : (1) la métrologie de surface qui permet d'évaluer la contamination des surfaces de l'environnement de travail après un essuyage de ces dernières, (2) la métrologie atmosphérique qui permet d'évaluer la contamination de l'atmosphère de travail par l'intermédiaire de prélèvements passifs ou actifs d'air, (3) la biométrologie ou Surveillance Biologique de l'Exposition Professionnelle (SBEP) qui permet d'évaluer la contamination interne du personnel exposé par l'intermédiaire de prélèvements biologiques. La SBEP est définie comme « l'identification et la mesure des substances de l'environnement du poste de travail ou de leurs métabolites dans les tissus, les excreta, 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 » [93].

Au regard de la littérature les prélèvements surfaciques sont préférentiellement utilisés pour mener des études d'évaluation de l'exposition. En effet, une revue récente de la littérature [136] a recensé 71 études (2004-2012), dont 55 menées en Europe, qui utilisaient soit la SBEP soit des prélèvements surfaciques. Cette revue montre qu'en Europe et aux Etats Unis les prélèvements surfaciques était utilisés dans respectivement 67% (37/55) et 81% (13/16) des études alors que la SBEP était utilisée respectivement dans 42% (23/55) et 12,5% (2/16) études. Pourtant les prélèvements surfaciques sont uniquement le reflet d'une exposition et pas d'une contamination interne du personnel et ils ne permettent pas de prendre en compte toutes les voies d'exposition. De plus, dans une revue de la littérature, [14] aucune corrélation statistiquement significative entre les concentrations urinaires de MAC et celles sur les surfaces n'a été retrouvé pour des études ayant réalisées à la fois des prélèvements surfaciques et de la biométrologie.

En France, depuis 2016, dans le cadre de l'évaluation de l'exposition professionnelle aux produits chimiques, des recommandations françaises de bonne pratique sur la surveillance biologique des expositions professionnelles (SBEP) ont été émises [93]. Elles proposent d'utiliser en première intention la surveillance biologique de l'exposition professionnelle. C'est le meilleur outil pour l'évaluation de la contamination interne des professionnels puisqu'elle prend en compte, au niveau de chaque individu : (1) toutes les voies d'exposition (respiratoire, cutanée, orale), (2) le port ou non des équipements de protection individuelle, (3) leur efficacité, (4) les pratiques d'hygiène personnelle, (5) les gestes et pratiques professionnelles, et la quantité

des MAC manipulés, (6) les caractéristiques physiologiques et physiopathologiques des exposés [88,137,138]. Au plan collectif, la SBEP permet également d'identifier les catégories professionnelles les plus contaminées. La SBEP aux agents chimiques est un acte médical et, selon le code du travail, c'est le médecin du travail qui prescrit les examens médicaux nécessaires à celle-ci (article R4412-51 du code du travail). De plus, il est en charge de tracer les expositions professionnelles et la SBEP en est l'outil de choix également.
Dans le cadre de ce travail de thèse, des propositions pour la mise en œuvre en pratique d'une SBEP adaptée aux expositions professionnelles aux MAC ont été émises et ont fait l'objet d'une publication (Publication n°1, Annexe 2) dans la revue Toxicologie Analytique et Clinique (ToxAc). En dehors de ces recommandations françaises, pour l'instant publiées uniquement en français, et qui privilégient la surveillance biologique de l'exposition professionnelle par rapport aux prélèvements surfaciques ou atmosphériques, aucun autre pays ne s'est engagé dans ce type de recommandation [88,93].

La métrologie de surface est un outil complémentaire à la SBEP et devrait être réalisée en seconde intention. Elle permet notamment d'identifier les sources d'exposition et de comprendre comment les professionnels se contaminent [93]. En revanche, la métrologie atmosphérique pour les MAC ne se pratique actuellement pas en routine du fait de l'absence de procédures standardisées de prélèvement garantissant une fiabilité des résultats [139].

1.4.2.2 Métrologie atmosphérique

De nombreuses études ayant trait à la métrologie atmosphérique des MAC en milieu de travail ont été publiées dont 34 articles depuis 2000 et principalement en Europe (n=23 dont 3 en France). Parmi ces 34 articles 17 MAC ont été analysés dont le cyclophosphamide (n=13), le 5-fluorouracile (5-FU) (n=8), l'ifosfamide (n=5), le méthotrexate (n=4), la doxorubicine (n=2). Il est nécessaire de connaître les propriétés physico-chimiques des MAC cibles afin d'adapter les supports de prélèvement et les solvants d'extraction, pour permettre une métrologie atmosphérique interprétable.

Méthodes de prélèvements

Deux méthodes différentes d'échantillonnages ont été utilisées, l'une pour les prélèvements des MAC sous formes particulaire (n=23) et l'autre sous forme gazeuse (n=13). Les MAC ont

majoritairement été prélevés sous forme particulaire, à l'exception de certains d'entre eux, plus susceptibles de se vaporiser à température ambiante comme le cyclophosphamide, le 5-fluorouracile et la mitomycine C. D'autre part, 21 études ont effectués des prélèvements actifs au moyen de pompes, et 2 études des prélèvements passifs (n=2) [140,141].

Les supports de prélèvement utilisés sont ne sont pas standardisés certains utilisent des filtres en polytétrafluoroéthylène (PTFE) (n=6), des filtres en fibre de verre (GFA) (n=5), ou des filtres à membrane de cellulose (n=4) pour les prélèvements particulaires. De même pour les supports de prélèvements gazeux plusieurs absorbants ont été utilisés de type solide (n=10) ou de type liquide (n=2).

Préparation des échantillons

Pour les MAC sous forme gazeuse, ces derniers ont été désorbés du support de prélèvement via un solvant, ou via un traitement par la chaleur. Pour les MAC sous forme particulaire, quinze études ont extrait les échantillons par l'intermédiaire d'un solvant, une étude les a extraits par calcination via un four à moufle [142], tandis que les six autres n'ont pas précisé le mode de préparation des échantillons. Les solvants d'extraction utilisés étaient composés majoritairement de méthanol, d'acétonitrile, d'acétate d'éthyle, et d'acide nitrique à 65%. Ces derniers ont été évaporé par évaporation à sec sous flux d'azote [143–147], ou par évaporation dans un concentrateur SpeedVac pour sécheresse [148].

Méthodes analytiques

Les méthodes analytiques les plus couramment utilisées pour la détermination quantitative de MAC dans l'air étaient la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS) et pour le dosage du platine la spectrométrie de masse à plasma à couplage (ICP-MS). D'autres méthodes sont également rapportées telles que : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) ou à un détecteur à capture d'élctron (GC-ECD), la chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à un détecteur ultra-violet (HPLC-UV) ou à fluorescence (HPLC-FL), la spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif (ICP-AES), la voltamétrie, l'électrophorèse capillaire couplée à un détecteur ultraviolet, le dosage d'immunoadsorption par enzyme liée (ELISA), et la spectrophotométrie ultraviolet/visible.

Il est difficile de comparer la sensibilité de ces méthodes entre elles en raison de l'hétérogénéité des méthodes de prélèvements employées et des techniques utilisées et des unités rapportées. En effet, certaines étaient exprimées en ng/m^3 d'air et d'autres en ng/échantillon et en ng/mL d'extraits. Les limites de détection (LD) variaient de 0,003 [149] à 100 000 [150] ng/m^3. Il est important de souligner que la sensibilité des méthodes est fonction également du volume d'air prélevé (débit de pompe et durée d'échantillonnage) et que ces variables ne sont pas toujours rapportées dans les études.

Données d'exposition dans l'air

A partir de l'année 2000, trente études présentaient des données de terrain avec des prélèvements atmosphériques. Ces études sont résumées dans les tableaux 27 et 28 (Annexe 3).

Les études se concentraient sur les professionnels de santé manipulant directement les MAC tels que les pharmaciens, les préparateurs en pharmacie, les infirmières, les chirurgiens, de même que ceux exposés indirectement à ces médicaments, tels que les anesthésistes et ceux impliqués dans le nettoyage.

D'après l'ensemble des résultats, il semblerait que les professionnels de santé puissent être exposés aux MAC via la voie respiratoire au cours de diverses tâches : pour la préparation 11 études sur 14 ont retrouvé des traces de MAC dans l'air , 4 sur 5 pour l'administration, une sur 5 pour la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale peropératoire (CHIP), aucun pour le nettoyage (n=0/1), la chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosols (PIPAC) (n=0/5), ou la chimiothérapie normothermique intrapéritonéale peropératoire (CNIP) (n=0/1).

Le cyclophosphamide fait partie des molécules qui ont été les plus étudiées. Parmi les 12 études qui ont recherché du cyclophosphamide dans l'air, 58,3% d'entre elles (n=7/12) ont rapporté des résultats positifs. Lors de la préparation du cyclophosphamide, 60% (n=6/10) des prélèvements étaient positifs [116,141,148,150–152] et 66,7% (n=2/3) des prélèvements au cours de son administration [119,148]. L'étendue des concentrations mesurées allait de 0,26 à 13 000 ng/m^3 pour prélèvement en phase gazeuse et de 0,46 à 65 ng/m^3 pour les prélèvements en phase particulaire [152].

Pour le 5-fluorouracile, six études ont été menées : 16,7% (n=1/6) d'entre elles ont détecté des niveaux quantifiables de ce MAC dans l'air. Lors de sa préparation, 33,3% (n=1/3) des études étaient positives et lors de son administration 50% (n=1/2) des études étaient positives [144]. Lors de la phase de nettoyage une seule menée ne retrouvait pas de contamination atmosphérique. L'étendue des concentrations mesurées allait de 43 à 230 ng/m^3 pour des prélèvements en phase particulaire.
Pour le méthotrexate, 33,3% (n=1/3) des études de terrain ont détecté des niveaux quantifiables de ce médicament. Dans cette étude, menée lors de la préparation, 100% (n=2/2) des échantillons étaient positifs, à des concentrations variant de 0,2 à 7 ng/m^3 pour des prélèvements en phase particulaire [153]. Aucune étude n'a détecté la présence d'ifosfamide (0/3, en phase particulaire), de doxorubicine (0/1, en phase particulaire) dans l'air (tableau 28). Cependant, il faut savoir que les concentrations retrouvées dépendent de nombres facteurs dont la durée du prélèvement, du mode de prélèvement (phase particulaire ou gazeuse) du débit de la pompe dans le cas d'un échantillonnage actif. Il est donc nécessaire de prendre en considération ces paramètres au moment de leurs interprétations.

En France, seulement 3 études ont été menées, 2 dans le cadre de Chimiothérapie Hyperthermique Intrapéritonéale (CHIP) [149,154] et 1 dans le cadre d'une Chimiothérapie intrapéritonéale Pressurisée par Aérosols (PIPAC) [155]. L'ensemble des dosages (doxorubicine ou platine) étaient négatifs.

1.4.2.3 Métrologie de Surface

Les prélèvements surfaciques par essuyage peuvent être effectués sur différentes surfaces et objets. Ils servent à la surveillance de la contamination des surfaces de nombreux lieux comme notamment les pharmacies hospitalières et les services de soins [156].

En 2017, Petit et al [157] ont effectué une synthèse de la littérature sur les techniques de prélèvements surfaciques et de dosages des MAC (n=19) en milieu professionnel et sur des données de terrain (n=7).

Méthodes de Prélèvements

La surveillance environnementale des MAC doit suivre deux grands principes [158]. D'une part, il est nécessaire de réaliser un grand nombre de points d'échantillonnage des surfaces et des objets afin d'analyser l'exposition des professionnels de santé notamment du processus de préparation à l'administration des MAC. D'autre part, le nombre de points d'échantillonnage doit être standardisé pour évaluer l'impact de cette surveillance sur le niveau de contamination

Les méthodes d'échantillonnage doivent être standardisées. En effet, les méthodes d'échantillonnage des frottis de surface sont variables d'une étude à l'autre concernant les supports de prélèvement (papier filtre, coton, gaze, lingettes, …) et la solution pour humidifier ce support (tampon diverses, eau, méthanol, …).

Des propositions de recommandations de bonnes pratiques sur les modalités d'essuyage des surfaces ont alors été formulées par Connor *et al.* [157,159,160]. Lors de l'essuyage, l'efficacité de récupération des MAC à partir des surfaces va dépendre de plusieurs facteurs : de la matière du support utilisée pour réaliser l'essuyage, du produit utilisé pour humidifier le support de prélèvement, de la zone d'échantillonnage et du type de surface essuyée. Par exemple, concernant le support de prélèvement, les écouvillons non tissés ont la meilleure et la plus grande capacité d'absorption du cyclophosphamide. En ce qui concerne la zone d'échantillonnage, sa taille devrait être relativement importante (100 ou 400 cm^2) pour optimiser la récupération des MAC. Le type de surface essuyée devrait être également pris en considération car la récupération des MAC (gemcitabine, paclitaxel, cyclophosphamide et ifosfamide) diffère selon le type de surface essuyée (par exemple, un plateau de travail avec hotte en acier inoxydable, un sol en linoléum et une table stratifiée) et peut être supérieure à 20 % [156].

Méthodes d'extraction

Plusieurs méthodes d'extraction d'échantillons existent dont l'extraction en phase solide (SPE) [143,144,156,161], l'extraction liquide-liquide (LLE) [146,147,162] et la désorption à l'aide d'un solvant aqueux ou organiques associée à des ultrasons [163–166].

Certaines techniques d'analyse, dont notamment la chromatographie liquide haute performance-couplé à un détecteur ultra-violet (LC-UV), nécessitent de concentrer l'échantillon pour augmenter la sensibilité du dosage, ce qui n'est pas toujours le cas pour la

chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) dont la sensibilité est bonne [167].

Méthodes analytiques

Pour l'analyse des MAC sur des prélèvements de surface, plusieurs techniques de dosages ont été utilisées : (1) la chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS), (2) la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS), (3) la spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS), (4) la voltampérométrie et (5) la chromatographie liquide haute performance-couplé à un détecteur ultra-violet (LC-UV).

La LC-MS/MS, la GC-MS et la LC-UV sont les techniques analytiques les plus fréquemment utilisées pour l'analyse des MAC [157], hors sels de platine.
Le cyclophosphamide, le méthotrexate et le 5-FU ont été les principaux MAC choisis pour la surveillance environnementale à partir des années 1990 par LC-UV [168,169] et actuellement par LC-MS/MS. Cette dernière permet de doser une grande variété de MAC. La GC-MS a été utilisée pour la métrologie de surface du cyclophosphamide, de l'ifosfamide et du 5-FU [161,163,169]. L'ICP-MS et la voltampérométrie sont utilisées pour le dosage des sels de platine.

La LC-MS/MS comparée à la technique d'analyse par LC-UV pour la surveillance des surfaces, présente une meilleure sensibilité mais également une meilleure spécificité. Cette technique a également l'avantage de permettre l'utilisation d'une méthode d'analyse multi-résidus pour la surveillance de l'environnement de travail [165,166,170–172].

Actuellement, il n'existe pas de valeur limite à ne pas dépasser pour la contamination des surfaces de travail. Cependant, en raison de la nature mutagène, cancérigène et reprotoxique de nombreux MAC, il est recommandé de réduire les expositions professionnelles en utilisant un principe ALARA (As Low As Reasonably Achievable) issu de la radioprotection, c'est à dire que le niveau de contamination des surfaces doit être abaissé à un niveau de concentration plus bas qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre [158]. Dans ce contexte, les LD et les LQ des techniques analytiques doivent être aussi basses que possibles pour détecter les contaminations des surfaces de travail et réduire la probabilité de contamination des professionnels exposés.

Depuis la revue de la littérature de Petit et al [157], plusieurs méthodes de dosages permettant l'analyse de la contamination des prélèvements surfaciques ont été publiées [172–177]. Certaines de ces méthodes multi-résidus permettent de doser jusqu'à 25 MAC simultanément [172].

Données d'exposition

Les expositions professionnelles aux MAC peuvent se faire par l'intermédiaire des surfaces de travails contaminées par des MAC. Tous les services manipulant ces médicaments sont susceptibles de voir leur personnel exposé et contaminé. Dans la littérature, des MAC ont été retrouvés sur des surfaces de travail très variées, tout au long du circuit des médicaments.

Depuis les premières publications sur l'évaluation de l'exposition aux MAC, par l'intermédiaire de prélèvements surfaciques jusqu'à nos jours, plus de 100 études ont été publiées dans le monde entier, démontrant une contamination généralisée des surfaces des lieux de travail par des MAC (une liste complète de ces études est disponible sur le site https://www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/antineoplastic.html).

En 2016, Lancharro *et al.* [178] ont effectué une revue de la littérature récente, entre 2011 et 2015, sur la contamination des surfaces de l'environnement de travail par les MAC. Treize articles ont été sélectionnés. Ces articles provenaient d'hôpitaux des États-Unis, du Canada, du Japon, de l'Australie, d'Espagne, du Portugal et de l'Allemagne. Plus de 15 types de surfaces différentes ont été détectées comme contaminées par des MAC. Les concentrations variaient de 1,69 ng/cm^2 à 4,784 µg/cm^2. Les médicaments les plus souvent retrouvés étaient le cyclophosphamide, l'ifosfamide, 5-fluorouracil, le méthotrexate, le paclitaxel, le cisplatine, la gemcitabine et le docétaxel. En 2017, Petit *et al.* [157] ont également publié dans une revue de la littérature (entre 2001 et 2013, n=7)) le résultat des dosages surfaciques en milieu de travail.

Cependant une comparaison des études n'est pas aisée, car actuellement, il n'y a pas de standardisation d'unités de mesure pour les concentrations de surfaces. Ces dernières sont exprimées en nanogrammes par millilitre (concentration dans l'échantillon), ou en nanogrammes par centimètre carré (surface de la zone échantillonnée) ou en nanogrammes (par échantillon). De plus, du fait d'un manque de standardisation de la stratégie de prélèvement

surfacique et de l'utilisation de méthodes analytiques dont la spécificité et la sensibilité sont variables, cette comparaison des résultats d'études de terrains est complexe.

Depuis ces deux revues, plusieurs publications scientifiques sont parues. Récemment en Italie, Dugheri *et al.* [179] et au Canada, Chabut *et al.* [180] ont rapporté l'évolution des contaminations surfaciques au cours du temps, avant et après mise en place de mesures correctives.
Dans l'étude de Dugheri *et al.* [179], 20 MAC étaient dosés simultanément en LC-MS/MS et le platine était dosé en ICP-MS. Ces données ont été recueillies de 2009 à 2017. Au total 3749 frottis de surface et 57 720 dosages ont été effectués dans un hôpital de Toscane, en Italie. Les surfaces les plus souvent contaminées par ordre de fréquence étaient les sols, les poignées de portes, les surfaces de travail, les seringues des pompes, les hottes à flux laminaires, les fauteuils de prélèvements, d'autres surfaces, les téléphones, les toilettes, et les robinets. La proportion d'échantillons positifs a progressivement diminué de 11,7% en 2010 à 1% en 2017 après la mise en place de mesures correctives. Cependant, 2 266 dosages étaient encore positifs.

Chabut *et al.* [180]ont rapporté les données des mesures de contamination des surfaces de travail effectuées une fois par an depuis 2010 dans 109 hôpitaux canadiens. La technique de dosage utilisée était la chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem. Dans chaque site, douze frottis de surface ont été effectué et neuf MAC ont été dosés par frottis. Mille deux cent dix-sept échantillons ont été analysés. Les 2 MAC les plus souvent retrouvés étaient le cyclophosphamide (34 %) et la gemcitabine (16 %). L'accoudoir des fauteuils de traitement des patients (84%), la grille avant à l'intérieur de l'isolateur (73%) et le sol devant l'isolateur (55%) étaient fréquemment contaminés. Les centres qui préparaient au moins 5 000 MAC par an présentaient une concentration plus élevée de cyclophosphamide sur leurs surfaces. La contamination des surfaces a été réduite entre 2010 et 2020 grâce à la mise en place de mesures correctives.

Ainsi, ces deux études montrent que des mesures correctives bien conduites permettent de réduire efficacement et durablement la contamination de l'environnement de travail des professionnels.

En France, la plupart des études se sont intéressées à la contamination des surfaces de travail dans des pharmacies hospitalières [181–186] et aux chimiothérapies hyperthermiques

intrapéritonéales (CHIP) [154] ou Chimiothérapie intrapéritonéale Pressurisée par Aérosols (PIPAC) [155].

En ce qui concerne l'évaluation de la contamination par des MAC des surfaces dans les services de soins, 2 études ont été recensées en France [187,188]. Une étude a évalué de 2008 à 2012 la contamination des surfaces de services de soins et de pharmacies hospitalières dans 12 établissements français par l'intermédiaire de prélèvements surfaciques de MAC [187]. Des contaminations de surfaces ont été régulièrement mises en évidence dans les services d'oncologie principalement dans les salles de soins. Les surfaces les plus contaminées étaient les paillasses, les faces externes des suremballages des préparations, souvent manipulés sans gants et les faces externes des gants des infirmiers après pose ou dépose d'une poche de chimiothérapie. Une quantité de 572µg de 5-FU a ainsi été détectée sur un gant après dépose d'une poche. Par conséquent, le retrait de gants contaminés pourrait constituer une étape critique en termes d'exposition. Des contaminations ont été également relevée sur des poignées de portes, des claviers d'ordinateurs et des combinés de téléphone. Ainsi, 73% des échantillons étaient contaminés par le cyclophosphamide ou le 5-FU. D'autres surfaces prélevées dans les différents établissements étaient aussi régulièrement contaminées, notamment les sols, les caisses de transports des préparations, les chariots de soins ou encore différentes surfaces dans les chambres des patients [187].

Une seconde étude [188], plus récente, décrivait la contamination des surfaces par les MAC dans un service de soins d'oncopédiatrie. La méthode utilisée permettait de détecter et quantifier 15 MAC simultanément avec des LQ très basses [189]. Les zones à prélever ont été sélectionnées en analysant le circuit des MAC et les postes de travail au sein du service. Une contamination des surfaces par les MAC a été mise en évidence dans l'ensemble du service de soins étudié : 100% des prélèvements (n=24) montraient la présence d'au moins un MAC dont principalement du méthotrexate (91,6%, n=22/24), de l'ifosfamide (91,6%, n= 22/24) et du cyclophosphamide (83,3%, n=20/24). Dans les chambres de patients traités (n=9), les niveaux de concentration, tous MAC confondus, étaient compris entre 0,46 et 240,72 ng/prélèvement et sont plus élevés que ceux des autres zones étudiées ($p<0,01$). A l'accueil du service (n=3) et dans la salle de repos (n=2), des concentrations de 0,95 à 27,32 ng/prélèvement ont été retrouvées. Les concentrations les plus faibles ont été détectées dans les salles de soins, sur les plans de travail et le matériel informatique (n=10) avec des valeurs comprises entre 0,20 et 11,02 ng/prélèvement. Ces résultats indiquent que dans les services de soins, les surfaces autour du circuit des MAC présentent un niveau de contamination beaucoup plus faible que celles des

chambres des patients. Ceci pourrait s'expliquer par une fréquence de nettoyage plus élevée des plans de travail des salles de soins et/ou par l'utilisation de produits d'entretien différents et/ou une plus grande vigilance du personnel envers le risque de contamination aux MAC directement en lien avec leur manipulation et une méconnaissance du risque de contamination de l'environnement du patient par ce dernier.

Outre les surfaces de travail, de nombreuses études se sont intéressées spécifiquement à la contamination externe des flacons de conditionnement des MAC provenant directement des fabricants (sessink), des poches de chimiothérapie contenant des MAC et les suremballages des MAC reconstitués dans les pharmacies hospitalières. Ces études ont mis en évidence une contamination externe de ces contenants par leur contenu [190–201].
De plus, d'autres MAC que celui présent dans le flacon ou la poche de chimiothérapie ont été retrouvés sur la surface externe [202], il s'agit d'une contamination croisée. La contamination externe peut être liée au processus de conditionnement du MAC, mais également à la rupture d'un flacon dans un lot associée à une absence de maitrise de la phase de décontamination [185]. Pour les flacons issus de l'industrie pharmaceutique, certaines techniques de nettoyage ont fait preuve d'efficacité [196]. En ce qui concerne les poches de MAC reconstituées dans les pharmacies hospitalières, la contamination semble nettement réduite lorsqu'elle est associée à un suremballage [200].

En France, deux études ont évalué la contamination des surfaces des flacons ou des poches de chimiothérapie contenant des MAC [190,203] . Cotteret et *al.*[190] ont évalué la contamination externe des surfaces des flacons de MAC. Deux lots de MAC du commerce, contenus dans des flacons non suremballés (ifosfamide, phosphate d'étoposide et cyclophosphamide) et dans des flacons suremballés avec un film plastique (doxorubicine, cytarabine et busulfan) ont été testés sans retirer le bouchon ou le film plastique, et sans prélavage. Les résultats ont montré la présence de traces significatives de MAC sur les surfaces extérieures des flacons non protégés (par exemple, cyclophosphamide, ifosfamide) mais également des flacons protégés sous film plastique (par exemple, cytarabine).
Canal-Raffin *et al.* [203] ont notamment décrit la contamination des surfaces des poches de chimiothérapie préparées en pharmacie hospitalière et leur suremballage. L'ensemble des poches (n=29) était contaminé et 90,6% des suremballages (n=29/32). Les concentrations médianes étaient de 4 ng/prélèvement sur les poches (0,05–1 500ng/prélèvement, min-max) et 10 fois plus faible (0,4ng/prélèvement <0,002-300ng/prélèvement, min-max) sur les

suremballages. Une contamination croisée a été mise en évidence : 2 à 11 MAC différents détectés sur 95,1% (n=61) des surfaces des poches et suremballages.

La mise en place d'un suremballage sur les flacons ou les poches contenant des MAC n'empêche pas systématiquement l'exposition des manipulateurs. La contamination de la surface des flacons et leurs films plastiques expose les techniciens en pharmacie et les pharmaciens. La contamination de la surface des poches, et leurs suremballages expose notamment les techniciens en pharmacie, les pharmaciens, les coursiers et les personnels des services de soins.
Ces résultats mettent l'accent sur la nécessité d'élaborer des recommandations pour prévenir la contamination des flacons et des poches de MAC et des recommandations destinées au personnel pour une manipulation et un stockage sécurisé de ces flacons et pour une manipulation sécurisée des poches.

1.4.2.4 Biométrologie

La biométrologie consiste à détecter et quantifier, dans une matrice biologique, la présence d'un indicateur biologique spécifique de l'exposition (IBE) à un agent chimique. Ce dernier peut être l'agent chimique lui-même ou son métabolite [93]. Cette biométrologie se fait par l'intermédiaire d'une stratégie de prélèvements. Puis, ces prélèvements sont analysés à l'aide d'une méthode d'extraction adaptée suivie d'une méthode analytique sensible et spécifique, dans le but d'obtenir des données de contamination interne du personnel exposés à un agent chimique, les plus fiables possibles.

Stratégie de prélèvements

Choix de la matrice

La matrice biologique de choix pour la biométrologie est l'urine. En effet, contrairement au prélèvement sanguin, un recueil d'urine permet :

- une meilleure adhésion des participants car les urines sont plus faciles à recueillir que le sang, le prélèvement est non invasif, sans risque infectieux, indolore et ne nécessite pas l'intervention d'une tierce personne,

- un reflet de la contamination interne cumulée de la journée de travail voire des dernières 72h, selon les molécules.

En ce qui concerne la biométrologie aux MAC des professionnels exposés, 63 articles ont été publiés depuis les années 1980 et tous ont recueilli des urines comme matrice.

Choix du moment du prélèvement

Les modalités de recueil du ou des prélèvements urinaires varient d'une étude à l'autre. Pour 29 d'entre elles, un prélèvement urinaire ponctuel (spot) a été effectué, alors que pour 34 d'entre elles, ce sont les urines des 24 heures qui ont été recueillies. Cette modalité de recueil de prélèvements durant 24 heures peut être difficile à mettre œuvre car elle génère beaucoup de contraintes pour chaque participant et des oublis de recueil sur les 24 heures sont souvent fréquents. De plus, une partie des urines sont ainsi recueillies sur le lieu de travail et une contamination externe des prélèvements est toujours possible [93]. Enfin, cette modalité de recueil augmente le nombre de prélèvements à gérer et à stocker ainsi que le nombre d'analyses à effectuer et donc par conséquent, le coût de l'étude. Il est alors possible de pooler l'ensemble des prélèvements recueillis sur les 24 heures et de réaliser un seul dosage. Dans ce cas précis, il peut alors survenir un « effet de dilution » du fait de certains prélèvements précoces ou tardifs. Il existe, par conséquent, un risque de perte de sensibilité de la détection des IBE à mesurer.
Ainsi, selon les recommandations relatives à la surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux agents chimiques [93], il est préférable de prélever un échantillon d'urine ponctuel plutôt que de recueillir des urines 24 heures après le travail. Ce dernier est le plus souvent réservé aux protocoles de recherche.

Sur les 29 articles publiés, dans lesquels les urines étaient prélevées lors d'un recueil ponctuel (spot), le moment choisi du prélèvement pouvait être variable d'une étude à l'autre (tableau 3).

Tableau 3 : Moment du prélèvement des urines dans les 29 études ayant réalisé un prélèvement ponctuel par spot

Moment de prélèvement	**Nombre d'études**	**Pourcentage**
Début et Fin poste de travail	11	38%
Début de poste de travail	1	3%
Fin poste de travail	9	31%
Début de poste de travail, début de semaine	1	3%
Jour travaillé	2	7%
Lendemain d'un jour travaillé	1	3%
Lors d'un accident exposant (rupture de poche, fuite,…)	1	3%
Début et fin de poste et 24h après	2	7%
Début de poste de travail, fin de semaine	1	3%
Total	**29**	**100%**

Le choix du moment de prélèvement doit tenir compte du caractère continu ou discontinu de l'exposition, de la voie d'exposition et de la pharmacocinétique des molécules (vitesse d'absorption, demi-vie d'élimination urinaire).

Au sujet des unités employées pour le rendu des résultats de dosages urinaires, ces derniers pouvaient être exprimés en différentes unités selon les études (µg/L, ng/L, ng/mL, pg/mL ou en pg/µL). Seulement trois études ont utilisé la créatinine urinaire pour corriger les résultats de dosage urinaire de platine [191,204,205]. Les résultats de la première [191] étaient ainsi exprimés en nmole/mole de créatinine urinaire. Les résultats deux autres [204,205] étaient exprimés en µg/g de créatinine ou en ng /g de créatinine.

Choix des Indicateurs Biologiques de l'Exposition (IBE)

Dans le cadre de ce travail de thèse, les IBE les plus pertinents des 5 MAC étudiés ont été choisis au regard des données de pharmacocinétique, en particulier de métabolisation et d'élimination urinaire (tableau 4). Il s'agit pour 4 d'entre eux des principes actifs eux-mêmes (cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate, doxorubicine), et pour le 5-fluorouracile de son métabolite urinaire majeur, l'alpha-fluoro-béta-alanine (FBAL) car la demi-vie d'élimination du 5-FU est très courte.

Tableau 4 : Données de pharmacocinétique (élimination urinaire) des 5 MAC étudiés [88]

Médicament anticancéreux	Demi- vie d'élimination plasmatique	IBE	Demi-vie d'élimination terminale du métabolite	% quantité urinaire / dose administrée	% quantité urinaire / dose administrée selon le temps
Cyclophosphamide	6 à 10 h	Cyclophosphamide	-	5 à 20 %	-
Ifosfamide	4 à 8 h	Ifosfamide	-	Moins de 30 % (entre 2 et 56 %)	-
Méthotrexate	10 h	Méthotrexate	-	-	> 70 % en 24 h
5-fluorouracile	8 à 20 min	Alpha-fluoro-béta-alanine (FBAL)	33 h	15 %	60 à 95 % en 24 h
Doxorubicine	24 à 48 h	Doxorubicine	-	Elimination principalement biliaire	10 % en 5 jours

Méthodes d'extraction

Plusieurs méthodes d'extraction peuvent être utilisées à partir des échantillons urinaires, dont l'extraction en phase solide-liquide [206,207] et l'extraction liquide-liquide [208–210]. La plupart de ces techniques sont ensuite suivies d'une étape de concentration de l'échantillon pour augmenter la sensibilité du dosage.

Méthodes analytiques

Pour rechercher la présence d'un IBE urinaire aux MAC chez les professionnels exposés et pour le quantifier, plusieurs méthodes analytiques plus ou moins anciennes ont déjà été publiées [211–215] et 4 revues de la littérature ont été effectuées sur ce sujet [211,215–217]. Les technologies employées pour ces dosages sont équivalentes à celle décrites pour le dosage des MAC dans les prélèvements surfaciques (Cf. paragraphe 1.4.2.3). Ces techniques ont évolué dans le temps et sont de plus en plus performantes avec des limites de détection (LQ et de quantification (LQ) abaissées au cours du temps [215]. La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) est la technique de choix du fait de sa grande

spécificité et sa grande sensibilité. Ces deux paramètres sont essentiels pour détecter des traces d'IBE dans les urines des professionnels exposés.

Actuellement, il n'existe pas de valeur limite biologique à ne pas dépasser pour la contamination interne des professionnels exposés. En raison de la nature mutagène, cancérogène et reprotoxique de nombreux MAC, il est recommandé de réduire les expositions professionnelles en utilisant un principe ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*). Cependant, peu de méthodes analytiques pour le dosage d'IBE urinaires aux MAC avec une valeur très faible de LQ ont été publiées à ce jour [218–220]. Seuls 7 MAC ont des valeurs de LQ très basses entre 5 et 40 ng/L. D'autres MAC sont mesurables mais avec une valeur de LQ plus élevée, entre 200 et 30 000 ng/L [218,219]. Le développement de méthodes de dosages d'autres MAC avec des LQ très basses serait nécessaire car actuellement plus de 100 médicaments anticancéreux sont disponibles sur le marché. L'augmentation de la sensibilité des méthodes de dosage permet de réduire le nombre de cas de contamination interne rendu faussement négatif et de détecter des contaminations d'un niveau plus faible.

Concernant les IBE des 5 MAC étudiés dans ce travail de thèse, les méthodes publiées en amont de ce travail et présentant les valeurs de LD et LQ les plus basses sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5 : méthodes analytiques avec les valeurs de limite de détection et de limite de quantification les basses rapportées dans la littérature

	Limite de détection (ng/L)	Limite de quantification (ng/L)	Méthode	Auteurs
Cyclophosphamide	2,5	5	LC-MS/MS	Izzo *et al.*, 2018 [219]
Ifosfamide	5	10	LC-MS/MS	Izzo *et al.*, 2018 [219]
Méthotrexate	5	15	LC-MS/MS	Izzo *et al.*, 2018 [219]
FBAL	120 16	500 40	LC-MS/MS GC-MS	Sottani *et al.*,2018 [220] Yoshida *et al.*, 2013 [221]
Doxorubicine	5	10	UHPLC-MS	Izzo *et al.*, 2018 [219]

Données de contamination interne (Biométrologie)

Dans le cadre de ce travail, une revue de la littérature concernant la prévalence de la contamination interne aux MAC des professionnels exposés a été réalisée. Deux bases de données, Pubmed et Web of Science, ont été interrogées le 03 août 2020, selon la méthode PRISMA [222]. Les requêtes ont été construites afin d'identifier les publications portant sur la contamination interne par des médicaments anticancéreux des professionnels de santé.

L'équation développée pour interroger la base Pubmed était : (("Antineoplastic Agents" OR "Anticarcinogenic Agents" OR "Anticancer agent") AND ("Occupational Exposure" OR "Accidents, Occupational" OR "Occupational Health" OR "Occupations")) AND ("urine" OR "biological monitoring" OR "biomonitoring") ; n = 236 résultats.

L'équation développée pour interroger la base Web of Sciences était : TS=(Antineoplastic Agent* OR Anticarcinogenic Agent* OR Anticancer agent) AND TS=(Occupational Exposure* OR Occupational Accident* OR Occupational Health OR Occupations) AND TS=(urine OR biological monitoring OR biomonitoring) ; n = 163 résultats.

Les articles intégrés dans cette revue de la littérature devaient être disponibles en texte intégral en anglais, français, allemand ou espagnol, être uniques, présenter des dosages biologiques (urinaire) de MAC chez des professionnels de santé. Les articles exclus étaient les revues de la littérature, ceux ne traitant pas des professionnels de santé et ceux utilisant des biomarqueurs d'effets au lieu des biomarqueurs d'exposition.

Soixante trois études ont été recensées entre 1984 et 2019, dont 61,9% (39/63) en Europe (14,3% (9/63) en France), 23,8% (15/63) en Asie et 14,3% (9/63) en Amérique. Ces études sont pour un certain nombre d'entre elles anciennes, 52,4% (33/63) ont été publiées depuis 2010.
La contamination interne des professionnels a été très étudiée en établissements de soins en particulier pour le personnel des services de soins (n=27), pour celui des unités de reconstitution des chimiothérapies (n=21) et dans une moindre mesure pour celui des blocs opératoires dans le cadre des CHIP et des PIPAC (n=5). Cependant, celle des professionnels exposés aux MAC en dehors des établissements de soin a été très peu été étudiée.
En ce qui concerne les catégories de personnels étudiés ayant bénéficiés d'une biométrologie, de nombreuses publications concernent le personnel infirmier (n=25), les préparateurs en pharmacie (n=15) et les pharmaciens (n=16). En revanche, les autres catégories de personnels sont peu ou pas étudiées. Il s'agit notamment des métiers d'aide-soignant (n=3) [81,223,224], d'agents de service hospitalier (ASH) (n=1) [81], des médecins (n=3) [225–227] et du personnel administratif (n=2) [112,228]. Les publications concernant le personnel de l'industrie de fabrication des MAC sont peu nombreuses et anciennes (n=6) [94–97,108,109]. La contamination interne par des MAC n'a fait l'objet d'aucune publication à ce jour pour les catégories de personnels suivantes : le personnel des EHPAD, les infirmières en HAD, les agents d'entretien, les sages-femmes, le personnel des blanchisseries, ainsi que toutes les catégories de travailleurs exposés aux MAC citées dans l'enquête SUMER [13]. De même pour les vétérinaires manipulant des MAC, ils n'ont fait l'objet d'aucun travail utilisant la biométrologie pour évaluer leurs expositions, malgré la détection de MAC dans l'environnement de travail, contaminé notamment par les excréta des animaux traités [99,100,104].

La fréquence de contamination interne des professionnels, rapportée dans la littérature, est très variable de nos jours encore. En effet, une revue de la littérature récente de 2010 à 2015 rapporte

un taux de contamination interne des professionnels exposés variable selon les études, de 0% à 100% [15].

En ne retenant que les études de cette revue dont une contamination interne du personnel a été rapportée (n=23/24), la proportion totale de professionnels (tous métiers confondus) comportant au moins un prélèvement urinaire positif à un MAC (toutes molécules confondues) était de 21% (n=173/809) [15].
Depuis les années 1980, de nombreuses études ont mis en évidence la contamination interne des infirmiers et d'autres personnels par les MAC dans le cadre de leur activité professionnelle [117,229]. Les études rapportant une contamination interne des infirmières, avec des données chiffrées disponibles et spécifiques du personnel infirmier, sont au nombre de 23. Dans ces études, les molécules étudiées étaient majoritairement le cyclophosphamide (n=17) puis l'ifosfamide (n=7), le FBAL (n=2), la doxorubicine (n=2), l'épirubicine (n=2), le méthotrexate (n=1), la daunorubicine (n=1), la gemcitabine (n=1), l'étoposide (n=1), le docetaxel (n=1), le pémétrexed (n=1), la mitomycine C (n=1). Dans une même étude plusieurs MAC pouvaient être dosés. Sur ces 23 études, 82,6% des études (n=19/23) rapportaient une contamination interne du personnel infirmier aux 5 MAC étudiés dans ce travail de thèse.

En ne retenant que ces 19 études la proportion totale de ce personnel contaminé était de 25,6% (133/519). Ce pourcentage de contamination variait selon l'IBE recherché (Tableau 6).

Tableau 6 : Nombre et pourcentages de personnel infirmier contaminé par un des 5 MAC (CP, IF, 5-FU, MTX, Doxo) au regard des données de la littérature

	CP	**IF**	**FBAL**	**MTX**	**Doxo**
Etudes (n)*	17	7	2	1	2
IDE participantes (n)	282	68	30	5	62
IDE ayant un prélèvement positif à un des 5 IBE (n)	117	6	5	3	2
Pourcentage d'IDE contaminées (%)	41,5	8,8	16,7	60,0	3,2

CP : cyclophosphamide, IF : ifosfamide, FBAL : métabolite du 5-FU, MTX : méthotrexate, Doxo : doxorubicine, IDE : personnel infirmier.
*Plusieurs MAC pouvaient être étudiés dans une même étude.

En France, les données disponibles sur la surveillance biologique des expositions professionnelles aux MAC en France sont peu nombreuses (n=7) (tableau 6). Quatre publications [224,230–232] présentent des données de validation de méthodes analytiques

couplée à une application en routine en santé au travail dont une dans le cadre de ce travail de thèse [233]. Deux autres études ont été réalisées dans le contexte spécifique de la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (HIPEC) [149,234]. Ces 2 études françaises ont évalué notamment la contamination interne par des sels de platine des infirmières de bloc opératoire, aucune d'entre elles n'était contaminée [149,234]. Une 7ème étude, publiée en français n'est pas disponible à l'international [187]. Elle a été réalisée par l'Institut National de Recherche et de Sécurité, entre 2008 et 2012, auprès de 12 établissements de santé, et a montré que plus de 55 % (n=57/104) du personnel infirmier exposé étaient contaminés par au moins un des 4 MAC recherchés dans cette étude [187].

Tableau 7 : évaluation de la contamination interne du personnel infirmier dans des établissements de soins français

Etudes Françaises (n= 7)	**Contamination interne**	**IBE**	**Années de l'étude**
Ndaw *et al*. 2010 [224]	40 % (n=2/5)	α-fluoro-β-alanine (métabolite du 5-fluorouracile)	2008 - 2010
Ndaw *et al*. 2018 [187]	55 % (n=57/104)	Cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate,	2008 - 2012
Konate *et al*.*2013 [149]	0 %	Platine	2013
Villa *et al*.*2015 [234]	0 %	Platine	2015
Canal Raffin *et al*. 2016 [231]	18,2 % (n=8/44)	Cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate, α-fluoro-β-alanine (métabolite du 5-fluorouracile)	2011 - 2015
Dhersin *et al.* 2018 [230]	10,4 % (n=5/48)	α-fluoro-β-alanine (métabolite du 5-fluorouracile)	2015 - 2017
Villa *et al.* 2020 [232]	3,4 % (n= 1/29)	Doxorubicine, épirubicine, daunorubicine	2015 - 2017

*étude évaluant l'exposition du personnel infirmier dans le cadre de chimiothérapies hyperthermiques intrapéritonéales

Les déterminants la contamination interne des professionnels exposés aux MAC et notamment ceux pour le personnel infirmier ont été peu étudiés. Hon et *al.* [223] ont identifié deux de ces déterminants : il s'agit de la manipulation directe des MAC par les professionnels et de l'absence de formation sur la manipulation sécurisée des MAC. Ce deuxième déterminant a été confirmé par deux autres études qui ont mis en évidence une nette diminution du pourcentage de professionnels contaminés et des concentrations urinaires en MAC au fil des années après la mise en place de recommandations [235,236].

1.4.3 Gestion du risque lié aux MAC

A ce jour, en France, la problématique du risque chimique liée aux MAC est bien souvent encore méconnue en particulier dans les services de soins, en raison de l'absence d'étiquetage des MAC comme "produit dangereux" sur leur emballage ou sur les poches de chimiothérapie, de l'absence de fiche de données de sécurité et de leur non classification par le règlement CLP en tant que "substances cancérogènes et ou toxique pour la reproduction" [17]. Ainsi, ce contexte explique que la gestion de ce risque, effectuée par les services manipulant des MAC, est souvent perfectible au regard du code du travail (article R4412-60 du code du travail).

En théorie, la gestion de ce risque chimique devrait être conduite suite à l'identification des nuisances et des dangers et après la mise en évidence d'une contamination interne du personnel par des MAC. Comme il n'est pas possible de supprimer le danger, *i.e* de supprimer ou de substituer les MAC, ces derniers étant indispensables dans le traitement des cancers, il faut agir sur les niveaux d'exposition. Ainsi, celles-ci devraient être réduites à un niveau aussi bas que possible (Principe ALARA (As Low As Reasonably Achievable [237]) en mettant en place des mesures de prévention. Ces mesures de prévention devraient permettre de réduire la contamination interne des professionnels exposés et comprennent (1) des recommandations de bonnes pratiques sur la manipulation sécurisée des MAC, (2) la mise à disposition d'équipements de protection collective et individuelle adaptés à ce risque, (3) des formations et/ou information pour sensibiliser le personnel à ce risque, (4) une vérification de l'efficacité des mesures de prévention mises en place à l'aide de la biométrologie.
Ces différentes mesures de prévention dont celles déployées notamment au plan national sont abordées dans les paragraphes ci-dessous.

1.4.3.1 Recommandations

Il existe à travers le monde de nombreuses recommandations de bonnes pratiques sur la manipulation sécurisée des MAC. Celles-ci ont été recensées dans une revue de la littérature de Mathias *et al.* en 2017 [238]. Les recommandations les plus complètent, à ce jour, sont celles émises au Canada [134].

Des recommandations de bonnes pratiques sur la manipulation sécurisée des MAC permettent de réduire la fréquence et le niveau de contamination des personnels exposés. En effet, deux études rapportent que le déploiement de recommandations nationales couplées à des changements de pratiques institutionnelles (exemple : la mise en place de connexions sécurisées de type « LuerLock » pour le branchement des poches de chimiothérapie injectables ; des modifications dans le circuit du médicament ; la mise en place d'un référentiel commun des situations d'exposition) ont permis d'abaisser le pourcentage et les niveaux de contamination interne du personnel exposé ainsi que l'environnement du travail [235,236]. Cependant, les auteurs ne précisent ni le contenu, ni les modalités d'implémentation de ces recommandations, ni les changements de pratique réellement opérés sur le terrain.

En France, il n'existe pas à ce jour de guide national officiel de bonnes pratiques excepté pour le personnel exposé dans les unités de reconstitutions centralisées des chimiothérapies en pharmacie hospitalière [239]. Quelques recommandations succinctes rédigées par le Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM) sont disponibles dans un ouvrage payant sur l'évaluation thérapeutique des médicaments utilisés en cancérologie [240]. Seul l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) a édité des plaquettes d'information à destination des personnels des services de soins pour les guider dans le choix du port des équipements de protection au regard des tâches exposantes [241–243]. Ces plaquettes, publiées en 2018, portaient sur les précautions à prendre lors de l'administration des MAC [241], lors des soins aux patients et l'entretien des chambres [242] et lors de la décontamination en cas de déversement accidentel [243]. Ni l'étendue de la diffusion de ces plaquettes aux professionnels exposés, ni leur adhésion, ni leur acceptabilité, ni leur mise en pratique en situation réelle de travail n'ont été évaluées à ce jour.

1.4.3.2 Equipements de protection

Equipements de protection collective

En France, depuis de nombreuses années le personnel infirmier n'est plus en charge de la reconstitution des chimiothérapies dans les services de soins. Des unités de reconstitution centralisées des chimiothérapies ont ainsi été créées au sein des pharmacies hospitalières et cette activité est désormais dévolue aux préparateurs en pharmacie sous la responsabilité du pharmacien. Dans ces unités, une protection collective avec des hottes à flux laminaire ou bien des isolateurs a été mise en place dans des zones dédiées à la reconstitution, zone à atmosphère contrôlée. Par ailleurs, la mise en place d'un suremballage des poches de MAC, au sein des URCC permet de limiter l'exposition du personnel de soin (Cf paragraphe 1.4.2.3) mais les niveaux d'exposition restent variables selon les conditions dans lesquelles ce suremballage est effectué [203].

Au cours de ses pratiques professionnelles, comme vu au paragraphe 1.4.2.3, différentes tâches peuvent être exposantes pour le personnel infirmier notamment lors de l'administration par voie IV d'une poche de chimiothérapie. Une délivrance en système clos, a montré une réduction de la contamination environnementale dans plusieurs études [168,244,245]. Cependant, d'après une revue Cochrane récente, il n'y a actuellement aucune preuve que l'utilisation systématique

de ces systèmes clos de transfert réduise la contamination surfacique de l'environnement de travail et la contamination interne des travailleurs exposés [246].
Lors du branchement des poches de chimiothérapie, une étude Française prospective multicentrique (n=8) a montré que la pose d'une poche équipée d'une tubulure purgée avec un diluant au moment de la préparation permettait de limiter l'exposition du personnel infirmier [247]. En effet, le taux de contamination externe des gants en 5-FU et la quantité moyenne de 5-FU mesurée sur ces gants étaient moins élevés dans le groupe utilisant des poches montées avec une tubulure purgée que dans le groupe n'utilisant pas ce montage (34,9 % vs 65,6 % et 1 350 ng vs 10 800 ng, différences statistiquement significatives).

Equipements de protection individuelle

Lors des tâches exposantes aux MAC, la principale voie d'exposition est la voie cutanée. Les zones préférentielles identifiées de contamination externe cutanée sont les mains et, dans une moindre mesure, les avant-bras et le visage [113,114].
Les gants sont indispensables à la prévention de cette contamination cutanée. Ils sont largement prescrits par les différentes recommandations pour la plupart des situations à risque d'exposition. Les gants en nitrile du fait de leur faible porosité aux molécules de chimiothérapie [248,249] sont ceux qui sont principalement recommandés et dans une moindre mesure les gants en latex qui sont imperméables ou partiellement imperméables à certains MAC notamment [250–252].
Il est préconisé de ne pas porter des gants en nitrile ou en latex plus de 30 minutes, du fait notamment de l'augmentation de leur porosité en présence de solution alcoolique [253]. Une double paire de gants est préconisée en cas de contact prolongé, ou de contact avec de fortes concentrations de MAC [6,249,254]. Les gants peuvent être indifféremment stériles ou non stériles mais doivent être préférentiellement non poudrés [255].
Une sur-blouse est également recommandée. Elle devrait idéalement être peu perméable et être constituée en polypropylène avec un revêtement en polyéthylène ou en vinyle. Elle devrait avoir des manches longues et serrées aux poignets [12,134]. En effet, le personnel infirmier est souvent équipé d'une blouse à manche courte dans le cadre de son travail et des études montrent qu'une contamination des avant-bras est possible [113,114]. Si la sur-blouse n'est pas portée lors de tâches exposantes telle que l'administration, alors le port de gants à manchettes longues est à privilégier afin de couvrir les avant-bras.

L'INRS dans ses plaquettes, recommande le port de masque chirurgical. Celui-ci devrait permettre de limiter l'activité main-bouche et de protéger une partie du visage lors de projection.
Pour les tâches pour lesquelles il existe un risque de projection notamment au niveau du visage, le NIOSH préconise, plutôt que des lunettes de protection, un écran complet.

1.4.3.3 Information et formation

Dans le cadre de la gestion du risque chimique aux MAC, dans les établissements de santé, une intervention en prévention primaire devrait être menée auprès des professionnels exposés afin de les sensibiliser et de les informer sur le danger des MAC, sur les tâches exposantes, les voies d'exposition et sur les moyens de s'en protéger. Cette information pourrait se faire, également au quotidien, notamment, par l'intermédiaire d'un étiquetage spécifique aux produits de chimiothérapie comme le font déjà plusieurs pays (cf paragraphe 1.4.1) [134,255,256].

Dans la littérature internationale, des articles rapportent la nécessité de mettre en place des formations pour favoriser la prise de conscience du danger par le personnel exposé [257,258], une meilleure connaissance des voies d'exposition et des tâches exposantes et une meilleure adhésion aux recommandations dont celles concernant le port des équipements de protection individuelle [259,260]. Une formation spécifique des personnels impliqués dans le circuit du médicament avec une réévaluation régulière de leurs connaissances [6,12,93,134,255] est également proposée par la plupart des recommandations de bonnes pratiques. Ces formations sont indispensables, car une grande partie des personnels exposés méconnaît le risque lié aux MAC et le minimise, notamment pour ce qui est de la pénétration par voie cutanée, qui est peu perçue comme une voie de contamination potentielle [114,261]. Par ailleurs, ces formations permettent de sensibiliser le personnel sur la contamination des surfaces de travail et d'obtenir une diminution significative de la contamination de ces surfaces [262]. Ces formations permettent également de sensibiliser le personnel sur le caractère contaminant des excrétas du patient traité jusqu'à plusieurs jours après une cure de chimiothérapie et, dans ce contexte, une éducation du patient pourrait être envisagée pour réduire notamment la contamination de son environnement [101].

En France, le manque de connaissances sur les dangers des MAC et sur les sources et voies d'exposition a directement été exprimé par les professionnels de terrain des services de soins

dans 2 études récentes [263,264]. Pour l'une d'elles, plus de 74% du personnel, 80%, des aides-soignants et 100% des agents de services hospitaliers estimaient ne pas avoir suffisamment de connaissances sur les dangers, les sources d'exposition et les précautions à prendre vis à vis du risque chimique aux MAC [263]. Pour l'autre, plus de 43% du personnel infirmier (n=55) de services d'oncologie estimaient "insuffisantes" les formations et informations reçues concernant la manipulation sécurisée des MAC et, plus de 50% d'entre eux les avaient reçues uniquement par le biais d'un collègue [264].

Certains pays ont déjà développé et appliqué des formations sur ce risque chimique [134]. Cependant, en France, il n'existe pas de formation reconnue, ni en formation initiale ni en formation continue portant sur les dangers liés aux MAC, les voies d'exposition et les tâches exposantes et les équipements de protection [265]. D'ailleurs, dans son rapport publié fin 2020 [17], l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES) recommande notamment de mettre en place un module de formations lors de la formation initiale des professionnels dont le personnel infirmier.

1.4.3.4 Vérification de l'efficacité des mesures de prévention mises en place

L'évaluation de l'efficacité des mesures de prévention déployées devrait être réalisée à l'aide de la biométrologie et de la métrologie de surface. La biométrologie permet notamment de vérifier l'efficacité du port des équipements de protection individuelle, l'adhésion aux recommandations et l'efficacité des programmes de formation. La métrologie de surface permet notamment de vérifier l'efficacité des procédures de décontamination des surfaces et si elles sont bien comprises [266]. En France, pour réaliser ces analyses, plusieurs laboratoires sont disponibles et ont été recensés dans la cadre la publication n°1 [88], il s'agit de 9 laboratoires Français et deux Belges. Onze IBE spécifiques de l'exposition aux MAC sont disponibles pour la biométrologie et 22 MAC disponibles pour la métrologie de surface [267]

1.5 **Objectifs**

Au début de ce travail de thèse, les données de contamination interne des professionnels exposés aux MAC étaient rares en France. A cette même période, des méthodes de dosages urinaires d'IBE spécifiques de l'exposition professionnelle aux MAC étaient disponibles en France [88] et trois d'entre elles ont été publiées [210,224]. Cependant, pour répondre au principe ALARA, la sensibilité de certaines d'entre elles était perfectible. Concernant les déterminants de la contamination interne des professionnels exposés aux MAC, ceux-ci ont très peu été étudiés dans la littérature.

Dans ce contexte, l'objectif principal de ce travail de thèse a été de conduire une étude visant à rapporter des données récentes françaises de la contamination interne en termes de prévalence de contamination interne et de niveau de concentration urinaire, lors d'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux. La population ciblée dans cette étude a été le personnel infirmier qui est la catégorie professionnelle ayant le plus grand nombre de professionnels exposés. L'étude possède l'acronyme CACIES (**C**ontamination interne aux médicaments **A**nti**C**ancéreux du personnel **I**nfirmier dans des **E**tablissements de **S**oins) et a été réalisée dans deux établissements de soins de l'inter-région Sud-Ouest, en France. L'exposition professionnelle a été particulièrement étudiée pour cinq médicaments anticancéreux largement prescrits que sont le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le méthotrexate, la doxorubicine et le 5-Fluorouracile.

Les objectifs secondaires étaient (1) de développer des méthodes de dosages de MAC sensibles et spécifiques permettant la réalisation de cette étude et leur utilisation en routine pour la surveillance biologique des expositions professionnelles et (2) d'étudier les déterminants de la contamination interne.

2 MATERIEL ET METHODE

Ce chapitre est composé de quatre parties. Une première partie est consacrée à l'élaboration du protocole de l'étude CACIES, présenté sous la forme d'un article scientifique qui a fait l'objet d'une publication dans le *British Medical Journal Open (BMJOpen)*. A la suite de cet article, des données complémentaires sont exposées telles que le circuit des données, la justification des choix méthodologiques (molécules étudiées, services étudiés, moment des prélèvements urinaires, dosages couplés au dosage de la créatinine urinaire). La seconde partie de ce chapitre abordera les quatre méthodes analytiques développées pour la réalisation des dosages urinaires des biomarqueurs spécifiques de l'exposition aux 5 MAC étudiés. La troisième partie abordera les aspects éthiques de l'étude et la quatrième partie la méthodologie statistique.

2.1 Protocole de l'étude CACIES

2.1.1 Présentation du protocole (Article n°2)

L'étude CACIES est une étude transversale, descriptive, observationnelle, prospective et multicentrique menée dans deux établissements de soins français.
Deux centres dont l'activité en Oncologie est importante dans l'inter-région Sud-Ouest ont été choisi pour participer à l'étude : le CHU de Bordeaux qui comprend trois sites (l'Hôpital Haut-Lévêque, l'Hôpital St André, l'Hôpital Pellegrin) et l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (IUCT-Oncopôle) qui regroupe l'Institut Claudius Régaud (Centre de Lutte Contre le Cancer) et des services d'Oncologie du CHU de Toulouse.

La population cible est constituée du personnel infirmier exposé professionnellement à au moins un des 5 médicaments anticancéreux étudiés que sont le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le méthotrexate, le 5-fluorouracile et la doxorubicine.
Chaque participant a été inclus sur une durée de 24 heures pendant laquelle trois prélèvements urinaires ont été recueillis selon un protocole bien précis (cf paragraphe 2.1.2.4) et un auto-questionnaire a été rempli.

Les critères d'inclusion pour les participants à l'étude étaient les suivants :

- être titulaire du Diplôme d'Etat Infirmier,

- exercer dans l'un des services de soins sélectionnés où au moins un des cinq MAC étudiés est manipulé,
- manipuler au moins un des cinq MAC étudiés et/ou prendre en charge un patient traité avec un des cinq MAC étudiés le jour de la participation à l'étude,
- accepter de participer à l'étude et signer le formulaire d'accord de participation.

Chaque personnel infirmier des services de soins sélectionnés a reçu une note d'information préalable à l'inclusion et a été invité à participer à une réunion d'information sur cette étude. A l'issu de cette réunion, un kit anonymisé contenant trois pots en polypropylène pour recueillir les échantillons d'urine, l'auto-questionnaire et le formulaire d'accord de participation a été remis à chaque volontaire.

Les données recueillies à l'aide de l'auto-questionnaire concernent :

- *des données démographiques* (âge, sexe) et sur l'activité main-bouche (onychophagie, tabac),
- *des données professionnelles* :
  - type de diplôme, année d'obtention du diplôme, statut professionnel, type de service, ancienneté dans le service actuel, nombre d'années de manipulation des MAC, le nombre d'accident exposant aux MAC depuis le début de leur carrière, hygiène hospitalière (modalité de lavage des mains après retrait des gants),
  - information et/ou formation reçue sur les risques liés à la manipulation des MAC, sur les recommendations (port des équipements de protection individuelle), sur les mesures à prendre en cas d'accidents d'exposition aux MAC,
  - perception des risques potentiels liés à la manipulation des MAC, perceptions sur les tâches exposantes aux MAC,
- *des données relatives sur l'historique de travail des 7 jours précédents la participation à l'étude* (nombre de jours travaillés, MAC manipulés, accidents d'exposition),
- *des données relatives à l'activité le jour de participation à l'étude :*
  - horaire de travail (début et fin de poste), le ressenti sur le niveau d'activité au sein du service,
  - MAC manipulés,
  - type et nombre de tâches effectuées au contact des MAC (de la réception des poches de MAC, à l'administration, purge, débranchement),

- type et nombre de tâches effectuées au contact avec des patients traités par MAC (soins effectués, contact avec des excrêtats de patients, évacuation des poubelles, aide au transport),
- type et nombre de tâches effectuées en lien avec le nettoyage de la salle de soin, de la chambre et sanitaire de patients, des plateaux, chariots de soins, changement de draps,
- type et nombre d'accidents d'exposition

b) *des données de protection individuelle portée le jour de participation à l'étude* au regard de chaque tâche effectuée (gants, masque, surblouse, charlotte, tablier plastifié, lunette)

Pour chaque tâche, la liste des EPI était exhaustive afin de ne pas influencer le personnel infirmier participant dans le choix des EPI en fonction de la tâche.

L'étude s'est déroulée selon les 6 étapes suivantes :

- Etape n°1 : Développement de 4 méthodes d'analyse pour le dosage urinaire des biomarqueurs spécifiques de l'exposition professionnelle aux 5 MAC,
- Etape n°2 : Etude du circuit des MAC au sein des services de soins sélectionnés pour l'étude,
- Etape n°3 : Elaboration de l'auto-questionnaire,
- Etape n°4 : Inclusion du personnel infirmier,
- Etape n°5 : Dosages urinaires, données de contamination interne,
- Etape n°6 : Analyse descriptive des données issues de l'auto-questionnaire et couplage aux données de contamination interne

Le protocole complet de l'étude CACIES est présenté dans **l'article n°2.**

BMJ Open

Study protocol for the assessment of nurses internal contamination by antineoplastic drugs in hospital centres: a cross-sectional multicentre descriptive study

Antoine Villa,[1,2,3] Mathieu Molimard,[1,3,4] Emmanuelle Bignon,[5] Béatrice Martinez,[1,3] Magali Rouyer,[5] Simone Mathoulin-Pelissier,[1,3] Isabelle Baldi,[1,3,6] Catherine Verdun-Esquer,[6] Mireille Canal-Raffin [1,3,4]

To cite: Villa A, Molimard M, Bignon E, *et al*. Study protocol for the assessment of nurses internal contamination by antineoplastic drugs in hospital centres: a cross-sectional multicentre descriptive study. *BMJ Open* 2019;**9**:e033040. doi:10.1136/bmjopen-2019-033040

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files, please visit the journal online (http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033040).

Received 17 July 2019
Revised 18 September 2019
Accepted 07 October 2019

Check for updates

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr Mireille Canal-Raffin; mireille.canal-raffin@u-bordeaux.fr

ABSTRACT

Introduction Antineoplastic drugs (AD) are potentially carcinogenic and/or reprotoxic molecules. Healthcare professionals are increasingly exposed to these drugs and can be potentially contaminated by them. Internal contamination of professionals is a key concern for occupational physicians in the assessment and management of occupational risks in healthcare settings. Objectives of this study are to report AD internal contamination rate in nursing staff and to identify factors associated with internal contamination.

Methods and analysis This trial will be conducted in two French hospital centres: University Hospital of Bordeaux and IUCT-Oncopole of Toulouse. The target population is nurses practicing in one of the fifteen selected care departments where at least one of the five studied AD is handled (5-fluorouracil, cyclophosphamide, doxorubicin, ifosfamide, methotrexate). The trial will be conducted with the following steps: (1) development of analytical methods to quantify AD urine biomarkers, (2) study of the workplace and organization around AD in each care department (transport and handling, professional practices, personal and collective protection equipments available) (3) development of a self-questionnaire detailing professional activities during the day of inclusion, (4) nurses inclusion (urine samples and self-questionnaire collection), (5) urine assays, (6) data analysis.

Ethics and dissemination The study protocol has been approved by the French Advisory Committee on the Treatment of Information in Health Research (CCTIRS) and by the French Data Protection Authority (CNIL). Following the opinion of the Regional Committee for the Protection of Persons, this study is outside the scope of the provisions governing biomedical research and routine care (n°2014/87). The results will be submitted to peer-reviewed journals and reported at suitable national and international meetings.

Trial registration number NCT03137641.

Strengths and limitations of this study

- ► For reliable detection and to reduce the number of misclassifications as uncontaminated, the analytical methods used will to be specific, highly sensitive, will use isotopic internal standard to normalise urine matrix effect and the antineoplastic drugs (AD) urine stability during storage will be studied.
- ► Exposure biomarkers of five ADs will be analysed in each urine sample and AD concentration will be expressed in ng/L and in ng/g of urinary creatinine to account for urine dilution.
- ► The care departments of the study are selected among different medical specialties.
- ► The data from the self-questionnaires coupled with the results of the urine assays will serve to identify factors associated with internal contamination.
- ► This study will only assess the internal contamination of nurses and the environmental contamination of working surface will be performed separately in an other study.

INTRODUCTION

The number of cancer cases is constantly increasing worldwide and consequently, the administration of antineoplastic drugs (ADs) is more and more widespread. In France, more than 320 000 people were treated with AD in 2015.[1] This leads to an increase in the use of these products by health professionals in terms of frequency and quantities handled and therefore to an increase in occupational exposure to these substances. According to the Sumer survey conducted with occupational physicians in 2010, more than 49 400 employees were potentially exposed to these drugs in France[2] and more than 5.5 million employees in the USA in 2003.[3] Several professions are concerned by this exposure, including pharmacist technicians, pharmacists, couriers, nurses, assistant nurses, hospital agents and doctors.

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2019-033040 on 10 November 2019. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on November 11, 2019 at Université de Bordeaux. Protected by copyright.

More than 100 ADs are currently marketed.[4] Most are on the list of 'dangerous to handle' medicines issued by the US National Institute for Occupational Research and Safety in 2004[3] because of their carcinogenic, mutagenic and/or reprotoxic effects (CMR). Thirty-eight ADs have been evaluated by IARC: 13 are classified as a human carcinogens (group 1), 11 as probably carcinogen (group 2A), 7 may be carcinogenic (group 2B) and 7 are not classifiable for human carcinogenicity (group 3).

Since the 1970s, epidemiological studies conducted with nurses handling AD have shown an increase in risk of cancers[5 6] such as leukemias[5] and/or reprotoxic effects. The reported reprotoxic effects are: spontaneous abortions,[7–13] fetal malformations,[6 14–17] decreased fertility,[13 18 19] risk of uterine growth retardation and prematurity.[19]

Several international studies conducted between the 1980s and 2003 report that pharmacist assistants and nurses handling these drugs were contaminated, with rates exceeding 75% or even 90% of staff in some studies.[20–22] Moreover, numerous studies show surface contamination of workplace.[23]

Surface sampling is a useful tool in order to identify sources of environmental contamination, to help in the implementation of corrective measures, to verify the effectiveness of the surface decontamination process and to insure a monitoring of these surfaces. Surface sampling is complementary to biomonitoring, which is the best approach to measure internal contamination, that is, AD detection in urines of exposed healthcare professionals. Indeed, unlike metrology of surface contamination, biomonitoring allows to take into account at the level of each individual, all exposure pathways (respiratory, dermal and oral), the wearing or not of the protective equipment, the effectiveness of the type of protective equipment, gestures and professional practices, personal hygiene and quantities handled. Several analytical methods have been published for surface metrology of AD[24–28] and for AD urine biomonitoring.[29–32] More than 17 ADs or their urine metabolites can be detected with these methods. The limit of detection (LOD) value in urine, for six of them, is from 0.01[32–34] to 0.02 ng/L.[35] For the others, the LOD value in urine is from 0.05 to 1 ng/L.[36]

In the absence of reference biological value for occupational AD exposure, the long-term effects of occupational low-intensity exposure to these CMR products should lead to a reduction in exposures to the lowest possible level.

During occupational exposure, the contamination can take place by the respiratory and/or cutaneous and/or oral route.[23] It can occur directly during the reception, preparation, transport, injection of the drug and the handling of waste or indirectly through the patients and their excreta (vomit, urine, stool, sweat), sheets and soiled linen.[23 37] In order to limit these exposures and to guarantee the safety of employees, centralised reconstitution units for chemotherapies have been created in healthcare establishments and recommendations have been drawn up by government agencies and other occupational health organisations.[3 38] Despite the recommendations and the improvements made in terms of safety on the handling and transport of these drugs, several recent studies show that the problem of contamination is still relevant, both in the working environment[23 39–43] and for the professionals themselves.[33 35 39 44–51] Currently, scientific reviews report that there is no significant correlation between AD surface monitoring and AD urine monitoring.[40] In this context, there is no disadvantage in conducting both studies separately.

Above reported internal contamination, data show that preventive measures are not currently sufficiently controlled, confirmed by Graeve *et al*.[52] It is, thus, necessary to understand the determinants of exposure.

Very little current data are available on the internal contamination of French healthcare professionals exposed to AD. The protocol detailed in this paper, aims to collect data on AD internal contamination in nurses and understand factors associated with this contamination.

OBJECTIVES

The main objective of this protocol is to evaluate the rate of internal contamination by AD in nurses administering AD and/or taking care of patients treated with these molecules, in two French hospitals. This rate will be described globally and then stratified by care department.

The secondary objectives are: (1) to describe for each studied AD the rate of internal contamination among the nurses in the study, and the concentrations associated with this contamination; (2) to identify factors associated with internal contamination in this study (exposure characteristics and use of protective equipments by nurses).

METHODS AND ANALYSIS

This study is a cross-sectional, descriptive, prospective multicentre study conducted in two French hospitals (University Hospital of Bordeaux and University Cancer Institute of Toulouse (IUCT)-Oncopole).

Eleven hospitals care departments, having an activity in the management of patients with cancer treated with any of the following AD: cyclophosphamide, ifosfamide, methotrexate, 5-fluorouracil and/or doxorubicin, were chosen for this study.

The target population is nurses occupationally exposed to the studied AD.

ELIGIBILITY CRITERIA

The three following inclusion criteria are required: (1) be a nurse practising in one of the selected care departments where at least one of the five studied AD is handled; (2) handle at least one of the five studied AD and/or take care of a patient treated with one of the five studied AD on the day of study participation (ie, day of urine samples

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2019-033040 on 10 November 2019. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on November 11, 2019 at Universite de Bordeaux. Protected by copyright.

Table 1 Collected data from the self-questionnaire administered to nurses concerning AD handling the day of inclusion (the day of urine sample collection)

Day of AD handling Work schedule the previous 7 days	► Day of sample urine collection ► Work*/no work (detailed for each 7 days)
Work shift	► Hour of the beginning ► Hour of the end
Exposure/manipulation to any of the five AD*	Name of AD handling
Performed tasks (for each task the n° of task and AD nature are specified):	► AD infusion bags reception ► Opening of the package of AD infusion bags ► AD infusion ► Use of closed system transfer device ► Tubing purge ► Adjustment of the tubing flow ► Tubing disconnection ► Unscrewing needle ► Deposit of AD waste in bin ► Bin evacuation
Total handled amount (in mg)	Detailed data for each AD
Route of administration for each AD:	► IV ► IM ► Oral ► Dermal ► Intrathecal
Perception of each participant on the department activity	
Accidental exposure event*† (ex: needlestick, reversal or leakage of pockets…),	► Event nature and n° of events ► AD concerned by this event ► Associated clinical symptoms ► Declared event to occupational physician

*Data will also be collected for the 7 days prior to the day of study participation.
†Data will also be collected for all the career.
AD, antineoplastic drugs; IM, Intramuscular; IV, Intravenous.

collection) and (3) agree to participate in the study and sign the participation consent form.

Some work tasks (table 1) expose workers more than others (table 2) in term of level of AD concentration (AD preparation, patient's urine, washing water after the patient had been washed and cleaning water after a patient toilet had been cleaned, …).[37] However, the industrial sanitary rules (smoking, washing hands and onychophagia…) and the wearing of personal protective equipment (PPE) according to the tasks are not always respected. As a result, some less exposing tasks may cause higher workers contamination level than more exposing tasks. Indeed, Fransman *et al*,[37] highlight levels of external hand contamination higher for tasks such as washing treated patients, removing bed sheets and handling urine of treated patients compared with drug preparation and toilet cleaning tasks. Therefore, for the second inclusion criteria, all nurses will be included whatever the task done (AD handling and/or take care of AD-treated patient) during the day of the participation to the study participation.

Table 2 Collected data from the self-questionnaire administered to nurses concerning take care modalities of AD-treated patients the day of inclusion (the day of urine sample collection)

N° of treated patients who received an studied AD (n° and AD nature) that nurse has taking care the day of participation	► Patient treatment on the day of participation. ► Patient treatment within the 7 days before the day of participation.
Performed tasks:	► Direct contact with treated patients (help to wash, handling of treated patient) ► Handling of treated patient excreta (vomit, urine, faeces, expectoration, soiled sheets) ► Participation in cleaning chemotherapy treatment room ► Cleaning room of treated patient ► Cleaning sanitary facilities of treated patient ► Insertion or removal of an urinary catheter ► Change of drape or bed repair of a treated patient ► Deposit of treated patient excreta in bin ► Bin evacuation.

AD, antineoplastic drugs.

The exclusion criteria are: (1) be a student nurse; (2) be treated with one of the five studied AD or have been treated with any in the year prior to the day of study participation and (3) have at home a person treated with one of the five studied AD, in the month before the day of study participation.

STUDY DESIGN

The study will be conducted in six steps.

Step 1: development of analytical methods for quantification of AD urine biomarkers

Analytical methods will be developed in the Pharmacology and Toxicology Laboratory of the Bordeaux University Hospital in accordance to the European Medecines Agency (EMEA) guideline.[53] These methods use an ultra-high-performance liquid chromatography

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2019-033040 on 10 November 2019. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on November 11, 2019 at Universite de Bordeaux. Protected by copyright.

system coupled with tandem mass spectrometry characterised by high sensitivity and high specificity (5500 QTrap, Sciex). AD urine biomarkers will be the AD themselves with the exception of 5-fluorouracil, which is not detectable in urine. For this molecule, its urinary metabolite, alfa-fluoro-beta-alanine (FBAL), will be assayed to assess internal contamination. Two methods have been already validated[33] but the limit of quantification (LOQ) will be improved. Two other methods are developed for this study for the determination of 5-fluorouracil metabolite (FBAL)[35] and doxorubicin urine biomarkers. These methods will be robust and highly sensitive with LOQ adapted to this type of study, that is, very low LOQ values allowing detection of urine AD traces of the order of ng/L.

For each AD, isotopic internal standard is added in each urine sample to normalise urine matrix effect. Stability of each AD in urine sample is studied under different conditions of storage (+20°C for 24 hours with and without light, at +4°C for 72 hours, at −20°C for 1 month and 1 year, and after three freeze-thaw cycles in urine). A postpreparative stability was conducted by analysing extracted urine samples kept under auto-sampler conditions (+15°C) for 72 hours.

Step 2: study of the workplace and organisation around AD in each care department

A hygienist of the occupational medicine department will observe the activities around AD in each selected care department at the end of the urine sample and self-questionnaire collection. Collective and individual protection equipment available in each department as well as the professional practices observed will be reported in this study of the workplace. A description of the complete organisation around AD and excreta of treated patients within each care department will also be carried out: AD reception in the department, administration to patients, disposal of waste. All these observations will be collected and reported in a standardised way for each care department.

Step 3: development of a self-questionnaire

A self-questionnaire is built, in the light of literature data, concerning work tasks potentially exposing, risk perception.[49 50 54–58] In addition, we conducted a pilot study in a healthcare unit that enabled us to carry out a study of the complete organisation around AD and excreta of treated patients and to collect tasks performed, type and wearing of PPE. During this pilot study, a draft version was pretested on a small group of nurses. When it was necessary, questions were changed according to the feedback of the nurses. A final version was elaborated and will be used in this study.

The aim of this self-questionnaire is to collect several data: sociodemographic and occupational data (table 3), data concerning AD handling on the day of inclusion (table 1), data concerning take care modalities of AD-treated patient (table 2) and PPE worn the day of inclusion (table 4).

Table 3 General collected data from the self-questionnaire administered to nurses

Sociodemographic data	► Sex ► Month and year of birth ► Pregnancy ► Smoking ► Onychophagia
Occupational data	► Diplomas and specialisations: type and years of obtaining ► Seniority at the workplace: n° of years ► N° of years of AD handling and/or taking care patient treating by AD ► Current status ► Care department ► Establishment ► Received information on the risks related to AD and years of the information ► Received awareness on the risks related to AD handling and years of the awareness ► Level perception on AD exposing tasks, AD handling risks, the individual protective equipments, the action to be taken in AD accidental exposure cases ► Data on AD accidental exposures during their career.

AD, antineoplastic drugs.

For each task listed in tables 1 and 2, the influence of the questionnaire on the nurse practices on the day of participation and for the future is asked. For each task listed in tables 1 and 2, PPEs (table 4) that the nurse wears the day of inclusion are asked. For each task the PPE list is exhaustive so as not to influence the nurse in the choice of PPE according to the task.

Step 4: nurses inclusion

Each nurse from the selected healthcare departments will receive a briefing note prior to inclusion and will be invited to participate in an information meeting about this study. At the end of the meeting, a kit containing the polypropylene pots to collect urine samples, the self-questionnaire and the participation consent form will be given to each volunteer. During the meeting, the nurse will be asked to collect their urine samples after several days of work. Therefore, the self-questionnaire plans to collect data on work history the previous 7 days before urine samples collection (type of studied AD handling, accidental exposure event). For each nurse, the study participation lasts 24 hours.

Three urine samples will be collected at different times in less than 24 hours (figure 1): the first one within the 3 hours before the start of the work to document an

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2019-033040 on 10 November 2019. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on November 11, 2019 at Universite de Bordeaux. Protected by copyright.

Table 4 Collected data from the self-questionnaire administered in nurses concerning personal protective equipment* (PPE) wearing the day of inclusion†

Wearing and type of clothing	► Hat ► Plasticised apron ► Short sleeve gown ► Long sleeve gown
Wearing and type of mask	► Surgical mask ► FFP2 mask ► FFP3 mask
Wearing and type of eye protection	► Protective eyewear ► Visor
Wearing and type of gloves	► - Latex/vinyl/nitrile/ polyvinyl chloride ► Simple pair or double pairs of gloves ► Short or long sleeve
Performed procedure of hand washing after gloves removal (gloves used after AD handling)	► Nothing ► Hand sanitizer use ► Wash of hands with water only ► Wash of hands with water and soap

*PPE list proposed to each nurse for each performed task.
†For each item the use frequency is ask (never, sometimes, systematically).
‡
AD, antineoplastic drugs; FFP, Filtering Facepiece Particles.

internal contamination following exposure the previous days before the study; the second within 2 hours following the end of the work, to document an internal contamination following exposure during the first hours of the day working day; the third between 7 and 10 hours after the end of the work, to document an internal contamination following exposure at the end of the work. The time of the third sampling was chosen to take into account a delayed absorption by the cutaneous way as indicated by Hirst *et al.*[59]

A document gathering the date and times of urine samples will be attached to the samples. Urine samples will be sent to the pharmacology and toxicology laboratory of Bordeaux university hospital within 72 hours at +4°C. Then samples will be aliquoted and stored at −20°C until analysis. At the same time, nurses will complete a self-questionnaire concerning their professional activity throughout the AD handling day. The self-questionnaire is a paper document with a detachable flap. This part will be sent by mail (return postage paid envelopes) to the coordinating centre, which will monitor the completed data and the other part will be kept by the nurse. After urine sample reception by the laboratory, the latter will immediately informs the coordinating centre of this reception. The coordinating centre will contact the nurses within 7 days if the self-questionnaire has not been received yet, limiting possible loss of data. Moreover, in case of missing or discordant data, each subject will be contacted by a member of the coordinating centre to complete the self-questionnaire.

Step 5: urine assays

For each urine sample, four extraction methods followed by a validated analytical method will be performed. Moreover, urine creatinine will be analysed for each urine sample to account for dilution.[60 61] The result will be expressed according to the AD concentration level (ng/L and ng/g of urinary creatinine). Participant will be considered as contaminated when at least one of the five studied AD, is detected in at least one of the three collected urine samples.

Step 6: data analysis

Statistical analysis will be performed using SAS software (SAS Institute, V.9.3) by a statistician from the coordinating centre.

The rate of internal contamination will be calculated by reporting the number of contaminated subjects by at least one of the studied AD to the total number of subjects included and will be expressed as a percentage. This proportion will be estimated globally then detailed by molecule and department. The extent of the concentration levels achieved will also be described for each sampling time and each drug.

The statistical analysis will include a global descriptive analysis of collected data from the self-administered questionnaire. Then factors associated with internal contamination of nurses will be studied using a multivariate logistic regression model. An univariate analysis will be used to select the variables, which will be included into the multivariate model at the significance level of 25%. A step-by-step method

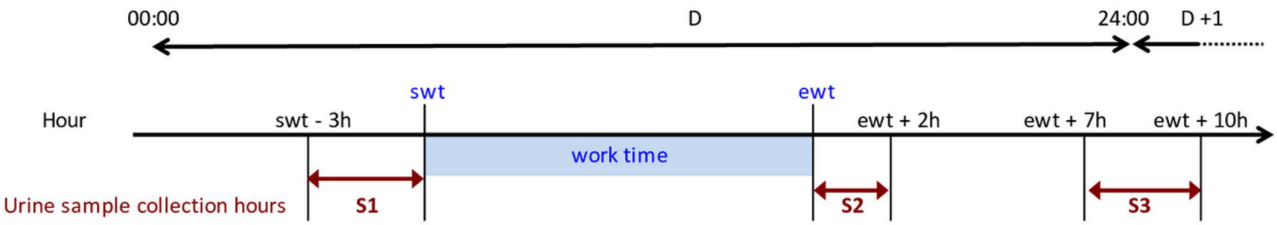

Figure 1 Urine samples collection time. D, day of participation of nurses in the study; swt, start work time; ewt, end work time; S1, urine sample collected within 3 hours before the start of the work; S2, urine sample collected within 2 hours following the end of the work; S3, urine sample collected between 7 and 10 hours following the end of the work.

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2019-033040 on 10 November 2019. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on November 11, 2019 at Université de Bordeaux. Protected by copyright.

will be used to select the significant variables at the 5% threshold in the final multivariate model. Interactions and confounders will be sought and tested throughout the modelling.

ENDPOINTS

The primary endpoint will be the absence or presence of internal AD contamination for each nurse. It will be determined in the light of AD urine assays results. A subject will be considered contaminated if at least one of the five AD is detected in at least one of the three urine samples.

Others endpoints will be studied:

- AD internal contamination stratified by drug and by sampling times (S1, S2 and S3).
- Descriptions of the studied population from the self-questionnaire data: (1) sociodemographic data; (2) occupational data; (3) AD handling data and (4) take care modalities of treated patients by studied AD. This description will be stratified by centre and by department (stratification conditioned by the number of participants).

Following these descriptions, the factors, described above, associated with internal contamination of nurses will be studied.

Calculation of the number of participants

The main objective is to estimate the rate of nurse internal AD contamination in two hospitals. Thus, no sample size calculation will be made for the main criterion since it will be estimated from the total eligible population. Given the total number of nurses working in the 11 selected care departments to participate in the study, 300 nurses are potentially eligible.

Since this protocol is not very constraining for participants, with only 1 day of inclusion and only three noninvasive urinary samples, we expect a participation rate around 75% for the nursing staff. With this participation rate, the number of recruited subjects expected for this study will be about 225 subjects.

Impact of the study

The impact of this study will be: (1) the assessment of the rate of nurses internal contamination in care departments, (2) awareness of nurses about their contamination, (3) implementation of corrective actions, (4) improvement of AD handling and transport safety, (5) improvement of nurse professional practices and particularly the use of protection equipment, (6) powerful (highly sensitive) analytical tools set up in the laboratory, adapted to the follow-up of professionals exposed to 'dangerous handling drugs' and available for occupational physicians.

Patient and public involvement

The research question and the protocol have been developed by a multidisciplinary team and an analysis of the workplace. As indicated in step 3 of the study protocol, a pilot study was previously conducted, in a healthcare unit of Bordeaux university hospital during which a draft version of a self-questionnaire was developed and pretested on a small group of nurses and modify according to their feedback.

Representative workers of hospital personnel, managers of the two hospitals, health managers will be informed of the study. Each nurse from the selected care departments will receive a briefing note prior to inclusion and will be invited to participate in an information meeting about this study.

Ethics and dissemination

Collected data will be subject to a computerised treatment in the Coordinating Centre of this study (Research Platform in Pharmacoepidemiology, BPE, CIC Bordeaux CIC1401) in compliance with law n° 78–17 (6 January 1978) relating to data processing, files and freedoms modified by the French law 2004–801 (6 August 2004). Collected data will be kept during 5 years.

The results from this study will be submitted to peer-reviewed journals and reported at suitable national and international conferences or workshops.

Author affiliations
[1]Inserm U1219, Bordeaux Population Health, Université de Bordeaux, Bordeaux, France
[2]Consultation de Pathologie Professionnelle et de l'environnement, CHU Timone, AP-HM, Marseille, France
[3]Univ. of Bordeaux, Bordeaux, France
[4]Laboratoire de Pharmacologie Clinique et Toxicologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
[5]Bordeaux PharmacoEpi (BPE, CIC 1401), Université de Bordeaux, Talence, France
[6]GH Pellegrin, Pôle de Santé Publique, Service de Médecine du Travail et Pathologies professionnelles, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

Contributors MCR and MM designed the initial study concept. CV-E, AV, IB, SM-P and BM contributed to the design of the study and development of the protocol. MCR, CV-E, EB, AV and MR participate to develop the self-questionnaire. AV and MCR wrote the manuscript with the contributions of others authors for each work packages. All authors have taken part in the academic discussions of the manuscript's content, and in revising the article. All authors read and approved the final manuscript. We apologized Pr Nicholas Moore for his proofreading.

Funding This work represents independent research. It is supported by a grant from the French Ministry of Health (grant reference number (PHRC-I n° 13-077)).

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Ethics approval The study protocol has been approved by the French Advisory Committee on the Treatment of Information in Health Research (CCTIRS) and by the French Data Protection Authority (CNIL).

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/.

ORCID iD
Mireille Canal-Raffin http://orcid.org/0000-0003-4140-1639

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2019-033040 on 10 November 2019. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on November 11, 2019 at Universite de Bordeaux. Protected by copyright.

REFERENCES

1 Anonymous. [Healthcare]: French National Cancer Institute, 2019. Available: http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins [Accessed 12 Jul 2019].
2 Amira S. [Occupational risks by profession. 2010 Sumer study]. SynthèseStat' Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques (DARES) 2014:1–221.
3 Anonymous. *NIOSH alert: preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings (publication n°2004-165*. Centers for Disease Control and Prevention - National Institute for Occupational Safety and Health, 2004: 58.
4 Anonymous. *NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings (publication No. 2016–161*. Department of health and human services. Centers for Disease Control and Prevention. National Institute for Occupational Safety and Health, 2016: 42.
5 Skov T, Maarup B, Olsen J, *et al*. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Occup Environ Med* 1992;49:855–61.
6 Ratner PA, Spinelli JJ, Beking K, *et al*. Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. *BMC Nurs* 2010;9:15.
7 Selevan SG, Lindbohm M-L, Hornung RW, *et al*. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. *N Engl J Med* 1985;313:1173–8.
8 Rogers B, Emmett EA. Handling antineoplastic agents: urine mutagenicity in nurses. *Image* 1987;19:108–13.
9 Stucker I, Caillard JF, Collin R, *et al*. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:102–7.
10 Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med* 1999;41:632–8.
11 Lawson CC, Rocheleau CM, Whelan EA, *et al*. Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:327.e1–8.
12 Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, *et al*. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. *J Oncol Pharm Pract* 2005;11:69–78.
13 Zhang X, Zheng Q, Lv Y, *et al*. Evaluation of adverse health risks associated with antineoplastic drug exposure in nurses at two Chinese hospitals: the effects of implementing a pharmacy intravenous admixture service. *Am J Ind Med* 2016;59:264–73.
14 Hemminki K, Kyyrönen P, Lindbohm ML. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Community Health* 1985;39:141–7.
15 McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, *et al*. Congenital defects and work in pregnancy. *Occup Environ Med* 1988;45:581–8.
16 McAbee RR, Gallucci BJ, Checkoway H. Adverse reproductive outcomes and occupational exposures among nurses: an investigation of multiple hazardous exposures. *Aaohn J* 1993;41:110–9.
17 Lorente C, Cordier S, Bergeret A, *et al*. Maternal occupational risk factors for oral clefts. occupational exposure and congenital malformation Working group. *Scand J Work Environ Health* 2000;26:137–45.
18 Valanis B, Vollmer W, Labuhn K, *et al*. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med* 1997;39:574–80.
19 Fransman W, Roeleveld N, Peelen S, *et al*. Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: reproductive outcomes. *Epidemiology* 2007;18:112–9.
20 Sessink PJ, Boer KA, Scheefhals AP, *et al*. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;64:105–12.
21 Sessink PJM, Verplanke AJM, Herber RFM, *et al*. Occupational exposure to antineoplastic agents and parameters for renal dysfunction. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;69:215–8.
22 Ensslin AS, Stoll Y, Pethran A, *et al*. Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Occup Environ Med* 1994;51:229–33.
23 Connor TH, McDiarmid MA. Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. *CA Cancer J Clin* 2006;56:354–65.
24 Guichard N, Rudaz S, Bonnabry P, *et al*. Validation and uncertainty estimation for trace amounts determination of 25 drugs used in hospital chemotherapy compounding units. *J Pharm Biomed Anal* 2019;172:139–48.
25 Atgé B, Da Silva Cacao O, Ducint D, *et al*. Tool development for assessing antineoplastic drugs surface contamination in healthcare services and other workplaces. 39th International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT) 21-24 May 2019, Naples, Italy [abstract]. *Clinical Toxicology* 2019;57:423–602.
26 Colombo M, Jeronimo M, Astrakianakis G, *et al*. Wipe sampling method and evaluation of environmental variables for assessing surface contamination of 10 antineoplastic drugs by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Ann Work Expo Health* 2017;61:1003–14.
27 Dal Bello F, Santoro V, Scarpino V, *et al*. Antineoplastic drugs determination by HPLC-HRMS(n) to monitor occupational exposure. *Drug Test Anal* 2016;8:730–7.
28 Nussbaumer S, Geiser L, Sadeghipour F, *et al*. Wipe sampling procedure coupled to LC–MS/MS analysis for the simultaneous determination of 10 cytotoxic drugs on different surfaces. *Anal Bioanal Chem* 2012;402:2499–509.
29 Turci R, Sottani C, Spagnoli G, *et al*. Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003;789:169–209.
30 Stokvis E, Rosing H, Beijnen JH. Liquid chromatography-mass spectrometry for the quantitative bioanalysis of anticancer drugs. *Mass Spectrom Rev* 2005;24:887–917.
31 Nussbaumer S, Bonnabry P, Veuthey J-L, *et al*. Analysis of anticancer drugs: a review. *Talanta* 2011;85:2265–89.
32 Sottani C, Tranfo G, Bettinelli M, *et al*. Trace determination of anthracyclines in urine: a new high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for assessing exposure of hospital personnel. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2004;18:2426–36.
33 Canal-Raffin M, Khennoufa K, Martinez B, *et al*. Highly sensitive LC-MS/MS methods for urinary biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate antineoplastic drugs and routine application. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2016 (published Online First: 2016/12/29).
34 Hedmer M, Tinnerberg H, Axmon A, *et al*. Environmental and biological monitoring of antineoplastic drugs in four workplaces in a Swedish Hospital. *Int Arch Occup Environ Health* 2008;81:899–911.
35 Dhersin A, Atgé B, Martinez B, *et al*. Biomonitoring of occupational exposure to 5-FU by assaying α-fluoro-β-alanine in urine with a highly sensitive UHPLC-MS/MS method. *Analyst* 2018;143:4110–7.
36 Mathias PI, Connor TH, B'Hymer C. A review of high performance liquid chromatographic-mass spectrometric urinary methods for anticancer drug exposure of health care workers. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2017;1060:316–24.
37 Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities. *Int Arch Occup Environ Health* 2005;78:403–12.
38 Mathias PI, MacKenzie BA, Toennis CA, *et al*. Survey of guidelines and current practices for safe handling of antineoplastic and other hazardous drugs used in 24 countries. *J Oncol Pharm Pract* 2019;25:148–62.
39 Barbieri A, Nucci MC, Sabatini L, *et al*. Occupational exposure to antineoplastic drugs in a hospital setting: biological and environmental monitoring]. *Epidemiol Prev* 2005;29:87–90.
40 Kibby T. A review of surface wipe sampling compared to biologic monitoring for occupational exposure to antineoplastic drugs. *J Occup Environ Hyg* 2017;14:159–74.
41 Chauchat L, Tanguay C, Caron NJ, *et al*. Surface contamination with ten antineoplastic drugs in 83 Canadian centers. *J Oncol Pharm Pract* 2019;25:1089–98.
42 Koller M, Böhlandt A, Haberl C, *et al*. Environmental and biological monitoring on an oncology ward during a complete working week. *Toxicol Lett* 2018;298:158–63.
43 Dugheri S, Bonari A, Pompilio I, *et al*. A new approach to assessing occupational exposure to antineoplastic drugs in hospital environments. *Arh Hig Rada Toksikol* 2018;69:226–37.
44 Sugiura S, Nakanishi H, Asano M, *et al*. Multicenter study for environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in Japan. *J Oncol Pharm Pract* 2011;17:20–8.
45 Sabatini L, Barbieri A, Lodi V, *et al*. Biological monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs in hospital settings. *Med Lav* 2012;103:394–401.
46 Poupeau C, Roland C, Bussieres JF. Surveillance urinaire des professionnels de la santé exposés aux antinéoplasiques dans le

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2019-033040 on 10 November 2019. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on November 11, 2019 at Universite de Bordeaux. Protected by copyright.

cadre de leur travail : revue de la littérature de 2010 à 2015. *Can J Hosp Pharm* 2016;69:376–87.
47 Hon C-Y, Teschke K, Shen H, *et al*. Antineoplastic drug contamination in the urine of Canadian healthcare workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2015;88:933–41.
48 Friese CR, McArdle C, Zhao T, *et al*. Antineoplastic drug exposure in an ambulatory setting. *Cancer Nurs* 2015;38:111–7.
49 Ramphal R, Bains T, Goulet G, *et al*. Occupational exposure to chemotherapy of pharmacy personnel at a single centre. *Can J Hosp Pharm* 2015;68:104–12.
50 Ramphal R, Bains T, Vaillancourt R, *et al*. Occupational exposure to cyclophosphamide in nurses at a single center. *J Occup Environ Med* 2014;56:304–12.
51 Baniasadi S, Alehashem M, Yunesian M, *et al*. Biological monitoring of healthcare workers exposed to antineoplastic drugs: urinary assessment of cyclophosphamide and ifosfamide. *Iran J Pharm Res* 2018;17:1458–64.
52 Graeve CU, McGovern PM, Alexander B, *et al*. Occupational exposure to antineoplastic agents. *Workplace Health Saf* 2017;65:9–20.
53 Anonymous. *Guideline on bioanalytical method validation*. European Medicines Agency, 2011: 23.
54 Hon C-Y, Teschke K, Shen H. Health Care Workers' Knowledge, Perceptions, and Behaviors Regarding Antineoplastic Drugs: Survey From British Columbia, Canada. *J Occup Environ Hyg* 2015;12:669–77.
55 Steege AL, Boiano JM, Sweeney MH. NIOSH health and safety practices survey of healthcare workers: training and awareness of employer safety procedures. *Am J Ind Med* 2014;57:640–52.
56 Polovich M, Clark PC. Factors influencing oncology nurses' use of hazardous drug safe-handling precautions. *Oncol Nurs Forum* 2012;39:E299–309.
57 Connor TH, DeBord DG, Pretty JR, *et al*. Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based us cancer centers. *J Occup Environ Med* 2010;52:1019–27.
58 McDiarmid MA, Oliver MS, Roth TS, *et al*. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. *J Occup Environ Med* 2010;52:1028–34.
59 Hirst M, Mills D, Tse S, *et al*. Occupational exposure to cyclophosphamide. *The Lancet* 1984;323:186–8.
60 Newman MA, Valanis BG, Schoeny RS, *et al*. Urinary biological monitoring markers of anticancer drug exposure in oncology nurses. *Am J Public Health* 1994;84:852–5.
61 Anonymous. *Biological monitoring of chemical exposure in the workplace guidelines*. World Health Organization, 1996: 314.

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2019-033040 on 10 November 2019. Downloaded from http://bmjopen.bmj.com/ on November 11, 2019 at Universite de Bordeaux. Protected by copyright.

2.1.2 Données complémentaires du protocole de l'étude CACIES – Discussion

2.1.2.1 Circuit des données et des prélèvements

Toutes les données recueillies ont été anonymisées. Chaque participant s'est vu attribuer un code confidentiel d'identification, composé du numéro de centre investigateur (1 chiffre), d'un numéro du service de soins dans lequel il travaille (2 chiffres), d'un numéro de participant (2 chiffres). Ce code était inscrit sur l'auto-questionnaire, sur les trois pots de prélèvements urinaires et sur les feuilles de prélèvements.

L'auto-questionnaire

L'auto-questionnaire est un document papier avec un volet détachable. La partie détachable a été envoyée par courrier à l'aide d'une enveloppe préaffranchie au Centre de Coordination de cette étude qui est la Plateforme de Recherche en Pharmacoépidémiologie (BPE, CIC Bordeaux CIC1401) en charge du contrôle des données complétées. L'autre partie a été conservée par le participant. Après réception des échantillons d'urine par le laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie du CHU de Bordeaux, ce dernier a informé immédiatement le Centre de Coordination de leur réception. Le Centre de Coordination a contacté les participants dans les 7 jours si l'auto-questionnaire n'avait pas encore été reçu, limitant ainsi la perte éventuelle de données. En outre, en cas de données manquantes ou discordantes, chaque sujet a été contacté par un membre du Centre de Coordination pour compléter l'auto-questionnaire.

Les données recueillies ont fait l'objet d'un traitement informatique au Centre de Coordination conformément à la loi n° 78-17 (6 janvier 1978) relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiées par la loi 2004- 801 (6 août 2004). Un masque de saisie reproduisant les pages de l'auto-questionnaire a été utilisé pour effectuer la saisie avec un logiciel de gestion de bases de données (logiciel FileMaker Pro©). Les données ont été saisies en double saisie via deux opérateurs différents. Les données collectées sont conservées pendant 5 ans.

Les prélèvements urinaires

Les prélèvements urinaires recueillis par chaque participant du CHU de Bordeaux ont été acheminés dans les 72h à +4°C jusqu'à l'Accueil de Biologie Centralisée sur le site de l'hôpital Pellegrin à Bordeaux selon le circuit classique des « échantillons patients ». Dès leurs

réceptions, ils ont été enregistrés sur les logiciels « Synergie » et « Glims » des laboratoires du CHU de Bordeaux pour en assurer une traçabilité. Les prélèvements ont été ensuite acheminés au laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie du CHU de Bordeaux pour y être aliquotés et conservés à –20°C jusqu'à leur analyse sur site. Pour les prélèvements recueillis par les participants de l'IUCT-Oncopôle de Toulouse, ils ont été aliquotés et congelés à - 20°C au laboratoire de Pharmacocinétique de l'établissement. Puis, ils ont été acheminés dans un délai d'un mois maximal à -20°C à l'Accueil de Biologie Centralisée du CHU de Bordeaux pour enregistrement sur le logiciel des laboratoires et stockés à - 20°C jusqu'à analyse au laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie du CHU de Bordeaux.
A l'issue de cette étude, l'ensemble des échantillons urinaires recueillis seront détruits.

2.1.2.2 Justification de la sélection des médicaments anticancéreux étudiés

Les cinq médicaments anticancéreux que sont le cyclophosphamide, de l'ifosfamide, le méthotrexate, le 5-fluorouracile et la doxorubicine ont été sélectionnés car ils font partie des MAC les plus pertinents sur la base des critères suivants :

c) leur dangerosité à la manipulation vis-à-vis des effets CMR (cf paragraphe 1.2),
d) leur indication thérapeutique large conduisant une utilisation dans de nombreux services de soins (tableau 8),
e) leur fréquence de manipulation dans les services
f) leur formulation galénique (forme injectable)
g) l'intensité de manipulation basée sur les quantités administrées aux patients (concentrations de l'ordre du g/L)
h) leur dépistage possible dans les urines des personnels exposés : IBE urinaires spécifiques de l'exposition (cf paragraphe 1.4.2.4), à l'aide de méthodes analytiques disponibles et adaptées à la recherche de faibles concentrations. [210,215,230].

Tableau 8 : *Médicaments anticancéreux disposant d'un IBE pour la SBEP et utilisation selon la localisation des tumeurs [88,232]*

IBE	Localisation de tumeur							
	Digestive	Gynécologique	Hématologique	Pneumologique	Sarcomes Osseux et tissus mous	Urologique	ORL	Neurologique
Nombre total d'IBE par localisation de tumeurs	**3**	**5**	**4**	**4**	**4**	**4**	**1**	**1**
Cyclophosphamide		x	x	x	x	x		x
Doxorubicine	x	x	x	x	x	x		
5-fluorouracile (FBAL)	x	x						
Ifosfamide		x	x	x	x	x	x	
Méthotrexate	x	x	x	x	x	x		

Les IBE recherchés dans les urines étaient les médicaments eux-mêmes à l'exception du 5-FU. En effet, cette molécule qui a une demi-vie d'élimination très courte (cf paragraphe 1.4.2.4) sera non détectable telle quelle dans les urines et c'est son métabolite urinaire, l'alfa-fluoro-béta-alanine (FBAL) qui sera recherché pour évaluer une contamination interne au 5-FU.

2.1.2.3 Justification de la sélection des services inclus dans l'étude

Pour le choix des services, une étude préalable de la consommation annuelle des cinq médicaments anticancéreux étudiés a été menée par Service de Soins à partir des données recueillies auprès des Unités Centralisées de Reconstitutions des Chimiothérapies de chaque site hospitalier. Différents services de soins ont ainsi été choisis tout d'abord selon leur activité en termes de nombre d'administration par semaine des 5 médicaments étudiés puis, selon leur domaine de spécialité. Ainsi, onze Services de Soins ont été sélectionnés pour cette étude sur la base d'une fréquence de manipulation des MAC étudiés : « au moins un des cinq MAC étudiés devait être manipulé au moins deux fois par semaine ». Certains services sont des services d'hospitalisation de jour et d'autres de semaine. En ce qui concerne la répartition par activité de soins, différents services de soins spécialisés en Oncologie ont été inclus : deux services d'Oncologie Médicale, trois services d'Onco-Hématologie et un service d'Onco-Pédiatrie. Les cinq autres services sont des spécialités médicales prenant en charge également

des patients traités pour un cancer : un service d'Hépato-gastro-entérologie, un service de Neurologie, un service de Pneumologie, un service de Dermatologie et un service de Médecine Interne.

2.1.2.4 Justification du protocole pour le recueil des prélèvements urinaires

En ce qui concerne le choix des modalités de recueil de prélèvements, le recueil des urines des 24 heures n'a pas été retenu (cf paragraphe 1.4.2.4).

Ainsi, dans le cadre de cette étude, le choix s'est porté sur le recueil de trois prélèvements urinaires distincts par participant en tenant compte :

- du caractère discontinu des expositions aux MAC au cours d'une journée de travail,
- de la pharmacocinétique des molécules étudiées et en particulier de leur demi-vie d'élimination et de leur durée de présence détectable dans les urines (cf paragraphe 1.4.2.4),
- du délai d'absorption des MAC après une exposition par voie cutanée.

Trois échantillons d'urine ont été collectés par participant, à différents moments en moins de 24 heures pour encadrer la journée de manipulation des MAC étudiés (figure 11) :

- le premier prélèvement (P1) dans les 3 heures précédant le début du travail pour documenter une contamination interne suite à une exposition antérieure aux MAC, les 7 jours précédents avant la participation à l'étude,
- le second prélèvement (P2) dans les 2 heures suivant la fin du travail, pour documenter une contamination interne suite à une exposition durant les premières heures de travail le jour de la participation à l'étude,
- le troisième prélèvement (P3) entre 7 et 10 heures après la fin du travail, pour documenter une contamination interne suite à une exposition survenant les dernières heures de travail le jour de la participation à l'étude. Le moment du troisième prélèvement a été choisi pour prendre en compte une possible exposition par voie cutanée dont l'absorption des MAC par cette voie est retardée comme l'ont rapporté plusieurs auteurs *in vitro* [120] et *in vivo* [117]. Pour ce 3ème prélèvement, les participants étaient autorisés à collecter l'échantillon d'urine le lendemain matin, au réveil, si l'horaire pour le recueil de cet échantillon tombait pendant leurs heures de sommeil.

Le prélèvement en P1 permet de montrer que ce qui est observé sur les prélèvements en P2 et/ou P3 est bien le reflet d'une contamination lors la journée de participation à l'étude et non pas le reflet d'une exposition antérieure au jour d'inclusion. Ainsi, en cas de prélèvement positif en P1, le résultat a été inclus dans le calcul de la prévalence totale mais il a été exclu ensuite pour l'analyse des facteurs associés à la contamination puisque les données recueillies en termes d'équipements de protection dans l'auto-questionnaire ne concernent que le jour de participation à l'étude.

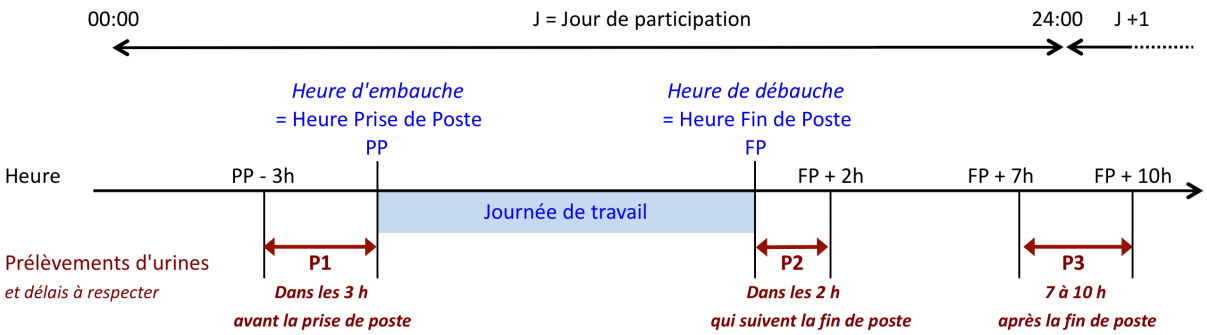

Figure 11 : moment de collecte des échantillons d'urine

Les échantillons d'urine ont été recueillis dans un pot en polypropylène de 30 mL et en dehors du lieu de travail afin d'éviter le risque de contamination externe des échantillons au moment du prélèvement. Avant le prélèvement, les infirmières avaient pour consigne de se laver les mains et d'enlever leurs vêtements de travail.

2.1.2.5 Justification du dosage de la créatinine urinaire

Pour chaque échantillon d'urine, en parallèle de la recherche des IBE spécifiques des 5 MAC, un dosage de la créatinine urinaire a été réalisé. En effet, la détermination de la concentration en créatinine urinaire permet de tenir compte de la diurèse de chaque participant et à chaque moment de prélèvement et donc d'évaluer la dilution ou la concentration de l'échantillon d'urine [268,269]. Selon la diurèse, la concentration finale en IBE exprimée en ng/L d'urine ne sera pas la même. Une urine trop diluée est susceptible d'entraîner des résultats de dosage d'IBE faussement négatifs *i.e.* inférieur à la limite de détection de la méthode. La concentration en créatinine urinaire permet de déterminer la conformité des échantillons d'urine recueillis La valeur normale minimale et maximale de la créatinine urinaire retenue ne doit pas dépasser respectivement 0,3g/L et 3g/L de créatinine [270]. Ainsi, il est intéressant de coupler la biométrologie des IBE à une mesure de la créatinine urinaire. Une seule étude à ce jour parmi

les 63 publiées dans la littérature a rapporté des données de contamination interne aux MAC (platine) en nmol/mol de créatinine urinaire [191].
Le couplage de la concentration urinaire de la créatinine à celle de la concentration des IBE est également utile (1) pour mieux interpréter les données de cinétique d'élimination urinaire des MAC sur les trois échantillons recueillis pour chaque participant ce qui permet de dater le moment de la contamination ; (2) pour comparer les concentrations des IBE entre participants ; (3) pour comparer ces niveaux de concentration à une future valeur toxicologique de référence.

2.2 Méthodes analytiques

Dosages des IBE urinaires spécifiques des 5 MAC

Chaque échantillon d'urine a été analysé pour la détection et la quantification d'IBE urinaires spécifiques à l'exposition aux 5 MAC étudiés. Les IBE étaient les MAC eux-mêmes (cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate, doxorubicine) à l'exception du 5-FU pour lequel l'IBE de choix est l'alfa-fluoro-bêta-alanine (FBAL), son métabolite urinaire principal.

Pour ces analyses, une étape d'extraction a été conduite afin de purifier les échantillons et d'éliminer les éventuelles interférences. Cette étape permet également de concentrer les échantillons dans le but d'optimiser la sensibilité des méthodes analytiques. Dans le cadre de l'étude CACIES, quatre méthodes d'extraction ont été réalisées sur les aliquots d'urine. Une méthode d'extraction liquide/liquide a été appliquée pour le dosage simultané de cyclophosphamide et de son isomère l'ifosfamide. Trois méthodes différentes d'extraction en phase solide/liquide ont été appliquées pour les dosages de méthotrexate, FBAL et doxorubicine (tableau 9).
Ces quatres méthodes d'extraction ont développées et validées pour cette étude par le laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie du CHU de Bordeaux conformément aux directives de l'EMEA [271].

Tableau 9 méthodes d'extraction des 5 IBE urinaires

Méthode	Volume d'urine	Type d'extraction	Solvant	Cartouches d'extraction
Cyclophosphamide et ifosfamide	2 mL	Liquide/liquide	Dichlorométhane	Non applicable
Méthotrexate	5 mL	Solide/liquide	Méthanol + acide acétique (0,5 %)	Isolute HAX ® (200mg, 10cc; Biotage)
FBAL	1 mL	Solide/liquide	Dichlorométhane	Oasis HLB® (60mg, 3cc; *Waters)*
Doxorubicine	5 mL	Solide/liquide	Dichlorométhane, isopropanol, methanol (50/35/15, v/v/v)	Oasis HLB® (60mg, 3cc; *Waters)*

Pour le FBAL, étant donné son faible poids moléculaire et son caractère très polaire, une étape de dérivatisation en amont de l'extraction est nécessaire. Cette étape s'effectue dans un bain marie à 80°C pendant 1h en milieu alcalin (borate de sodium 10mM) ; le 2,4-dinitro-1-fluorobenzène réagit avec le FBAL pour former le dérivé DNB-FBAL qui sera ensuite extrait et analysé (figure 12).

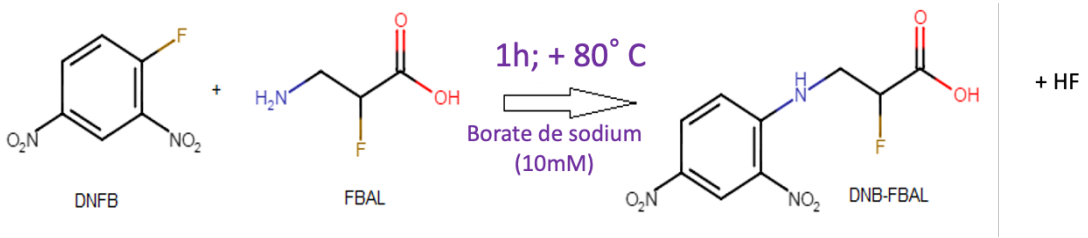

Figure 12 : Etape de dérivatisation du FBAL avant son extraction [230]

Après l'étape d'extraction, les IBE ont été identifiés et quantifiés à l'aide de quatre méthodes analytiques développées et validées pour cette étude par le laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie du CHU de Bordeaux conformément aux directives de l'EMA [271].

L'équipement analytique utilisé, est composé d'un système de chromatographie liquide à ultra-haute performance Shimadzu LC-20A (Kyoto, Japon) associant deux pompes (LC-20ADXR) à un échantillonneur automatique (SIL-20ACXR), un four à colonne (CTO-10A), un dégazeur (DGU-20A3R), une unité de vanne (FCV-11AL) couplé à un spectromètre de masse en tandem QTRAP 5500 (Sciex, Framingham, États-Unis) équipé d'une source d'ionisation Turbo V, d'un triple quadripôle et d'un piège à ions. Cet équipement est caractérisé par une haute sensibilité

et une haute spécificité. Les conditions chromatographiques et les paramètres de spectrométrie de masse sont détaillés dans les tableaux 10 et 11.

Tableau 10 : Paramètres chromatographiques pour l'analyse des 5 IBE

Méthode	Colonne analytique	Débit / Température	Phase mobile	Temps d'analyse
Cyclophosphamide Ifosfamide	Acquity UPLC HSS-T3® (2.1x50mm, 1.8µm Waters)*	0,5 ml/min 50°C	Tampon acétate d'ammonium (0,5 mM) / Acétonitile	8 min
Méthotrexate	Kinetec F5® (3x100mm, 2,6µm Phenomenex)	0,5 ml/min 40°C	Tampon acide formique (0,1%) / Acétonitile	8 min
FBAL	Acquity UPLC $HSST_3$® (50mm x 2.1 mm, 1.8µm; Waters)	0,6 ml/min 50°C	Tampon acétate ammonium (5 mM, pH = 7) / Méthanol	4 min
Doxorubicine	Acquity Phenyl-hexyl® (1,7µm 2.1x100mm Waters)	0,4 ml/min 50°C	Tampon acide formique (0,01%) / Acétonitile	10 min

* méthode en 2-dimension avec pour colonne de chargement, une colonne Oasis HLB (25µm en 2,1x20mm ; Waters)

Tableau 11 : Paramètres du spectromètre de masse en tandem pour l'analyse des 5 IBE

Méthode	Mode Electrospray	Transition de quantification	Transition de confirmation	Transition de l'étalon interne isotopique
Cyclophosphamide et ifosfamide	Positif	261.001 > 140 260.989 > 154	261.001 > 106 260.989 > 91.9	265.001 > 140 Cyclophosphamide-d_4
Méthotrexate	Positif	455.014 > 308.2	455.014 > 175.1	458.014 > 311.20 Méthotrexate-d_3
FBAL (DNB-FBAL)	Négatif	272.0 > 251.8	272.0 > 181.8	276.0> 254.8 DNB - $^{2}H_3$- ^{15}N-FBAL
Doxorubicine	Positif	544.308 > 397.0	544.308 > 361.0	548.306 > 401.1 $^{13}C,2H^3$-doxorubicine

Pour chaque méthode, un étalon interne isotopique a été ajouté dans chaque échantillon d'urine afin de tenir compte de l'effet de matrice éventuellement présent dans les échantillons urinaires des patients.

Au préalable à l'étude, il existait déjà au sein du laboratoire deux méthodes analytiques par chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem

(Quattro Micro, Waters®) qui ont été publiées pour le dosage du cyclophosphamide- ifosfamide et celui du méthotrexate avec une limite de détection de 10 ng/L et une limite de quantification de 20 ng/L [210]. Ces deux méthodes ont été optimisées pour cette étude en raison d'un changement d'équipement : les valeurs de la limite de quantification et de limite de détection ont été abaissées d'un facteur 10 passant de 20 ng/L à 2,5ng/L pour la LQ et de 10ng/L à 1 ng/L pour la LD pour le cyclophosphamide, l'ifosfamide et le méthotrexate.

Deux autres méthodes ont été développées pour cette étude afin d'analyser l'IBE urinaire du 5-FU et la doxorubicine. Elles ont toutes deux également été publiées [230,232] et les résultats de la validation de la méthode de dosage pour la doxorubicine sont présentés dans ce travail de thèse dans la partie résultat sous la forme d'un article scientifique [232]. Les valeurs de la limite de détection et de limite de quantification pour le FBAL urinaire sont respectivement de 14 ng/L et 20 ng/L pour la doxorubicine urinaire de 5 ng/L et 10 ng/L [230,232].

Chaque méthode a été validée selon les recommandations émises par l'Agence Européeene du Médicament (EMEA) pour la validation des méthodes de bioanalyse [271].
Une gamme de concentration croissante contenant 5 points au minimum ainsi qu'une série de 4 niveaux de contrôles (dont la limite de quantification) répétés chacun 5 fois au cours d'une même série a été extraite et analysé chaque jour et ceci sur trois jours différents. Un calcul de linéarité, de sensibilité, de répétabilité et de reproductibilité des méthodes a pu être effectué. De même, plusieurs échantillons urinaires ont été testés sur différents niveaux de contrôles afin de calculer l'effet matrice, le coefficient d'extraction et l'effet de relargage en cas de concentrations élevées. Enfin, la stabilité de chaque MAC dans l'échantillon d'urine a été étudiée dans différentes conditions de stockage : à +20°C pendant 24 heures avec et sans lumière, à +4°C pendant 72 à 96 heures, à -20°C pendant 1 mois et 1 an, et après trois cycles de congélation-décongélation dans l'urine. Une stabilité post-préparatoire a été réalisée en analysant des échantillons d'urine extraits conservés dans des conditions d'auto-échantillonnage (+15°C) pendant 48 à 72 heures.

Tous les échantillons d'urine pour lesquels un des MAC a pu être détécté, ont été systématiquement vérifiés par la réalisation d'une nouvelle extraction et d'un nouveau dosage. Lorsque le volume d'urine collecté était insuffisant pour réaliser l'analyse des 5 MAC à étudier, les analyses qui ont été réalisées en priorité étaient celles des MAC dont l'exposition était rapportée par les infirmières dans l'auto-questionnaire.

Dosage de la créatinine urinaire

Pour chaque échantillon d'urine recueilli, la créatinine urinaire a été mesurée par la méthode de Jaffe modifiée [272] sur un automate (AU5400, Beckman Coulter). Les concentrations de MAC urinaires ont été normalisées en les divisant par la concentration de la créatinine urinaire du même échantillon. Ainsi, lorsque la concentration urinaire en MAC était supérieure ou égale à la LQ, alors ce résultat a été exprimé en ng/L et en ng/g créatinine.

2.3 Ethique de l'étude

Suite à l'avis du Comité régional d'éthique pour la Protection des Personnes (CPP n° 2014/87), cette étude a été considérée comme n'entrant pas dans le cadre des dispositions régissant les recherches biomédicales et les soins courants. Elle a été menée conformément à la législation nationale sur les études observationnelles. L'étude a obtenu les approbations du Comité consultatif national de l'information sur la recherche médicale (CCTIRS) et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Elle a été enregistrée dans le registre EUPAS, sous le nom de EUPAS19729 (www.encepp.eu) et sur le site ClinicalTrials.gov, sous le numéro NCT03137641. Chaque participant à l'étude a signé un formulaire d'accord de participation.

Ce travail est une recherche indépendante. Il a été soutenu par un financement de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) du Ministère français des Solidarités et de la Santé dans la cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique Inter-régional inscrit sous la référence PHRC-I n° 13-077.
Les auteurs des articles de cette thèse ne signalent aucun conflit d'intérêt.

2.4 Statistiques

2.4.1 Analyses statistiques concernant la contamination interne

Trois variables ont été étudiées. La première variable était le résultat du dosage urinaire d'un IBE spécifique de l'exposition à un MAC. Cette variable "dosage urinaire" était considérée comme positive lorsque l'IBE était détecté. L'IBE pouvait être présent à une concentration

quantifiable (> LQ de la méthode) ou à l'état de trace c'est-à-dire à une concentration urinaire comprise entre la LD et la LQ de la méthode analytique.

La deuxième variable concernait le prélèvement urinaire pour lequel les 5 IBE des MAC étudiés ont été recherché par différents dosages. Cette variable « prélèvement urinaire » était considérée comme positive si au moins un des 5 dosages d'IBE dans l'urine était positif pour cet échantillon.

La troisième variable était la présence ou l'absence de contamination interne chez le personnel infirmier. La variable « contamination interne » était affirmée pour une infirmière lorsqu'au moins un de ses trois prélèvements urinaires était positif, c'est-à-dire qu'au moins un des cinq IBE étudiés était détecté dans au moins un des trois échantillons d'urine collectés.

Les participants à l'étude présentant une contamination interne ont été répartis en 3 catégories (tableau X), en fonction du moment de leur contamination : " au cours des sept jours précédant le jour des prélèvements uniquement ", " le jour des prélèvements uniquement " et " le jour des prélèvements et au cours des sept jours précédant le jour des prélèvements". Le moment de la contamination a été déterminé à partir de l'interprétation des données de cinétique d'élimination des IBE, c'est-à-dire à partir des données sur l'évolution des concentrations urinaires (en ng/g de créatinine) de chacun des 5 IBE au cours du temps.

Tableau 12 : Stratégie de classification des participants à l'étude en fonction du moment de leur contamination interne par les MAC

Moment de la contamination interne	Résultats des dosages urinaires		
	au temps P1	au temps P2	au temps P3
Au cours des sept jours précédant le jour des prélèvements uniquement	+	-	-
	+	+ avec [P1] >[P2] *	-
	+	+ avec [P1] >[P2] *	+ avec [P2] >[P3] *
Le jour des prélèvements uniquement	-	+	-
	-	-	+
	-	+	+
Le jour des prélèvements et au cours des sept jours précédant le jour des prélèvements	+	+ avec [P2] >[P1] *	-
	+	+ avec [P2] >[P1] *	+
	+	-	+

+ : pour les dosages urinaires positifs à au moins un IBE
- : pour les dosages urinaires négatifs
[P1]: concentration d'IBE au temps P1
[P2]: concentration d'IBE au temps P2
[P3]: concentration d'IBE au temps P3
* La comparaison des concentrations d'IBE entre deux moments de prélèvement (P1 et P2 ; P2 et P3) a été faite sur le même type de molécule.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS® (SAS Institute, v9.3, North Carolina, USA).

Le pourcentage d'infirmières (IDE) ayant une contamination interne par les MAC a été calculé en rapportant le nombre d'IDE ayant une contamination interne par au moins un des MAC étudiés dans au moins un des 3 échantillons d'urine au nombre total de sujets inclus. Ce pourcentage a été calculé globalement puis détaillé par molécule et par heure de prélèvement. La gamme des niveaux de concentration mesurés a également été décrite pour chaque temps de prélèvement et chaque médicament.

Parmi les IDE contaminées le jour du prélèvement, un test de McNemar a été utilisé pour comparer le pourcentage d'échantillons positifs au temps P2 et P3. Parmi les échantillons positifs à P3, un test de Khi-deux a été utilisé pour comparer le pourcentage d'échantillons positifs prélevés entre 7 et 10 heures après la fin du poste de travail et ceux prélevés après 10 heures après la fin du poste de travail. Un test de rangs signés de Wilcoxon a été utilisé pour comparer la distribution des intervalles de temps entre le moment du prélèvement de l'échantillon (P1) et le moment du début du poste de travail, entre les échantillons d'urine positifs et négatifs. Le même test a été utilisé pour comparer la distribution des intervalles de temps entre le moment du prélèvement de l'échantillon (P2 ou P3) et le moment de la fin du poste de travail, entre les échantillons d'urine positifs et négatifs. Pour chaque heure de prélèvement (P1, P2, P3), le test de rangs signés de Wilcoxon a été utilisé pour comparer la distribution des concentrations de créatinine urinaire entre les échantillons d'urine positifs et négatifs. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux avec un niveau de signification de 0,05.
Les valeurs manquantes pour les dosages non effectués en raison d'une quantité insuffisante d'urine ont été remplacées par défaut comme étant inférieures à la limite de détection de la méthode, c'est-à-dire un dosage négatif.

2.4.2 Analyses statistiques concernant l'étude des déterminants de la contamination

Les analyses statistiques ont été réalisées sur le logiciel R.
Tout d'abord, une analyse descriptive des données a été menée à partir des données recueillies dans l'auto-questionnaire (détail cf paragraphe 2.1.1). L'analyse des variables qualitatives et ordinales présente l'effectif et la fréquence de chaque modalité, en particulier des données manquantes. Celle des variables quantitatives présente l'effectif, le nombre de valeurs manquantes, la moyenne, l'écart-type, le 1er quartile, la médiane, le 3ème quartile et les valeurs extrêmes.

Puis, des analyses univariées ont été menées avec un risque d'erreur alpha fixé à 5 %. Pour les variables qualitatives, le test de khi-deux a été utilisé et, lorsque les effectifs théoriques étaient inférieurs à 2,5, c'est le test de Fisher exact qui a été utilisé. Pour les variables quantitatives, étant donnés les faibles effectifs, c'est le test de Wilcoxon qui a été utilisé car la distribution de ces valeurs n'était pas normale.

Un score global d'activité a été calculé en tenant compte du nombre de tâches effectuées le jour de participation, multiplié par le nombre de fois où la tâche a été effectuée.
Concernant les données sur le port des équipements de protection individuelle, celles-ci avaient trois réponses possibles pour chaque type d'équipement : « non », « de temps en temps » et « systématiquement ». Pour simplifier les analyses, les réponses « de temps en temps » à ces questions ont été placées dans le groupe des sujets ayant répondu « non ». Les réponses du groupe ayant répondu « systématiquement » ont été placées le groupe des réponses « oui ».
Pour tester l'association entre certaines variables, un test de corrélation de Kendall a été utilisé.

3 RESULTATS – DISCUSSION

3.1 Méthodes de dosage des IBE urinaires

3.1.1 Résultats de la mise au point et la validation de la méthode de dosage de la doxorubicine urinaire (article n°3)

La doxorubicine est un médicament anticancéreux qui appartient à famille des anthracyclines

tout comme la daunorubicine et l'épirubicine. Ces dernières ont été incluses dans la mise au point de la méthode de dosage de la doxorubicine afin d'élargir le panel d'IBE urinaires disponibles en vue d'une application de cette méthode au delà de l'étude CACIES, *i.e* en routine dans le cadre d'une surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux MAC.

Les anthracyclines sont des molécules qui exercent leur effet cytotoxique en s'intercalant entre les bases de l'ADN et en générant également des radicaux libres pouvant alors interagir avec les membranes cellulaires et inhiber la topoisomérase II [273]. Ceux sont donc des "médicaments dangereux à manipuler" [6]. En effet, le CIRC a classé la doxorubicine comme probablement cancérogène pour l'homme (groupe 2A), la daunorubicine comme pouvant être cancérogène pour l'homme (groupe 2B) [7–9]. Et l'épirubicine n'a pas encore été évaluée. La FDA a classé ces trois MAC comme substances reprotoxiques (catégorie D) [6].

Ces MAC sont largement manipulés par les professionnels de santé, la doxorubicine et l'épirubicine étant prescrites dans le traitement de divers cancers dont les cancers du sein, les cancers digestifs, hématologiques, broncho-pulmonaires et ovariens et la daunorubicine dans le traitement des cancers hématologiques.

Pour évaluer la contamination interne des professionnels exposés à la doxorubicine, différentes méthodes d'analyse des anthracyclines urinaires ont été publiées. Certaines utilisent des techniques de séparation par chromatographie liquide couplée à une détection par fluorescence [274] et plus récemment, à une détection par spectrométrie de masse en tandem [215,219,275]. Pour la daunorubicine et la doxorubicine, la limite inférieure de quantification (LQ) la plus basse publiée est de 10ng/L par UHPLC-MS/MS [219] et pour l'épirubicine, elle est de 100ng/L par LC-MS/MS [276] et par UHPLC-MS/MS [277]. Un seul auteur a publié une méthode par LC-MS/MS qui quantifie simultanément les trois anthracyclines avec une valeur de LQ de 30ng/L pour la daunorubicine et de 100 ng/L pour la doxorubicine et l'épirubicine [276].
En l'absence de valeur toxicologique de référence urinaire en milieu de travail pour ces MAC, le développement de méthodes analytiques de haute sensibilité est essentiel afin d'être en capacité de détecter des IBE à l'état de traces pour appliquer le principe ALARA. Ce dernier concerne en effet les molécules ayant des effets génotoxiques et cancérogènes sans seuil.

Dans ce contexte, une méthode de chromatographie liquide à ultra-haute performance couplée à la spectromètrie de masse en tandem (UHPLC-MS/MS) a été développée et validée pour le

dosage simultané de trois anthracyclines urinaires dont la doxorubicine. Les résultats de cette mise au point et de la validation de la méthode analytique (linéarité, sensibilité, répétabilité, reproductibilité, effet matrice, coefficient d'extraction et étude de stabilité) sont présentés sous la forme d'un article scientifique qui a été publié dans le Journal of Chromatography B [232]. Outre ces résultats, une application de la méthode en routine dans le cadre d'une surveillance biologique de l'exposition professionnelle conduite au sein d'établissements de soins est également présentée. Cette méthode a été également utilisée dans le cadre du dosage des prélèvements recueillis lors de l'étude CACIES mais ces résultats sont présentés au paragraphe 3.2.

Journal of Chromatography B 1156 (2020) 122305

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Chromatography B

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jchromb

A highly sensitive UHPLC-MS/MS method for urine biological monitoring of occupational exposure to anthracycline antineoplastic drugs and routine application

Antoine Villa[a,b,c], Kevin Tremolet[d], Béatrice Martinez[a,c,d], Oscar Da Silva Cacao[d], Benoît Atgé[e], Dominique Ducint[d], Karine Titier-Debeaupuis[d], Catherine Verdun-Esquer[f], Mathieu Molimard[a,c,d], Mireille Canal-Raffin[a,c,d,f,*]

[a] INSERM U1219, ISPED, Université de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France
[b] Consultation de Pathologie Professionnelle, Hôpital La Timone, AP-HM, 13005 Marseille, France
[c] Univ. of Bordeaux, 33076 Bordeaux, France
[d] Laboratoire de Pharmacologie Clinique et Toxicologie, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France
[e] Association d'Hygiène Industrielle Bordeaux (AHI33), 33070 Bordeaux, France
[f] Service de Médecine du Travail et de Pathologies Professionnelles, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

ARTICLE INFO

Keywords:
Antineoplastic drugs
Urine
Occupational exposure
Anthracyclines
UHPLC-MS/MS

ABSTRACT

Anthracycline antineoplastic drugs (doxorubicin, epirubicin, daunorubicin) are "hazardous drugs for handling" by healthcare professionals. To monitor their occupational exposure, a highly sensitive ESI-UHPLC-MS/MS method for the assay of anthracyclines in urine was developed. The urine extraction consisted of SPE extraction method. A good linearity ($r > 0.996$), precision (CV $< 14.4\%$), and accuracy (bias $< 13.6\%$) were achieved for the three drugs. The lower limit of quantification (LOQ) was 10 ng/L. This LOQ value is equal to the LOQ of published methods except for epirubicin, for which the LOQ value is better by a factor of 10 (best published LOQ value: 100 ng/L). Applying this method in routine, more than 77 healthcare professionals occupationally exposed to anthracyclines were monitored and 77 urines were analyzed. Two healthcare professionals (2.6%) were found to be contaminated to doxorubicin and/or epirubicin. The measured concentrations ranged from 17.7 to 218 ng/L. Such an efficient analytical tool, combining both high specificity and sensitivity is essential for reliable highlight of contamination during biological monitoring of healthcare professionals widely exposed to these drugs. This anthracycline antineoplastic drugs exposure monitoring allows healthcare professionals for assessing effectiveness individual and collective protective measures and for ensuring traceability of occupational exposure to these drugs.

1. Introduction

Daunorubicin, doxorubicin and epirubicin are anthracycline antineoplastic drugs (AD) which can intercalate between DNA bases or generate free radicals, and also can interact with cellular membranes and inhibit the nuclear enzyme topoisomerase II [1]. Thus, NIOSH [2] listed anthracyclines AD as "hazardous drugs for handling". IARC [3–5] classified daunorubicin and doxorubicin respectively as possibly carcinogenic to humans (group 2B) and probably carcinogenic to humans (group 2A). Epirubicin has not been evaluated yet by IARC. The FDA [6,7] classified these three AD as reprotoxic substances (category D: positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans). Doxorubicin and epirubicin are prescribed in the treatment of various cancers, including breast, digestive, haematological, bronchopulmonary and ovarian cancers. Daunorubicin is prescribed in the treatment of haematological cancers [8]. These AD are thus widely handled by healthcare professionals who are exposed and can be contaminated by dermal, oral or respiratory route [9]. Occupational exposure to anthracyclines drugs can occur in pharmaceutical industry, in hospital (in preparation unit as well as in healthcare unit) and in veterinary clinic and concerns different trades (pharmacy technicians, pharmacists, nurses, cleaning persons, assistant nurses, veterinarians, etc.).

* Corresponding author at: Equipe Epidémiologie des Cancers, Environnement et Exposition, INSERM U1219, Bordeaux Population Health, Université de Bordeaux, Bât 1A, Carreire, Zone Nord, case 36, 33076 Bordeaux cedex, France.
E-mail address: mireille.canal-raffin@u-bordeaux.fr (M. Canal-Raffin).

https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2020.122305
Received 31 January 2020; Received in revised form 30 July 2020; Accepted 4 August 2020
Available online 07 August 2020
1570-0232/ © 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

Due to the danger of these drugs, it is necessary to evaluate and monitor occupational exposures and workers internal contamination. The best tool for internal contamination assessment is biomonitoring *i.e.* detection and quantification of exposure biomarkers in urine of workers occupationally exposed to antineoplastic drugs, using analytical methods. Indeed, biomonitoring allows to take into account at the level of each individual, all exposure pathways (respiratory, dermal, oral), the wearing or not of the individual protective equipment, their effectiveness, gestures and professional practices, personal hygiene practices and AD amount handled [10–12]. Since the main route of absorption is the dermal route [13], contamination of working surface can be recognized as a major source of workers AD contamination. Working surface monitoring by surface sampling is a relevant complementary tool to biological monitoring [14] in the assessment of AD occupational exposure but no correlation exists between them [15]. Surface sampling allows to monitor workplaces external contamination, to identify sources of environmental contamination, to help in the implementation of corrective measures and to verify the effectiveness of the surface decontamination process [12,16].

Some anthracycline analytical methods have been published in human urine matrix using liquid chromatographic separation coupled with fluorescence detection and more recently with mass spectrometric detection [17–19]. For daunorubicin and doxorubicin, the lower published limit of quantification (LOQ) is of 10 ng/L by UHPLC-MS/MS [19] and for epirubicin, LOQ is of 100 ng/L by LC-MS/MS [20] and by UHPLC-MS/MS [21].

Only one author published a LC-MS/MS method that quantify simultaneously the three anthracycline AD with LOQ value of 30 ng/L for daunorubicin and 100 ng/L for doxorubicin and epirubicin [20].

For biological monitoring occupational exposure to anthracyclines, analytical methods with high sensitivity are essential for trace detection, as there is no threshold value and the aim of the monitoring is not having any detectable contamination.

For anthracyclines trace detection in urine of workers occupationally exposed to these drugs, an ultra high-performance liquid chromatographic method coupled with a tandem mass spectrometer (UHPLC-MS/MS) was optimized for high sensitivity and was then validated.

2. Materials and methods

2.1. Experimental

2.1.1. Reagents and chemicals

Daunorubicin hydrochloride (Dauno), Doxorubicin hydrochloride (Doxo) and Epirubicin free base (Epi) are analytical standards with 97.7–98.6% of purity. They were purchased from Alsachim (Illkirch, France) as well as isotopic internal standard (IS) $^{13}C,d_3$ Doxorubicin trifluoroacetate salt (95% of purity). For specificity and selectivity assays, 12 analytical standards of widely used AD were purchased from Alsachim (Illkirch, France): cyclophosphamide monohydrate, ifosfamide, etoposide, mitomycin, gemcitabine hydrochloride, methotrexate monohydrate, cytarabine, dacarbazine, paclitaxel, pemetrexed disodium salt, vincristine sulfate and 5-fluorouracil. For all these analytical standards the purity was greater than 96.9%.

Phosphate-buffered saline (PBS) (Gibco™) was bought at Thermo Fischer Scientific (Bordeaux, France). Formic acid was ordered from Scharlab.S.L. (Barcelona, Spain). Isopropyl alcohol was obtained from Carlo Erba Reagents (Val-de-Reuil, France). Dichloromethane and acetonitrile were purchased from JT Baker (Deventer, Netherlands) and methanol from Biosolve (Dieuze, France). Reagent and chemicals were of analytical quality. Water was deionized and purified using a Milli-Q system (Millipore, Saint Quentin-en-Yvelines, France).

The reversed-phase analytical column (Acquity Phenyl-hexyl; 100 mm × 2.1 mm, 1.7 µm) and solid phase extraction cartridges (SPE) (Oasis HLB®; 60 mg/3cc) were purchased from Waters (Saint Quentin-en-Yvelines, France).

2.1.2. Stock and standard solutions

Stock solutions were made separately by dissolving each compound at 1 mg/mL in pure water for Doxo, in methanol for Dauno and Epi. They were stored at −20 °C. Spiked urine standard solutions for calibration curves were extemporaneously prepared by diluting stock solution in drug-free urine to obtain final concentrations of 10, 25, 50, 80, 100, 300, 500 ng/L. Drug-free urines came from pooled urines from laboratory staff and were previously analyzed before their use in the preparation of urine standard solutions.

Linear calibration curves were plotted with compound-to-IS peak area ratios versus concentrations in ng/L. Independent stock solutions were prepared for quality controls (QC) and further diluted in drug-free urine to obtain concentrations of 10, 30, 250 and 375 ng/L.

2.1.3. Lab analyst occupational safety

To the safety of lab analysts, our lab applied safety international guidelines in terms of personal protective equipment [2,22,23] and in terms of collective protection [2,23].

2.1.4. Equipment and UHPLC-MS/MS conditions

UHPLC-MS/MS system was composed of a Shimadzu® LC-20A chromatographic system (Kyoto, Japan) associating two pumps (LC-20ADXR) with an auto-sampler (SIL-20ACXR), a column oven (CTO-10A), a degasser (DGU-20A$_{3R}$), a valve unit (FCV-11AL) and coupled with QTRAP 5500 tandem mass spectrometer (Sciex®, Framingham, USA) equipped with Turbo V ionization source, triple quadrupole and ion trap. Data acquisition and reprocessing were performed using Analyst® (1.6.2) and Multiquant® (3.0.1) softwares (Sciex®, Framingham, USA).

2.1.5. Chromatographic conditions

Chromatographic separation was executed with an Acquity Phenyl-hexyl analytical column (100 mm × 2.1 mm, 1.7 µm; Waters, Saint Quentin-en-Yvelines, France). Mobile phases were combination of water with 0.01% formic acid (phase A) and acetonitrile (phase B). Conditions for chromatography mobile phase were as follows: phase B was initiated at 10% of mobile phase during 1 min; 1.00–6.00 min, solvent B increased to 35%; Then, 6.00–8.00 min solvent B grew to 90%; at 8.00 to 8.10 min, solvent B decreased to 10%. Previous the next injection, UHPLC system was re-equilibrated during 1.9 min. Total analysis run time was 10 min per sample. Flow rate was set at 0.4 mL/min. Temperatures of auto-sampler and column were set at +15 °C and +50 °C, respectively. Injection volume was 30 µL.

2.1.6. Mass spectrometry conditions

Analysis was performed using positive electrospray ionization (ESI +), in multiple reaction monitoring (MRM) mode. Ion source conditions were as follows: curtain gas was set at 55psi, collision gas at medium value, ionspray voltage at +5500 V, temperature at 500 °C, desolvation gas at 60psi and nebulization gas at 40psi. MS collision gas was nitrogen set at 2.7×10^{-5} torr. Two MRM transitions were used, one for quantification and the second for confirmation (Fig. 1).

2.2. Sample preparation

Dauno, Epi and Doxo extraction was carried out using SPE method optimized from the one published by Sottani and al. in 2004 [20] and 2008 [24]. Oasis HLB® (60 mg/3cc, Waters®) cartridges were tested. To reduce urine matrix effect, different proportions of water/methanol mixture (from 10/90 to 90/10; v/v) were tested for the washing step. Best result was obtained with 3 mL of water followed by 3 mL of 50/50

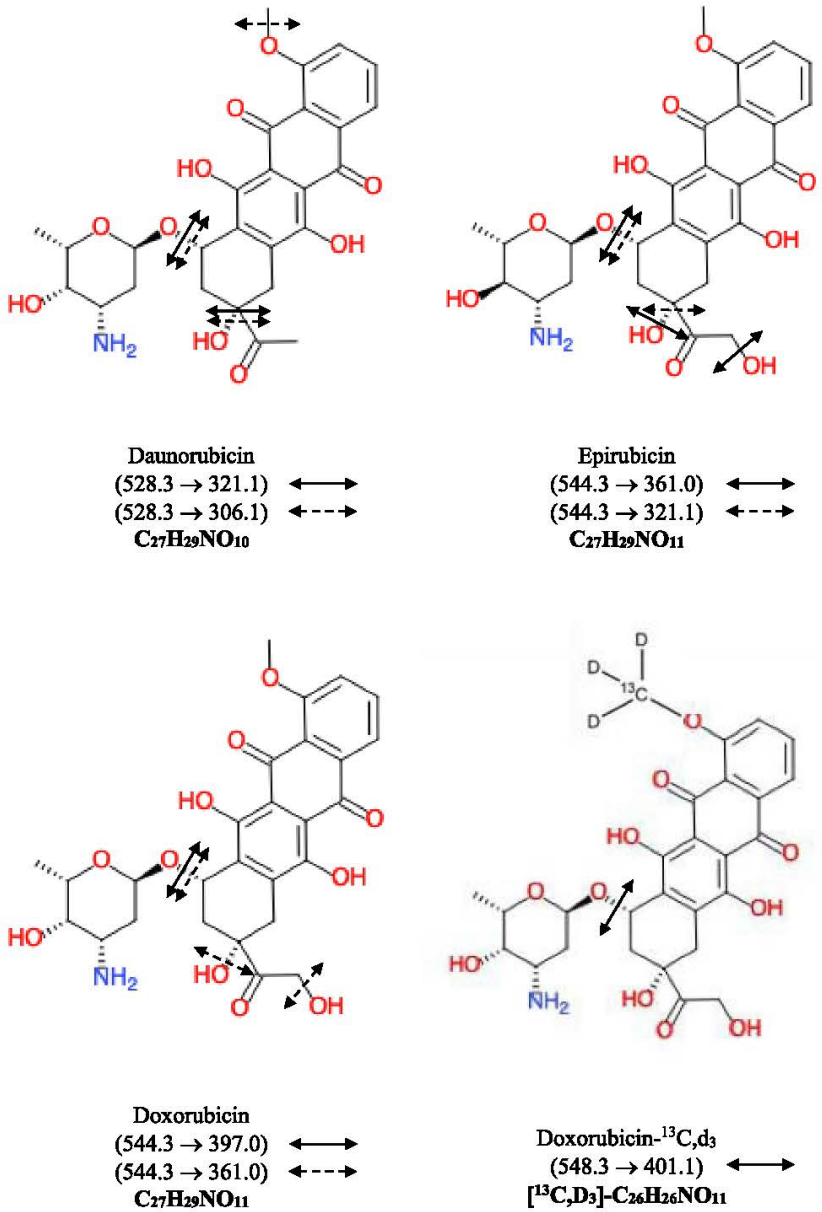

Fig. 1. Chemical formula and structure of Daunorubicin, Epirubicin, Doxorubicin and its internal standard Doxorubicin-^{13}C,d_3.

(v/v) water/methanol mixture. Extraction method started with equilibration step of each cartridge by 3 mL of methanol, followed by 2 mL of water. In parallel, 5 mL of urine sample was introduced in 10 mL-glass tube with 2 mL of PBS and 100 µL of IS (Doxorubicin-^{13}C,d_3 at 12.5 µg/L). After conditioning SPE cartridge, second step consisted of loading urine. Washing steps were made up of adding 3 mL of water, followed by 3 mL of water/methanol mixture (50/50; v/v). Analytes were eluted twice, once with 3 mL of dichloromethane/isopropyl alcohol/methanol mixture (50/35/15; v/v/v) and second time with 2 mL. Eluent was then transferred to 10 mL-glass tube and was evaporated to dryness under nitrogen stream at room temperature. Dry residues were resuspended in 500 µL of mobile phase: water 0.01% formic acid/acetonitrile mixture (90/10; v/v). After vortexing, resulting solution was then transferred into an injection vial from which a sample of 30 µL was then injected into the UHPLC column.

2.2.1. Assay validation procedures

Analytical method validation was performed on human drug-free urine spiked with all compounds respecting EMEA "Guidelines on biological method validation 2012" [25].

2.2.2. Specificity and selectivity

Endogenous urine compounds interferences were examined by analyzing six various drug-free human urines extracted with or without

IS. According to EMEA guideline [25], response less than 20% of the lower LOQ for analyte and 5% for IS was considered as no interference for compounds.

Interferences from other AD with MRM channels of the three studied drugs and IS were verified by individually injecting drugs in pure standard solution (cyclophosphamide, ifosfamide, etoposide, mitomycin, gemcitabine, methotrexate, cytarabine, dacarbazine, paclitaxel, pemetrexed, vincristine and 5-fluorouracil; all these analytical standards were purchased from Alsachim (Illkirch, France)) at concentration level equivalent to an extracted 500 ng/L spiked urine sample. Total absence of signal in MRM channels of the other recorded drugs (both quantification and confirmation transitions) was studied.

2.2.3. Linearity

The equation relating peak-area ratio (drug vs. IS) and concentration of compound in the calibrators was calculated with a weighted linear regression model. Inverse concentration (1/x) was used as weighting factor. Linearity was assessed by seven extracted standard spiked urine solutions of calibration range (10 to 500 ng/L) replicated on three independent days.

2.2.4. Precision and accuracy and sensitivity

Method validation was performed by extracting five replicates of urine QC samples spiked at 10, 30, 250 and 375 ng/L of Dauno, Epi and Doxo during the same working day (intra-day variation) and on three different days (inter-day variation). To determine precision of the method, the coefficient of variation (CV) was calculated. To determine accuracy of the method, the bias was calculated as the percentage of difference from theoretical concentration according to the following equation:

$$\text{Bias}(\%) = ((\text{concentration measured} - \text{concentration theoretical}) / \text{concentration theoretical}) \times 100$$

The limit of detection (LOD) was defined as the lowest concentration of analyte in a sample that can be detected but not necessarily quantified as an exact value [26]. The LOD of the method has been determined by the analysis of different free-urine samples (n = 6) spiked with known concentrations (1, 2.5, 5 ng/L) of anthracyclines and by establishing the minimum level at which the analyte can be reliably detected [26].

The LOQ was defined as the lowest concentration for which data could be obtained with precision and accuracy within ± 20% of nominal value. For other QC samples, CV and bias should be less than 15%.

2.2.5. Extraction recovery

Extraction recoveries were calculated by comparison of the area under the peak obtained from drug-free human urine samples spiked before and after extraction with known quantities (30, 250, 375 ng/L). Three replicates were performed for each concentration level.

2.2.6. Matrix effect

Matrix effect was determined by addition of analyte to extracts of drug-free human urine. Analyte response was compared to a standard solution not extracted at the same nominal concentration. Any difference from 100% recovery could be attributed to matrix effect. Drug-free urine samples (n = 6 from different persons) were tested in triplicate. For each sample, drug-free urines were extracted and residues were suspended with standard solution containing the compounds at 300 ng/L for Dauno, Epi, Doxo and 2.5 µg/L for IS. These concentrations take into account the concentration factor (factor 10) of the extraction method and they correspond to a concentration of 30 ng/L and 250 ng/L in spiked urine before extraction for anthracycline drugs and IS respectively.

2.2.7. Carry-over and dilution

Carry-over was evaluated by injection of blank urine extracted samples following high concentration (500 ng/L) sample injection. Different dilutions of urine were evaluated: 1/2, 1/5, and 1/10 (v/v), using spiked urine at 800, 2000 and 4000 ng/L (n = 4 for each concentration).

2.2.8. Stability

Compound stability was studied in urine samples after storage at +20 °C for 24 h, +4 °C for 96 h and 1 year at −20 °C. It was also tested after three freeze-thaw cycles of urine and in dry residue at +4 °C for 48 h. Post-preparative stability was confirmed by analyzing samples of extracted urine kept under auto-sampler conditions (+15 °C) for 48 h. Quality Controls were prepared by our lab at two different concentration levels (30 and 250 ng/L; n = 3 replicates per concentration) for each test of stability. The stability study was evaluated on the same urine samples containing the three selected compounds only.

A compound was considered as stable if mean concentration for each QC level was within ± 15% of the nominal concentration [25].

2.3. Application to occupational biological monitoring

The validated method was applied in occupational health field, as part of /for routine biological monitoring. Anthracyclines analysis were prescribed by occupational physicians to assess anthracyclines drugs internal contamination of workers.

Workers concerned were healthcare professionals handling Dauno and/or Doxo and/or Epi AD and/or nursing patients treated with this drug and/or cleaning patients room. Biological monitoring was proposed by using urine matrix, because this later is easier to collect than blood. Indeed, the sampling is non-invasive, without infectious risk, painless and does not require the intervention of a third person. Moreover, urinary matrix is preferred than blood because it widens the window for biomarker detection over time.

For each worker, urine sampling was advocated to be collected between 7 and 10 h after work-shift of one and if it was possible after several working days exposure to anthracycline drugs [12,27].

Before sampling, to avoid urine external contamination, workers were advised to remove their work clothes and to wash their hands [28]. Urine spot samples collection were done in 50 mL-polypropylene urine container with screw cap.

The urine samples from French workers as well as Mauritanian workers were all stored at +4 °C within 72 h after their collection. Indeed, results of the stability study did not show any compounds degradation under this condition for 96 h (maximum studied value). Then, 6 mL urine aliquots were transferred to 14 mL-polypropylene tubes and were frozen at −20 °C. The transport of urine aliquots between hospitals (including African hospital) and the pharmacology and toxicology laboratory of Bordeaux University Hospital Center were carried out at −20 °C. The temperature during transport was monitored and the transport conditions complied with the ISO 15189. Standard. In the laboratory, urine aliquots were stored at −20 °C until analysis.

For urine samples from Mauritania, the Laboratoire Cerba was responsible for ensuring the transport in accordance with the ISO standard 15189. All urine analysis were performed within 3 months following urine collection.

On each day that urine samples were assayed, calibration curve using 7 extracted standard spiked urines, QC samples including LOQ, were systematically prepared, extracted and analyzed.

Healthcare professional was considered to be contaminated with anthracyclines if his urine sample provided a chromatographic peak of Dauno and / or Doxo and / or Epi having a signal equal to or greater than that of the LOQ value or at a "trace level", that is, with a signal between the LOD and LOQ values.

Table 1
Mass spectrometry parameters for the detection of Daunorubicin, Epirubicin, Doxorubicin and the internal standard.

	Transition of	Parent ion m/z	Daughter ion m/z	Declustering Potential V	Entrance Potential V	Collision Energy V	Cell Exit Potential V	Dwell time msec
Daunorubicin	Quantification	528.3	321.1	56.0	10.0	35.0	22.0	75.0
	Confirmation	528.3	306.1	56.0	10.0	65.0	26.0	75.0
Epirubicin	Quantification	544.3	361.0	66.0	10.0	35.0	26.0	75.0
	Confirmation	544.3	321.1	66.0	10.0	37.0	16.0	75.0
Doxorubicin	Quantification	544.3	397.0	66.0	10.0	13.0	18.0	75.0
	Confirmation	544.3	361.0	66.0	10.0	33.0	28.0	75.0
Doxorubicin-$^{13}C_4d_3$	–	548.3	401.1	51.0	10.0	13.0	16.0	75.0

2.4. Ethical considerations

Anthracyclines occupational exposure results presented here come from biological analyses pre-scribed by occupational physicians during routine monitoring. According to the statutory and ethical obligations of observational (non-interventional) studies in France (Jardé law on biomedical research), these occupational health interventions do not require prior submission to or approval from an Institutional Review Board and do not require informed written consent.

3. Results and discussion

The aim of this work was to develop a highly sensitive and specific method. SPE method was improved for elimination of urine endogenous interferences, sample purification, and for compound concentration. The method developed here used an UHPLC system coupled with tandem mass spectrometry detector in ESI^+ and MRM modes.

3.1. Chromatography and mass spectrometry

Parent ions, corresponding daughter ions, declustering potential (DP), entrance potential (EP), collision energy (CE), cell exit potential (CXP) and dwell times optimized for the three compounds and IS are presented in Table 1.

Drug-free urine chromatogram showed the absence of endogenous substances in human urine at the retention time of interest, indicating clean-up efficiency of the extraction method (A, C, E). Analytical run time was 10 min and a very good repeatability of the retention time for all compounds was achieved: 5.50 min for Doxo and IS, 5.70 min for Epi, 6.44 min for Dauno (Fig. 2B, D, F).

3.2. Specificity and selectivity

No interference from endogenous urine molecule was detected in MRM channels of Dauno, Epi, Doxo and IS (both quantification and confirmation transitions), by analyzing six drug-free urines from several humans. No interference with other AD, such as cyclophosphamide, ifosfamide, etoposide, mitomycin, gemcitabine, methotrexate, cytarabine, dacarbazine, paclitaxel, pemetrexed, vincristine and 5-fluorouracil, widely used simultaneously with anthracyclines, was detected in MRM channels of the three studied drugs and IS (both quantification and confirmation transitions).

3.3. Linearity

Method linearity was obtained over a concentration range from 10 to 500 ng/L for the three compounds (n = 3). Mean correlation coefficient (standard deviation) was 0.996 (0.004) for Dauno; 0.999 (0.001) for Epi and 0.998 (0.001) for Doxo, with a bias less than 11% for each spiked standard sample. Method linearity was verified and was compliant.

3.4. Precision, accuracy and sensitivity

Good inter- and intra-assay precision and accuracy were achieved for all QC samples level with bias and coefficient of variation (CV) less than 14.4% for Dauno 13.8% for Epi and 10.0% for Doxo (Table 2).

The presented method was very sensitive, lowering LOQ compared to those published methods for Epi (best LOQ = 100 ng/L by LC-MS/MS [20] and by UHPLC-MS/MS [21]) and equalizing LOQ values from those published methods for Dauno and Doxo (best LOQ = 10 ng/L by UHPLC-MS/MS [19]). The LOD value obtained was 5 ng/L.

3.5. Absolute recovery and matrix effect

For each tested QC, absolute recoveries values were between 83.58% and 110.46% for all the compounds and IS (Table 3). Mean matrix effect values were below 41% for all the compounds and IS (Table 3).

3.6. Carry-over and dilution

Blank urine extracted sample injections following high concentration injections (500 ng/L) showed no carryover phenomenon as the peak area of the blank sample is lower than 20% of the LOQ peak area for all compounds and lower than 5% of the IS peak area. For all compounds, the tested dilutions of urine showed maximum bias value less than 14%.

3.7. Stability (Table 4)

A short-term stability study was conducted at two concentrations (30 and 250 ng/L) with spiked urine samples kept at different conditions. For Dauno, Epi and Doxo, mean loss maximal value was 13.3% for 24 h at +20 °C and 8.2% for 96 h at +4 °C. During a long-term stability study performed by stocking spiked urine samples at −20 °C over one year: Dauno, Epi and Doxo were stable with a mean loss maximal value of 14.6%.

Spiked urine samples were subjected to three freeze-thaw cycles and no chemical degradation was found (mean loss maximal value 9.3%). Moreover, Dauno, Epi and Doxo in the dry residue stored at +4 °C for 48 h were stable (mean loss maximal value 10.3%). The compounds were stable after the post-preparative extraction step under auto-sampler conditions (+15 °C for 48 h; mean loss maximal value 13.1%).

3.8. Biological monitoring of occupational exposure to anthracyclines (Table 5)

This method has been successfully applied to nine hospitals including one non-french from an African country. More than 77 workers have been monitored for occupational AD exposure, including 29 nurses, 10 cleaning persons, 18 assistant nurses, 13 pharmacy technicians, 2 pharmacists and 5 veterinarians. A total of 77 urine samples were collected and were assayed with the presented method.

Two urine samples have been found to be positive to Doxo or Epi.

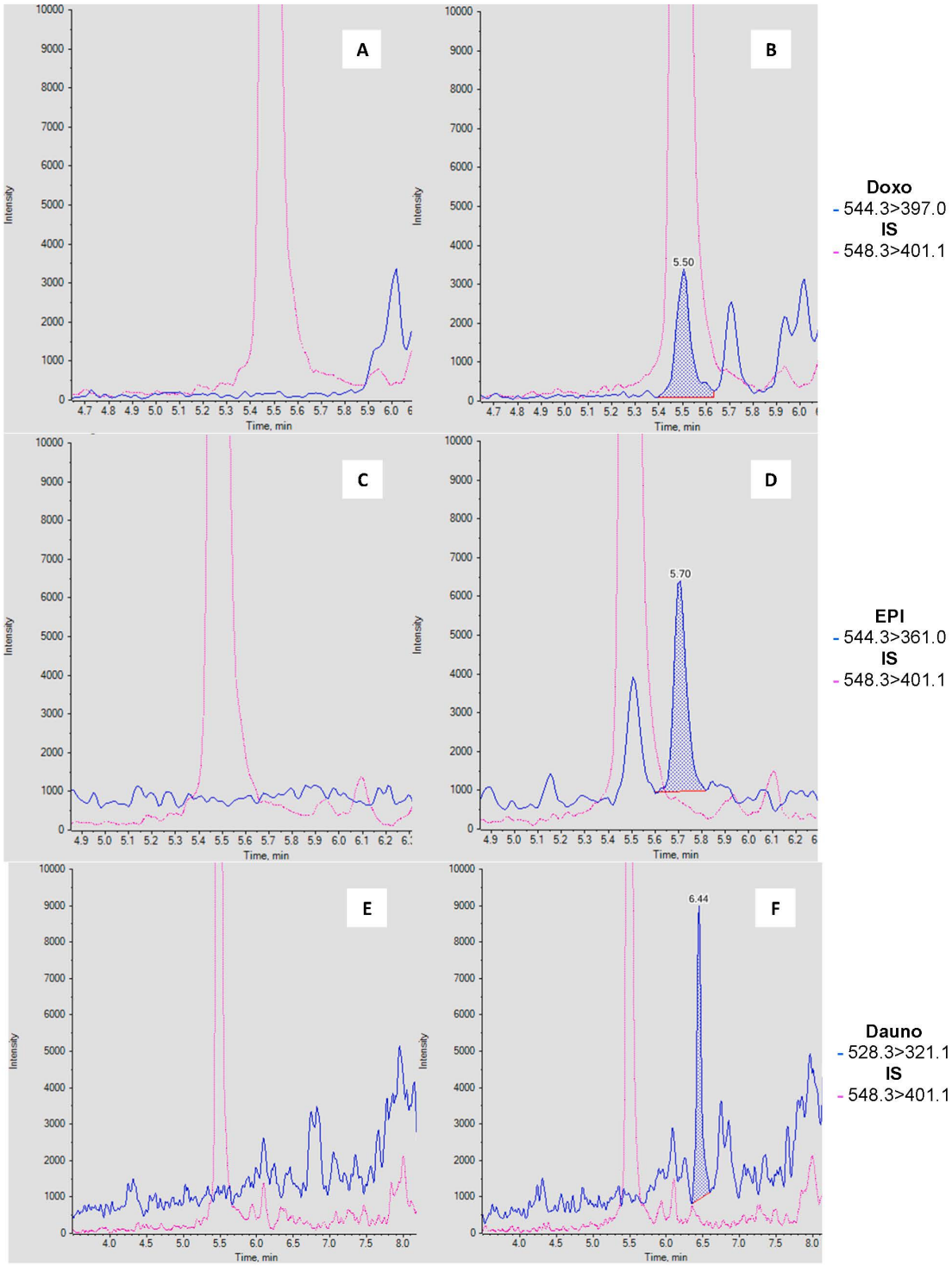

Fig. 2. Chromatograms of drug-free urine (A, C, E) and 10 ng/L (LOQ) doxorubicin (B), 10 ng/L (LOQ) epirubicin (D) and 10 ng/L (LOQ) daunorubicin (F) spiked urine with 2.5 µg/L of internal standard Doxorubicin-^{13}C,d_3.

Table 2
Intra-day precision, Inter-day precision (CV) and bias of Daunorubicin, Epirubicin and Doxorubicin in spiked urine.

	Intra-day		Inter-day		
	Observed concentrations Mean (SD), n = 5	CV (%)	Observed concentrations Mean (SD), n = 15	CV (%)	Bias (%)
Daunorubicin, ng/L					
10*	10.6 (1.2)	11.6	11.0 (1.4)	12.4	9.6
30*	33.2 (1.4)	4.3	31.1 (2.4)	7.7	3.8
250*	257.2 (37.0)	14.4	251.2 (27.5)	10.9	−6.3
375*	328.3 (24.4)	7.4	351.4 (36.8)	10.5	−6.3
Epirubicin, ng/L					
10*	8.8 (1.2)	13.8	10.2 (1.4)	13.4	2.0
30*	28.6 (2.5)	8.9	29.2 (3.0)	10.5	−2.8
250*	261.3 (27.1)	10.4	253.2 (22.6)	8.9	1.27
375*	366.4 (22.5)	6.1	377.6 (33.3)	8.8	0.7
Doxorubicin, ng/L					
10*	10.9 (1.1)	9.7	10.8 (0.7)	6.9	7.5
30*	30.0 (3.0)	10.0	30.1 (2.4)	8.0	0.2
250*	249.7 (24.0)	9.6	249.3 (21.6)	8.7	−0.3
375*	370.1 (18.9)	5.1	371.7 (25.1)	6.7	−0.9

CV: Coefficient of Variation.
* Theoretical concentration.

Urinary concentration levels for Doxo and Epi was respectively to 218 ng/L and 17.7 ng/L.

Two healthcare professionals were found to be contaminated by anthracycline AD which representing 2.6% of the population monitored. Regarding the category of healthcare professionals, one nurse and one assistant nurse were found to the contaminated. Among the two contaminated workers, one was an assistant nurse from a hospital of an African country with the highest measured urine concentration (218 ng/L of Doxo). The other was a nurse having urine concentration of 17.7 ng/L for Epi. The Epi contamination would not has been detected and quantified with previous published method [20,21] whose lower LOQ value defined as 10 times background was 100 ng/L by LC-MS/MS method.

Five studies on biological monitoring occupational exposure to anthracyclines were published on healthcare professionals in Europe. Two studies reported Doxo and/or Epi contamination rate similar in magnitude to the one reported here: Pethran 5.5% [29] and Pieri et al: 8.9% [30]. Two studies do not reported any cases of contamination [19,21]. Only Sottani et al [24] reported a higher contamination rate (20%), in technicians working in a drug-manufacturing plant. Until now no cases of Dauno contamination have been reported.

In our analytical method application, for the same urine sample, medical prescriptions of anthracycline assays were often coupled with other AD urine biomarkers such as the 5-fluorouracile metabolite [31], and/or cyclophosphamide and ifosfamide [32], and/or methotrexate [32]. Indeed, anthracyclines drugs are often handled daily with other AD by workers. Thus, before leading a biological monitoring, a workplace study is needed to identify the most relevant urinary biomarkers of AD to prescribe [12]. The choice of the most relevant AD urinary biomarkers is based on the nature, danger, frequency, amount of handled AD in health care department and the available sensitive analytical methods [18,31,32].

Anthracyclines drugs were chosen because they are part of the most relevant AD urinary biomarkers, based on criterion of broad indications (haematology, pneumology, urology, gynecology, hepato-gastro-enterology…) [8], use frequency, dangerousness [3–6] urine elimination and available urine biomarkers [18].

Although Idarubicin is increasingly used, currently its indications are much more limited than the other 3 anthracyclines and its indications overlap with the indications of them [8,33,34]. The parent molecules of the 3 anthracycline drugs (doxorubicin, epirubicin, daunorubicin) were chosen as urine biomarkers instead of their urine metabolites (doxorubicinol, epirubicinol and daunorubicinol) because, for the latter, urine concentrations are lower than those of the parent molecules [35,36]. Furthermore, the terminal half-live of these three anthracycline drugs were relatively long: doxorubicin, epirubicin and daunorubicin half-lives were respectively 28.3 h [35] or 48.4 h [36], 19.0 h [35] or 31.2 h [36] and 47.4 h [37]. Thus, parent molecules are relevant urine biomarkers in spot urine.

Currently, risk assessment for healthcare professionals occupationally exposed to AD is not possible because no biological limit values (BLVs) or biological guidance values (BGVs) [38] are available. Indeed, health impact of low internal contamination level to AD (*i.e.* their presence in urine) is not currently known and urine AD amount cannot be interpreted. Bearing in mind, the carcinogenic and reprotoxic effect of these drugs, the ALARA principle "As Low-level As Reasonably Achievable" should be adopted [12,39]. Then, it is important to obtain the lowest possible urinary concentrations of these 3 anthracyclines *i.e.* less than the LOQ of the analytical method. A biological monitoring should be conducted to assess internal contamination to AD of healthcare professionals. A spot urine sample should be collected between 7 and 10 h after work-shift of one and if it is possible after several working days exposure to anthracyclines [12,27].

This sampling time should be chosen because cutaneous way is the main route of internal contamination [9] and this time allows taking into account delayed absorption by this route as indicated by Hirst et al. [27]. Due to a terminal half-life of the three anthracyclines greater than 10 h [28], a possible accumulation after several days of work with the handling of the anthracyclines may occur which allows urine to be collected after several days of work.

According to guidelines for biological monitoring to industrial chemical exposure [40], a work-shift spot urine sample is preferred to 24-h post work-shift urine collection. The latter is most often reserved for research protocols and entails greater risks of samples external contamination and forgetting to collect urine [40].

For AD urine result interpretation, several information (AD handling (nature, frequency and quantity), performed tasks, wearing of individual protective equipment, industrial hygiene practices, etc.) should be collected in a Medical and Professional Information Sheet [12]. The latter should be performed simultaneously with each urine

Table 3
Matrix effect and absolute extraction recovery.

	Spiked urine quality control			
	30 ng/L		250 ng/L	375 ng/L
	Matrix effect – mean (SD), % n = 18	Absolute recovery – mean (SD), % n = 3	Absolute recovery – mean (SD), % n = 3	Absolute recovery – mean (SD), % n = 3
Daunorubicin	−40.93 (15.30)	104.89 (17.06)	96.31 (15.88)	83.58 (12.55)
Epirubicin	−38.96 (12.93)	97.16 (20.70)	95.22 (15.92)	85.84 (17.84)
Doxorubicin	−38.61 (12.34)	110.46 (23.23)	102.25 (16.87)	95.31 (20.21)
Doxorubicin-$^{13}C,d_3$	−40.69 (11.72)	103.24 (23.39)	–	–

Table 4
Stability data of Daunorubicin, Epirubicin and Doxorubicin in spiked urine.

Urine concentration (ng/L)**	Biais (%)*						
	Initial time	24 h at +20 °C	96 h at +4 °C	1 year at −20 °C	3 freeze-thaw cycles	Dry residue 48 h at +4 °C	48 h in auto-sampler at +15 °C
Daunorubicin							
30	−9.0	7.5	−2.0	−9.8	5.8	−10.3	−0.1
250	−1.8	8.7	−6.1	−14.6	7.5	6.8	−13.1
Epirubicin							
30	14.8	−10.9	−5.3	4.3	−5.4	−2.7	−3.9
250	4.1	−13.3	−8.2	−4.0	0.4	0.9	1.4
Doxorubicin							
30	6.7	−8.5	6.7	−12.9	−4.9	−4.8	4.9
250	1.1	−12.6	3.4	−8.0	−9.3	−9.2	7.4

* With respect to theoretical concentration, n = 3 samples.
** Theoretical concentration.

Table 5
Rate of internal contamination to anthracyclines AD by trades.

Trades	Doxorubicine %, (n/n)	Epirubicine %, (n/n)	Daunorubicine %, (n/n)
Pharmacy technicians	0.00 (0/13)	0.00 (0/13)	0.00 (0/13)
Pharmacists	0.00 (0/2)	0.00 (0/2)	0.00 (0/2)
Nurses	0.00 (0/29)	3.45 (1/29)	0.00 (0/29)
Assistant nurses	5.55 (1/18)	0.00 (0/18)	0.00 (1/18)
Cleaning persons	0.00 (0/10)	0.00 (0/10)	0.00 (0/10)
Veterinarians	0.00 (0/5)	0.00 (0/5)	0.00 (0/5)
Total	1.30 (1/77)	1.30 (1/77)	0.00 (1/77)

sample.

The mere presence of AD in the urine makes it possible to establish the internal contamination of the worker and should trigger corrective measures by the occupational physician. Indeed, internal contamination must be considered as a preventive measures failure (effectiveness of collective equipment, wearing of individual protective equipment and respect of industrial hygiene practices).

During the workplace studies of the two hospitals where contamination was detected, occupational physicians observed that the contaminated healthcare workers wore gloves irregularly. To reduce this healthcare workers internal contamination, the NIOSH recommendations [2,22] were reminded them and surface sampling were proposed to assess workplace contamination and effectiveness of the surface decontamination process.

Anthracyclines urine concentration level measured here, were below the analytical method LOQ value in most samples, which is the target concentration to reach. Consequently, it is important to use analytical method with high sensitivity and specificity.

4. Conclusions

UHPLC-MS/MS method presented here is specific and highly sensitive which is essential for reliable highlight of contamination during routine biological monitoring of healthcare professionals occupationally exposed to anthracycline AD. This biological monitoring allows to assess the effectiveness of collective and individual protective measures, to ensure traceability of occupational exposure to AD and to document work accidents involving exposure to these compounds. The monitoring of healthcare professionals anthracycline exposure is routinely used in our hospital using this method.

CRediT authorship contribution statement

Antoine Villa: Investigation, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Kevin Tremolet:** Data curation, Formal analysis, Writing - original draft. **Béatrice Martinez:** Formal analysis, Writing - original draft. **Oscar Da Silva Cacao:** Formal analysis, Writing - original draft. **Benoît Atgé:** Investigation. **Dominique Ducint:** Conceptualization. **Karine Titier-Debeaupuis:** Visualization. **Catherine Verdun-Esquer:** Investigation. **Mathieu Molimard:** Supervision. **Mireille Canal-Raffin:** Conceptualization, Funding acquisition, Data curation, Writing - original draft, Writing - review & editing.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

The authors thank the Conseil Régional d'Aquitaine and the Service Interentreprise de Santé au Travail (Association d'Hygiene Industrielle de Bordeaux, AHI33) for the support of this work and Pr Mohamed Sidatt Cheikh El Moustaph for his contribution to the biological monitoring in Mauritania.

Funding

This work presents independent research. It is supported by a grant form the French Ministry of Health (grant reference number [PHRC-I n°13-077]).

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data to this article can be found online at https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2020.122305.

References

[1] D.J. Booser, G.N. Hortobagyi, Anthracycline antibiotics in cancer therapy: focus on drug resistance, Drugs 47 (1994) 223–258.
[2] NIOSH, NIOSH Alert-Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Setting, National Institute for Occupational Safety and Health. Centers for Disease Control and Prevention, Cincinnati, 2004.
[3] IARC, Some Antineoplastic and Immunosuppressive Agents, Lyon, 1981. http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Some-Antineoplastic-And-Immunosuppressive-Agents-1981 (accessed October 25, 2019).
[4] IARC, Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1–42, IARC, Lyon, 1987. http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-Supplements/Overall-Evaluations-Of-Carcinogenicity-An-Updating-Of-IARC-Monographs-Volumes-1%E2%80%9342-1987 (accessed October 25, 2019).
[5] IARC, Some Antiviral and Antineoplastic Drugs, and Other Pharmaceutical Agents,

Lyon, 2000. http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Some-Antiviral-And-Antineoplastic-Drugs-And-Other-Pharmaceutical-Agents-2000 (accessed October 25, 2019).
[6] R. Law, P. Bozzo, G. Koren, A. Einarson, FDA pregnancy risk categories and the CPS, Can. Fam. Phys. 56 (2010) 239–241.
[7] NIOSH, List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2016, Centers for Disease Control and Prevention National Institute for Occupational Safety and Health, 2016.
[8] V.T. DeVita Jr., T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg, R.A. DePinho, R.A. Weinberg (Eds.), Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology, 9th revised North American ed edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2011.
[9] T.H. Connor, M.A. McDiarmid, NIOSH - Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings, CA Cancer J. Clin. 56 (2006) 354–365. https://doi.org/10.3322/canjclin.56.6.354.
[10] L. Lehman-McKeenan, Absorption, distribution, and excretion of toxicants, in: C.D. Klaassen (Ed.), Casarett & Doull's Toxicology The Basic Science of Poisons, eighth ed., Mc Graw Hill, New-York, 2013, pp. 153–183.
[11] L.L. Aylward, S.M. Hays, R. Smolders, H.M. Koch, J. Cocker, K. Jones, N. Warren, L. Levy, R. Bevan, Sources of variability in biomarker concentrations, J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev. 17 (2014) 45–61, https://doi.org/10.1080/10937404.2013.864250.
[12] N. Lepage, M. Canal-raffin, A. Villa, Occupational exposure to antineoplastic drugs: informations for biological monitoring, Toxicol. Anal. Clin. 29 (2018) 387–417, https://doi.org/10.1016/j.toxac.2018.01.001.
[13] P.J. Sessink, R.P. Bos, Drugs hazardous to healthcare workers. Evaluation of methods for monitoring occupational exposure to cytostatic drugs, Drug Saf. 20 (1999) 347–359, https://doi.org/10.2165/00002018-199920040-00004.
[14] G. Tranfo, The growing importance of the human biomonitoring of exposure, Int. J. Environ. Res. Public Health 17 (2020), https://doi.org/10.3390/ijerph17113934.
[15] T. Kibby, A review of surface wipe sampling compared to biologic monitoring for occupational exposure to antineoplastic drugs, J. Occup. Environ. Hyg. 14 (2017) 159–174, https://doi.org/10.1080/15459624.2016.1237026.
[16] T.H. Connor, M.D. Zock, A.H. Snow, Surface wipe sampling for antineoplastic (chemotherapy) and other hazardous drug residue in healthcare settings: methodology and recommendations, J. Occup. Environ. Hyg. 13 (2016) 658–667, https://doi.org/10.1080/15459624.2016.1165912.
[17] K.E. Maudens, C.P. Stove, W.E. Lambert, Quantitative liquid chromatographic analysis of anthracyclines in biological fluids, J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 879 (2011) 2471–2486, https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2011.07.01.
[18] P.I. Mathias, T.H. Connor, C. B'Hymer, A review of high performance liquid chromatographic-mass spectrometric urinary methods for anticancer drug exposure of health care workers, J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 1060 (2017) 316–324, https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.06.028.
[19] V. Izzo, B. Charlier, E. Bloise, M. Pingeon, M. Romano, A. Finelli, A. Vietri, V. Conti, V. Manzo, M. Alfieri, A. Filippelli, F. Dal Piaz, A UHPLC-MS/MS-based method for the simultaneous monitoring of eight antiblastic drugs in plasma and urine of exposed healthcare workers, J. Pharm. Biomed. Anal. 154 (2018) 245–251, https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.03.024.
[20] C. Sottani, G. Tranfo, M. Bettinelli, P. Faranda, M. Spagnoli, C. Minoia, Trace determination of anthracyclines in urine: a new high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for assessing exposure of hospital personnel, Rapid Commun. Mass Spectrom. 18 (2004) 2426–2436, https://doi.org/10.1002/rcm.1642.
[21] G. Fabrizi, M. Fioretti, L. Mainero Rocca, Dispersive solid-phase extraction procedure coupled to UPLC-ESI-MS/MS analysis for the simultaneous determination of thirteen cytotoxic drugs in human urine, Biomed. Chromatogr. 30 (2016) 1297–1308, https://doi.org/10.1002/bmc.3684.
[22] NIOSH, Workplace solutions. Personal Protective Equipment for Health Care Workers Who Work with Hazardous Drugs, National Institute for Occupational Safety and Health. Centers for Disease Control and Prevention, Cincinnati, 2009.
[23] OSHA, Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs, Occupational Safety and Health Administration, 2020. https://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/controlling_occex_hazardousdrugs.html (accessed July 8, 2020).
[24] C. Sottani, P. Rinaldi, E. Leoni, G. Poggi, C. Teragni, A. Delmonte, C. Minoia, Simultaneous determination of cyclophosphamide, ifosfamide, doxorubicin, epirubicin and daunorubicin in human urine using high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry: bioanalytical method validation, Rapid Commun. Mass Spectrom. 22 (2008) 2645–2659, https://doi.org/10.1002/rcm.3657.
[25] EMEA, Guideline on bioanalytical method validation - EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), EMEA, 2012.
[26] EMEA, ICH Topic Q 2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. Note for guidance on validation of analytical procedures: text and methodology, European Medicines Agency, London, 1995.
[27] M. Hirst, S. Tse, D.G. Mills, L. Levin, D.F. White, Occupational exposure to cyclophosphamide, Lancet 1 (1984) 186–188, https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)92111-1.
[28] WHO, Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace. Guidelines. Volume n°1, World Health Organization, Geneva, 1996.
[29] A. Pethran, R. Schierl, K. Hauff, C.-H. Grimm, K.-S. Boos, D. Nowak, Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations, Int. Arch. Occup. Environ. Health 76 (2003) 5–10, https://doi.org/10.1007/s00420-002-0383-8.
[30] M. Pieri, L. Castiglia, P. Basilicata, N. Sannolo, A. Acampora, N. Miraglia, Biological monitoring of nurses exposed to doxorubicin and epirubicin by a validated liquid chromatography/fluorescence detection method, Ann. Occup. Hyg. 54 (2010) 368–376, https://doi.org/10.1093/annhyg/meq006.
[31] A. Dhersin, B. Atgé, B. Martinez, K. Titier, M. Rousset, M. Sidatt Cheikh El Moustaph, C. Verdun-Esquer, M. Molimard, A. Villa, M. Canal-Raffin, Biomonitoring of occupational exposure to 5-FU by assaying α-fluoro-β-alanine in urine with a highly sensitive UHPLC-MS/MS method, Analyst 143 (2018) 4110–4117, https://doi.org/10.1039/c8an00479j.
[32] M. Canal-Raffin, K. Khennoufa, B. Martinez, Y. Goujon, C. Folch, D. Ducint, K. Titier, P. Brochard, C. Verdun-Esquer, M. Molimard, Highly sensitive LC-MS/MS methods for urinary biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate antineoplastic drugs and routine application, J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. (2016), https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.10.021.
[33] ANSM, Directory of pharmaceutical specialties, French National Agency for Medicines and Health Products' Safety (2020). http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/ (accessed July 1, 2020).
[34] FDA, Drug approvals and databases, Food And Drug Administration. (2020). https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases (accessed July 1, 2020).
[35] K. Mross, P. Maessen, W.J. van der Vijgh, H. Gall, E. Boven, H.M. Pinedo, Pharmacokinetics and metabolism of epidoxorubicin and doxorubicin in humans, J. Clin. Oncol. 6 (1988) 517–526, https://doi.org/10.1200/JCO.1988.6.3.517.
[36] C.M. Camaggi, R. Comparsi, E. Strocchi, F. Testoni, B. Angelelli, F. Pannuti, Epirubicin and doxorubicin comparative metabolism and pharmacokinetics. A cross-over study, Cancer Chemother. Pharmacol. 21 (1988) 221–228, https://doi.org/10.1007/BF00262774.
[37] J. Robert, F. Rigal-Huguet, P. Hurteloup, Comparative pharmacokinetic study of idarubicin and daunorubicin in leukemia patients, Hematol. Oncol. 10 (1992) 111–116, https://doi.org/10.1002/hon.2900100207.
[38] SCOEL, List of recommended health-based biological limit values (BLVs) and biological guidance values (BGVs), European commission. Employment, Social Affairs & Inclusion. Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, Brussels, 2014. file:///Users/antoine/Downloads/SCOEL%20Recommended%20BLVs-BGVs%20June%202014-1.pdf.
[39] M. Koller, A. Böhlandt, C. Haberl, D. Nowak, R. Schierl, Environmental and biological monitoring on an oncology ward during a complete working week, Toxicol. Lett. 298 (2018) 158–163, https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.05.002.
[40] R. Lauwerys, P. Hoet, Industrial Chemical Exposure. Guidelines for Biological Monitoring, third ed., CRC Press, Boca Raton (USA), 2001.

3.1.2 **Résultats complémentaires - Discussion**

Cette méthode de dosages d'IBE urinaires spécifiques de l'exposition professionnelle aux anthracyclines est une méthode de dosage spécifique. En effet, aucune interférence avec des composés endogènes urinaires n'a été détectée par spectrométrie de masse en tandem, pour chacune des transitions de quantification et de confirmation des trois molécules et de l'étalon interne. De même, aucune interférence avec d'autres MAC, comme le cyclophosphamide, l'ifosfamide, l'étoposide, la mitomycine, la gemcitabine, le méthotrexate, la cytarabine, la dacarbazine, le paclitaxel, le pemetrexed, la vincristine et le 5-fluorouracil, largement utilisés simultanément avec les anthracyclines, n'a été détectée pour chacune des transitions de quantification et de confirmation des trois anthracyclines et de l'étalon interne.

La méthode validée est très sensible, abaissant la limite de quantification (LQ) pour l'épirubicine à 10 ng/L par rapport aux méthodes publiées (meilleure LQ = 100 ng/L par LC-MS/MS [276] et par UHPLC-MS/MS [277]) et égalisant les valeurs de LQ par rapport aux méthodes publiées pour la daunorubicine et la doxorubicine (meilleure LQ = 10ng/L par UHPLC-MS/MS [219]). La limite de détection (LD) a été abaissée à 5 ng/L pour les 3 MAC.
Un professionnel exposé a été considéré comme contaminé par une anthracycline si, dans son échantillon d'urine, un pic chromatographique de doxorubicine et/ou de daunorubicine et/ou d'épirubicine a été détecté avec un signal égal ou supérieur à celui de la valeur LQ ou avec un signal compris entre les valeurs de la LD et LQ.

Cette méthode de dosage a été appliquée avec succès dans le cadre d'une SBEP de routine menée au sein de neuf établissements de soins dont huit Français et un de Mauritanie. Une SBEP aux anthracyclines a été prescrite chez 77 professionnels exposés, dont 29 infirmières, 10 agents de service hospitalier, 18 aides-soignants, 13 techniciens en pharmacie, 2 pharmaciens et 5 vétérinaires. Soixante-dix-sept prélèvements urinaires ont été collectés et analysés avec cette méthode. Les concentrations urinaires d'anthracyclines mesurées ici étaient inférieures à la valeur de la LQ de la méthode d'analyse dans la plupart des échantillons, Parmi les 77 prélèvements urinaires, 2 échantillons d'urine se sont révélés positifs, soit 2,6 % des professionnels exposés. Il s'agissait d'une infirmière française dont l'épirubicine a été quantifiée à une concentration urinaire de 17,7 ng/L et d'un aide-soignant de Mauritanie dont la concentration urinaire mesurée en doxorubicine était de 218 ng/L. Il est à noter que la

contamination interne en épirubicine n'aurait pas été détectée ni quantifiée avec les méthodes publiées précédemment [276,277] dont la valeur de la LQ, définie comme 10 fois le bruit de fond, était de 100 ng/L.
Cinq études de surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux anthracyclines menées en Europe auprés de professionnels exposés ont été publiées. Deux études ont rapporté un pourcentage de professionnels ayant une contamination interne par la doxorubicine et/ou l'épirubicine similaire à celui rapporté dans ce travail (5,5% étude de Pethran *et al.* [278] ; 8,9% étude de Pieri *et al*. [274]). Deux autres études n'ont rapporté aucun cas de contamination [219,277]. Seul Sottani *et al.* [214] ont rapporté un porucentage de contamination interne plus élevé (20%). Il s'agissait de professionnels travaillant dans une usine de fabrication de médicaments. Jusqu'à présent, aucun cas de contamination par la daunorubicine n'a été rapporté.

Actuellement, l'évaluation des risques pour les professionnels exposés aux MAC n'est pas possible car aucune valeur toxicologique de référence urinaire en milieu travail pour ces MAC n'est disponible (valeur limite biologique (VLB) ou valeur biologique d'interprétation (VBI)) [38]. L'impact sur la santé d'un faible niveau de contamination interne aux MAC (c'est-à-dire leur présence dans les urines) n'est actuellement pas connu et la concentration de MAC dans les urines ne peut pas être interprétée. Compte tenu de l'effet cancérigène probablement sans seuil et de l'effet reprotoxique de ces médicaments, le principe ALARA "As Low-level As Reasonably Achievable" doit s'appliquer [88,279]. Il est donc important d'obtenir des concentrations urinaires d'IBE les plus faibles possibles, c'est-à-dire inférieures à la LQ de la méthode analytique.

En attendant, une valeur toxicologique de référence urinaire en milieu travail, la seule présence d'IBE spécifique aux MAC dans les urines de professionnels exposés permet de mettre en évidence la contamination interne du personnel et doit déclencher des mesures correctives par le médecin du travail. En effet, la contamination interne doit être considérée comme un échec des mesures de prévention comme par exemple, le non-respect du port des équipements de protection individuelle ou le non-respect des pratiques d'hygiène hospitalière ou une inefficacité des équipements de protection collective.
Ainsi, dans les deux hôpitaux où une contamination interne aux anthracyclines a été détectée, les médecins du travail ont observé lors d'une étude de poste que les professionnels exposés portaient des gants de manière irrégulière. Afin de réduire cette contamination interne, des recommandations disponibles au plan international leur ont été communiquées et des

prélèvements de surface ont été proposés pour évaluer la contamination du lieu de travail et l'efficacité des procédures de décontamination des surfaces.

Dans le cadre de l'étude CACIES, trois autres méthodes analytiques ont été utilisées pour la détection et le dosage urinaire des IBE spécifiques des MAC étudiés :

- une méthode pour le dosage du FBAL urinaire, développée, validée et mise en place au laboratoire pendant l'étude,
- deux autres méthodes pour le dosage du cyclophosphamide-ifosfamide et méthotrexate urinaire, déjà existantes avant cette étude mais qui ont été optimisées en termes de sensibilité.

Les points forts de l'ensemble des quatres méthodes analytiques utilisées dans l'étude CACIES sont :

- le protocole de validation de méthode de bioanalyse employé conformément aux directives de l'EMA [271],
- leur sensibilité, avec des valeurs de limite de détection et de quantification très basses, parmi les plus basses rapportées dans la littérature (cf paragraphe 1.4.2.4) permettant la détection de traces d'IBE urinaires de l'ordre du ng/L; ces quatres méthodes ont par ailleurs toutes étaient publiées dans des revues internationales [1–3],
- l'utilisation d'un étalon interne isotopique pour chaque méthode afin de tenir compte de l'effet matrice potentiel pouvant survenir selon le type d'urines,
- l'étude de la stabilité des IBE dans l'urine pendant le transport et le stockage qui a été étudiée.

Par ailleurs, ces méthodes analytiques sont des outils adaptés et performants permettant de mener une surveillance biologique de l'exposition professionnelle à différents MAC afin d'évaluer l'efficacité des mesures de protection collective et individuelle mis en place, d'assurer la traçabilité de l'exposition professionnelle aux MAC et de documenter les accidents exposants.

L'application de ces quatre méthodes de dosages dans le cadre de l'étude CACIES est présentée au paragraphe suivant.

3.2 Etude CACIES : données de contamination interne du personnel infirmier

3.2.1 Résultats (Article n°4)

Depuis les années 1980, de nombreuses études ont mis en évidence la contamination interne du personnel infirmer et autres personnels par les MAC dans le cadre de leur activité professionnelle [117,229]. Cette contamination interne est toujours d'actualité. En effet, au cours de la dernière décennie, d'après les données de biométrologie de 23 études réalisées entre 2010-2015, le pourcentage de professionnels ayant une contamination interne par les MAC était de l'ordre de 21 % [15]. Cependant, les données disponibles en France sont rares.

Dans ce contexte, l'étude CACIES visait à fournir des données récentes et disponibles à l'échelle internationale sur la contamination interne par les MAC chez le personnel infirmier administrant des MAC et/ou prenant en charge des patients traités par MAC dans des établissements de soins français. Les résultats de ce travail sont présentés sous la forme d'un article scientifique qui a été publié dans le journal International Archives of Occupational and Environmental Health.

International Archives of Occupational and Environmental Health
https://doi.org/10.1007/s00420-021-01706-x

ORIGINAL ARTICLE

Nurses' internal contamination by antineoplastic drugs in hospital centers: a cross-sectional descriptive study

Antoine Villa[2,3] · Mathieu Molimard[1,4] · Dunia Sakr[5] · Régis Lassalle[5] · Emmanuelle Bignon[5] · Béatrice Martinez[4] · Magali Rouyer[5] · Simone Mathoulin-Pelissier[2] · Isabelle Baldi[2,6] · Catherine Verdun-Esquer[6] · Mireille Canal-Raffin[1,2,7]

Received: 17 December 2020 / Accepted: 9 March 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Abstract

Objective The aim of this study was to assess internal antineoplastic drugs (ADs) contamination in the nursing staff in French hospital centers, using highly sensitive analytical methods.

Methods This cross-sectional study included nurses practicing in care departments where at least one of the five ADs studied was handled (5-fluorouracil, cyclophosphamide, doxorubicin, ifosfamide, methotrexate). The nurses study participation lasted 24 h including collection of three urine samples and one self-questionnaire. All urine samples were assayed by ultra-high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry methods with very low value of the lower limit of quantification (LLOQ).

Results 74 nurses were included, 222 urine samples and 74 self-questionnaires were collected; 1092 urine assays were performed. The percentage of nurses with internal AD contamination was 60.8% and low levels of urinary concentrations were measured. Regarding nurses with internal contamination ($n=45$), 42.2% presented internal contamination by methotrexate, 37.8% by cyclophosphamide, 33.3% by ifosfamide, 17.8% by 5-fluorouracil metabolite and 6.7% by doxorubicine. Among the positive assays, 17.9% ($n=26/145$) were not explained by exposure data from the self-questionnaire but this could be due to the skin contact of nurses with contaminated work surfaces.

Conclusions This study reported high percentage of nurses with internal ADs contamination. The low LLOQ values of the used analytical methods, allowed the detection of ADs that would not have been detected with the current published methods: the percentage of contamination would have been 17.6% instead of the 60.8% reported here. Pending toxicological reference values, urine ADs concentrations should be reduced as low as reasonably achievable (ALARA principle).

Keywords Biomonitoring · Urine analysis · Antineoplastic drugs · Occupational exposure · Internal contamination · Nurses

✉ Mireille Canal-Raffin
mireille.canal-raffin@u-bordeaux.fr

1 Laboratoire de Pharmacologie Clinique Et Toxicologie, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

2 Epicene Team, Bordeaux Population Health Research Center, Inserm, University of Bordeaux, UMR 1219, 33000 Bordeaux, France

3 Consultation de Pathologie Professionnelle, Hôpital Timone, 13005 Marseille, France

4 Pharmacoepidemiology Team, Bordeaux Population Health Research Center, Inserm, University of Bordeaux, UMR 1219, 33000 Bordeaux, France

5 Bordeaux PharmacoEpi (BPE, CIC 1401), Université de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

6 Service Santé Travail Environnement, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

7 Equipe Epidémiologie Des Cancers, Environnement Et Exposition, INSERM U1219, Bordeaux Population Health, Université de Bordeaux, Bât 1A, Carreire, Zone Nord, Case 36, 33076 Bordeaux Cedex, France

Published online: 22 May 2021

Introduction

The number of cancer cases worldwide is constantly increasing with more than 18 million new cases in 2018 (GLOBOCAN 2020). Chemotherapy based on antineoplastic drugs (ADs) is one of the most widely used therapies in the treatment of cancer.

More than one hundred ADs are currently marketed. Most of them are on the list of "dangerous to handle" drugs issued by the US National Institute for Occupational Research and Safety (NIOSH) (NIOSH 2016) because of their classification as carcinogenic drugs by IARC (IARC 1981; IARC 1987; IARC 2000; IARC 2012) and/or as reprotoxic compounds by the FDA (Law et al. 2010; NIOSH 2016). Since the 1970s, epidemiological studies conducted with nurses handling AD have shown an increase in risk of cancers (Skov et al. 1992; Ratner et al. 2010) such as leukemia (Skov et al. 1992) and/or reprotoxic effects such as spontaneous abortions, fetal malformations, decreased fertility, risk of uterine growth retardation and prematurity (Connor et al. 2014; Zhang et al. 2016; Nassan et al. 2020).

Occupational exposure to ADs concerns a growing number of workers. For example, in France more than 91,900, including 74,000 nurses and nursing assistants were counted in 2017 (SUMER survey data) and could potentially have internal contamination by these drugs. Several professions are concerned by this occupational exposure (Matinet et al. 2020): pharmacy technicians, pharmacists, couriers, nurses, assistant nurses, hospital agents, physicians, etc.. The contamination of health professionals can occur via the respiratory and/or dermal and/or oral route (Connor and McDiarmid 2006), directly through ADs handling or indirectly through contact with treated patients and their excreta, sheets and soiled linen (Fransman et al. 2005).

Consequently, with regard to the dangerousness of ADs and the exposure of health professionals in the course of their work, internal contamination of these professionals by ADs is therefore a major occupational health concern.

The risk assessment process consists of a hazard and exposure assessment. Since ADs are among the most widely used therapies in the treatment of cancers, it is not possible to eliminate or even substitute them. Elimination of the hazard is thus not possible. Therefore, in the risk assessment process for ADs, the only remaining possibility is to act on the exposure, which will eliminate or limit the internal contamination of health professionals.

For assessing occupational exposure to ADs, three tools are available. These tools are atmospheric metrology, monitoring of workplace surface and biological monitoring.

The indication of atmospheric metrology remains rare, even exceptional [hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) or pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC)] and is rather reserved for the field of research because of the difficulties related to sampling and dosage methods and the variations observed in the literature. Monitoring of workplace surface is a useful tool to identify sources of environmental contamination, to help in the implementation of corrective measures, to verify the effectiveness of the surface decontamination process and to insure a monitoring of these surfaces.

Biological monitoring is “the measurement and assessment of workplace agents or their metabolites either in tissues, secreta, excreta, expired air on any combination of these to evaluate exposure and health risk compared to an appropriate reference” (Berlin et al. 1982; WHO 1996).

Monitoring of workplace surface is a complementary tool for biological monitoring but as Kibby et al., concluded in a review, “there is no statistically significant correlation between wipe sampling and urine monitoring” (Kibby 2017).

ADs exposure assessment strategies differ from country to country. A review of the literature highlights that in Europe exposure is more frequently assessed by urine biological monitoring, whereas other countries favor workplace surface monitoring (Hon et al. 2014).

Recently, published French guidelines on the biological monitoring of occupational exposure to hazardous compounds recommend starting the assessment of occupational exposure through biological monitoring (Nisse et al. 2017). Indeed, it is the best tool for internal contamination assessment since it allows to take into account, at the level of each individual, all exposure pathways (respiratory, dermal, oral), the wearing or not of the individual protective equipment, their effectiveness, personal hygiene practices, gestures and professional practices, and ADs amount handled (Lehman-McKeenan 2013; Aylward et al. 2014; Lepage et al. 2018).

Since the 1980s, numerous studies have highlighted the internal contamination of nurses and other staff with ADs in the course of their professional activity (Hirst et al. 1984; Evelo et al. 1986). This internal contamination is still relevant during the last decade: the percentage of healthcare professionals with internal ADs contamination is in the order of 21% (based on biometrology data from 23 studies conducted between 2010 and 2015 (Poupeau et al. 2016)). However, the data available on the Biological Monitoring of Occupational Exposures to ADs in France are scarce: four publications present validation data of analytical methods with routine application in occupational health (Ndaw et al. 2010; Canal-Raffin et al. 2016; Dhersin et al. 2018; Villa et al. 2020), one is a study conducted in the specific context of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) (Villa et al. 2015) and one is a study published in french and not available internationally (Ndaw et al. 2018).

In this context, the present study aimed to provide recent and internationally available data on internal contamination by ADs (i.e. percentage of nurses with internal contamination and urinary ADs concentrations level) in nurses administering ADs and/or taking care of patients treated by ADs in French hospitals. The originalities of this study layed in the use of highly sensitive ADs analytical methods, the coupling of internal contamination data with exposure data collected through a self-questionnaire and in the development of a protocol adapted to routine ADs biological monitoring of occupational exposures, for urine sample collection and biomarker analysis (Villa et al. 2019).

Materials and methods

Study design and population

This study was a cross-sectional, observational, descriptive and multicenter study carried out in two French hospitals (University Hospital of Bordeaux and IUCT- Oncopôle of Toulouse). The full study protocol has been described previously (Villa et al. 2019).

The target population consisted of nurses occupationally exposed to ADs. Participation in the study was voluntary and confidential and lasted 24 h for each nurse. The inclusion criteria and exclusion criteria were detailed previously (Villa et al. 2019).

Five ADs (cyclophosphamide (CP), ifosfamide (IF), methotrexate (MTX), 5-fluorouracil (5-FU) and doxorubicin (DOXO)) were selected for this study based on three criteria: the dangerousness of the ADs to handling, the consumption of ADs by each hospital center studied and the ability to measure these ADs in human urine (urinary elimination of ADs, adapted analytical methods).

Annual data on the consumption of ADs by care departments were provided by the pharmacy department of each hospital center. These data were used to select care departments according to the frequency of handling the ADs studied: at least one of the five ADs studied had to be handled at least twice a week.

Collection of urine samples

Three urine samples were collected per nurse on the day of study participation, as described previously (Villa et al. 2019). Briefly, the first urine sample (S1) was collected at "time S1" i.e. within the 3 h before the start of the work, the second urine sample (S2) at "time S2" i.e. within 2 h following the end of the work and the third urine sample (S3) "time S3" i.e. between 7 and 10 h after the end of the work. S1 was collected to document internal contamination following ADs exposure on the days of work prior to study participation, S2 to document internal contamination following ADs exposure during the first hours of work on the day of study participation and S3 to document internal contamination following ADs exposure during the last hours of work on the day of study participation. The time period for S3 sample collection, i.e. 7 and 10 h after the end of the work was chosen to take into account for the delayed absorption through the skin as reported by Hirst et al. (1984).

For time S1, nurses were asked to collect urine sample after several consecutive days of work. For S3, they were allowed to collect urine sample the next morning, upon awakening, if the sample was to be taken while they were asleep.

Urine samples were collected in a 30 mL polypropylene pot and outside the workplace to avoid the risk of external contamination of the samples at the time of collection. Prior to collection, nurses were instructed to wash their hands and remove their work clothes.

The urine samples were stored and transported within 72 h, at + 4 °C to a central laboratory (the pharmacology and toxicology laboratory of the Bordeaux University Hospital). They were then aliquoted into four aliquots and stored at − 20 °C until analysis.

Urine sample analysis

Each urine sample was analyzed for the detection and quantification of urinary biomarkers specific to exposure to the 5 ADs studied. The biomarkers were the ADs themselves (cyclophosphamide, ifosfamide, methotrexate, doxorubicin) or their urinary metabolite (alfa-fluoro-beta-alanine (FBAL) which is the urinary metabolite of 5-fluorouracil).

For these analyses, four extraction methods were performed on urine aliquots: a liquid/liquid extraction method was applied for the CP and IF assays and three different solid phase extraction methods were applied for the MTX, the FBAL and the DOXO assays. After urine extractions, drugs were identified and quantified by four analytical methods developed and validated for this study by the central laboratory according to EMA guidelines (EMA 2011).

An ultra-high-performance liquid chromatography system was used, coupled with tandem mass spectrometry (UHPLC-MS/MS). The UHPLC-MS/MS system was composed of a Shimadzu® LC-20A chromatographic system (Kyoto, Japan) associating two pumps (LC-20ADXR) with an auto-sampler (SIL-20ACXR), a column oven (CTO-10A), a degasser ($DGU\text{-}20A_{3R}$), a valve unit (FCV-11AL) and coupled with QTRAP 5500 tandem mass spectrometer (Sciex®, Framingham, USA) equipped with Turbo V ionization source, triple quadrupole and ion trap.

All four methods had a high sensitivity and high specificity. The value of the limit of detection (LOD) was 1 ng/L for CP, IF, and MTX, 5 ng/L for DOXO and 14 ng/L for FBAL.

For DOXO and FBAL, the methods have been previously published (Dhersin et al. 2018; Villa et al. 2020) and the lower limit of quantification (LLOQ) was respectively 10 ng/L (Villa et al. 2020) and 20 ng/L (Dhersin et al. 2018).

For CP, IF and MTX, the previous published analytical methods (Canal-Raffin et al. 2016) were optimized for this study due to the change of equipment and the limit of quantification (LLOQ) values were lowered from 20 to 2.5 ng/L.

All positive urine samples were systematically checked with a second assay. When the volume of urine collected was insufficient to perform the analysis of the 5 ADs to be studied, the analyses that were carried out in priority were those for the ADs whose exposure was reported by the nurses in the self-questionnaire.

In addition to the ADs assays, urinary creatinine was measured for each urine sample by a modified Jaffe method (Chasson et al. 1960) on AU5400 from Beckman Coulter. The urinary creatinine concentration made it possible to take into account the dilution of sample (Newman et al. 1994; WHO 1996) and thus to better interpret the urinary ADs elimination kinetics data across the three samples. Moreover, urinary creatinine concentration allowed to determine the conformity of the urine samples collected: the minimum and maximum normal value of the urinary creatinine retained should not exceed 0.3 g/L and 3 g/L creatinine respectively (Barr et al. 2005). Urinary ADs concentrations were normalized by dividing them by the urinary creatinine concentration of the same aliquot. Thus, the results of the urinary ADs concentration were expressed in (ng/L) and (ng/g creatinine).

Collected data

A self-questionnaire for nurses was developed for this study (Villa et al. 2019). It collected several data, previously detailed (Villa et al. 2019), including demographic data, ADs exposure data for the seven days prior to the day of study participation and the day of urine sampling (type of ADs handled and/or ADs received by patients cared for by nurses; number of days worked in the seven days prior to the day of study participation).

Outcome variables

The first outcome variable was the result of the urinary assay of a specific biomarker of AD exposure. This "urine assay" variable was considered positive when the AD was detected at trace levels (i.e. AD concentration between the LOD – LLOQ) or present at a quantifiable concentration (> LLOQ).

The second outcome variable studied the positivity or negativity of a urine sample. The "urine sample" variable was considered positive if at least one of the 5 urine ADs assays was positive for that sample.

The third outcome variable investigated the presence or absence of internal contamination in nurses. The “internal contamination” was asserted for a nurse when at least one of her three urine samples was positive, i.e., at least one of the five ADs studied was detected in at least one of the three urine samples collected.

The term “day of sampling” was defined as the day of the nurse participation in the study including the collection of the three urine samples coupled with the filling of the self-questionnaire.

Nurses with internal contamination were divided into 3 categories (Table 1), according to the time of their contamination: "on the seven days prior to the day of sampling only", "on the day of sampling only" and " on the seven days prior to the day of sampling and the day of sampling”. This moment of contamination was determined from the interpretation of the elimination kinetics of the ADs, i.e. from the data on the evolution of the urinary concentrations (in ng/g of creatinine) of each of the 5 ADs over time. The classification of the moment of internal contamination of nurses by these ADs was carried out by taking into account the kinetics of elimination of the ADs, i.e. the data of evolution of the urinary concentrations (in ng/g of creatinine) of each of the 5 ADs over time.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SAS® software (SAS Institute, v9.4, North Carolina, USA). The percentage of nurses with internal ADs contamination was calculated by relating the number of nurses with internal contamination with at least one of the ADs studied in at least one of the 3 urine specimens to the total number of subjects included. This percentage was calculated globally and then detailed by molecule and time of collection. The range of concentration levels measured was also described for each sampling time and each drug.

The statistical analysis included a descriptive analysis of data collected from the self-questionnaire. Among the nurses contaminated on the day of sampling, a McNemar Test was used to compare the percentage of samples positive to S2 and S3. Among the S3 positive samples, a Chi-square test was used to compare the percentage of positive samples collected between 7 and 10 h after the end of work shift and those collected after 10 h after the end of the work shift. A Wilcoxon signed-rank test was used to compare the distribution of time intervals between the time of sample collection (S1) and the time of the start of work shift, between positive and negative urine samples. The same test was used to compare the distribution of time intervals between the time of sample collection (S2 or S3) and the time of the end of work

Table 1 Strategy for classifying nurses according to the timing of their internal ADs contamination

Timing of internal ADs contamination	Results of urine assays		
	At time S1	At time S2	At time S3
In the last 7 days only	+	−	−
	+	+ with [S1] > [S2][a]	−
	+	+ with [S1] > [S2][a]	+ with [S2] > [S3][a]
On the day of sampling only	−	+	−
	−	−	+
	−	+	+
On the day of sampling and for the previous seven days	+	+ with [S2] > [S1][a]	−
	+	+ with [S2] > [S1][a]	+
	+	−	+

+ for positive urine assay, − for negative urine assay, *[S1]* AD concentration at time S1, *[S2]* AD concentration at time S2, *[S3]* AD concentration at time S3

[a]The comparison of AD concentrations between two times of sampling (S1 and S2; S2 and S3) was done on the same type of molecule and with concentrations expressed in ng/g of creatinine

shift, between positive and negative urine samples. For each collection time (S1, S2, S3), the Wilcoxon signed-rank test was used to compare the distribution of urinary creatinine concentrations between positive and negative urine samples. All statistical tests were two-tailed with significance level of 0.05.

Missing values for assays not performed were replaced by default as being below the LOD of the method i.e. negative assay.

Results

Characteristics of the population

Among the selected care departments, 74 nurses participated in the study on a voluntary basis. The average age of participants was 34.3 ± 9.2 years (22–59; min–max) and 93.2% ($n = 69/74$) were female.

Seventy-four self-questionnaires were collected as well as all of the expected urine samples ($n = 222$, i.e. $n = 74$ samples at each time S1, S2 and S3) for the 74 nurses included. Moreover, 98.4% ($n = 1092/1110$) of the 1110 assays expected were performed (i.e. $n = 370$ assays at each time S1, S2 and S3); 1.62% of the assay data were missing ($n = 18$ assays) because, in these cases there was not enough urine to perform all four analytical methods.

Exposure data

The nurses included worked on average 3.9 ± 1.4 days prior to the day of the study and during this time 79.7% of the nurses ($n = 59/74$) declared to be exposed at least once to at least one of the 5 ADs studied.

On the day of sampling, 100% of the nurses included reported to be exposed at least once to at least one of the 5 ADs studied (inclusion criteria): 41.9% ($n = 31/74$) of nurses to one drug only, 40.5% ($n = 30/74$) to 2 drugs, 12.2% ($n = 9/74$) to 3 drugs, 5.4% ($n = 4/74$) to 4 drugs and none to the 5 ADs studied.

Exposure to ADs according to the nature of ADs reported by nurses in the self-questionnaire was detailed in Table 2, globally (i.e. whatever the day of exposure) and according to the ADs exposure periods (i.e. during the 7 days prior to the day of sampling and on the day of sampling). The CP followed by MTX are the ADs most frequently reported by nurses regarding their exposure, whatever the day of exposure (Table 2).

Internal contamination data in included nurse population

Among the nurses included, internal contamination by at least one of the five ADs studied was found in 60.8% ($n = 45/74$) of them. The percentage of positive urine samples for at least one of the five ADs studied was 50.9% ($n = 113/222$) and for positive assays, this percentage was 13.3% ($n = 145/1092$). Depending on the time of sampling, the percentage of positive urine samples was 48.6% ($n = 36/74$) at time S1, 51.3% ($n = 38/74$) at time S2 and 54.1% ($n = 40/74$) at time S3.

The percentage of nurses with internal contamination and positive urine assays per ADs detected were reported in Table 2, globally (i.e. whatever the sampling time) and

Table 2 Nurses ADs Exposure, nurses with internal ADs contamination, positive urine assays, according to the nature of the 5 ADs studied and the day of exposure

Overall results whatever the day of exposure: % (*n*/*n*)

Antineoplastic drugs	Nurses ADs exposure	Nurses with internal ADs contamination	Positive urine assays
CP	58.1 (43/74)	23.0 (17/74)	18.9 (42/222)
MTX	50.0 (37/74)	25.7 (19/74)	21.2 (47/222)
DOXO	37.8 (28/74)	4.1 (3/74)	1.3 (3/222)
IF	23.0 (17/74)	20.3 (15/74)	15.8 (35/222)
5-FU (FBAL)[a]	23.0 (17/74)	10.8 (8/74)	8.1 (18/222)

Results concerning an exposure occurring during the 7 days prior to the day of sampling: % (*n*/*n*)

Antineoplastic drugs	Nurses ADs exposure	Nurses with internal ADs contamination	Positive urine assays at time S1
CP	43.2 (32/74)	17.6 (13/74)	17.6 (13/74)
MTX	40.5 (30/74)	23.0 (17/74)	23.0 (17/74)
DOXO	24.3 (18/74)	1.3 (1/74)	1.3 (1/74)
IF	14.9 (11/74)	12.2 (9/74)	12.2 (9/74)
5-FU (FBAL)[a]	17.6 (13/74)	6.7 (5/74)	6.7 (5/74)

Results concerning an exposure occurring the day of sampling: % (*n*/*n*)

Antineoplastic drugs	Nurses ADs exposure	Nurses with internal ADs contamination[b]	Positive urine assays	
			At time S2	At time S3
CP	55.4 (41/74)	21.6 (16/74)	18.9 (14/74)	20.3 (15/74)
MTX	44.6 (33/74)	25.7 (19/74)	21.6 (16/74)	18.9 (14/74)
DOXO	37.8 (28/74)	2.7 (2/74)	0.0 (0/74)	2.7 (2/74)
IF	23.0 (17/74)	20.3 (15/74)	14.9 (11/74)	20.3 (15/74)
5-FU (FBAL)[a]	20.3 (15/74)	10.8 (8/74)	8.1 (6/74)	9.5 (7/74)

[a]Exposure to 5-FU or FBAL urine contamination or FBAL urine detection

[b]Nurses with internal AD contamination for at least one of the two sampling times, S2 and/or S3

according to the time of ADs exposure (on the previous seven days or on the day of sampling).

The most frequently detected ADs were MTX and CP, while DOXO was very little detected (< 5%). For each molecule assayed, the percentage of positive urine samples varied little over time.

The urinary concentrations for each AD studied, for all sampling times included, were shown in Table 3. Quantitatively, among the positive urine assays, 68.3% ($n = 99/145$)

Table 3 Positive urine assays and median concentration by AD

AD	Number of urine assays with AD trace concentration (i.e. between the LOD – LLOQ)	Urine concentrations Median (min–max; *n*[a])		Total positive urine assays
	n	ng/L	ng/g creatinine	*n*
DOXO	-	232.0 (87.0–459.0; 3)	176.2 (154.6–315.4; 3)	3
FBAL (5-FU metabolite)	2	41.5 (20.0–217.0; 16)	40.2 (9.3–433.0; 16)	18
IF	8	4.6 (2.6–25.5; 27)	3.2 (1.0–15.3; 27)	35
CP	18	4.9 (2.5–149.5; 24)	3.7 (1.6–130.5; 24)	42
MTX	18	5.5 (2.5–83.5; 29)		47

[a]Number of urine assays with AD concentration above the LLOQ

had concentrations above the LLOQ for all four methods and 31.7% ($n=46/145$) had concentrations at trace level. The highest median concentrations were obtained for DOXO (232.0 ng/L) and FBAL (41.5 ng/L). For IF, CP and MTX, the median concentrations were close to the limit of quantification (2.5 ng/L) of the corresponding methods.

Description of the nurses with internal contamination

Table 4 describes the nurses ($n=45$) for whom internal contamination was detected, by the time of their contamination, the number and type of molecules detected. Contamination occurred mainly by exposure in the days before the day of sampling and on the day of sampling (66.7%, $n=30/45$), mainly with a single molecule (68.9%, $n=31/45$) and mainly by MTX, or CP or IF.

Among the 45 nurses for whom internal contamination was detected, 13.3% (6/45) presented internal contamination only on the days prior to the day of sampling and 86.7% (39/45) had internal contamination at least on the day of the study (9/45) or on the day of the study and the days prior (30/45) (Table 4).

From the 39 nurses for whom contamination occurred on the day of the study, 84.6% ($n=33/39$) of them had a positive urine sample at time S2 and 89.7% ($n=35/39$) at time S3 (Table 5). There was no statistically significant difference between the two sampling times. (McNemar test; $p=0.5271$). For 25.6% (10/39) of the nurses, only one of the two samples taken at times S2 and S3 was positive: 10.3% (4/39) of the samples taken at time S2 and 15.4% (6/39) at time S3 (Table 5).

Among the positive assays, 82.1% ($n=119/145$) were explained by ADs exposure data reported in the self-questionnaire and 17.9% ($n=26/145$) were not explained by ADs exposure reported in the self-questionnaire. For these 17.9% ($n=26/145$), 24.4% ($n=11/45$) were at time S1 (corresponding to exposure on the previous 7 days), 15.0% ($n=15/100$) at times S2 and S3 (corresponding to exposure on the day of sampling). These contaminations, not explained by a reported exposure to ADs, were found for DOXO in 100.0% ($n=3/3$) of cases, for IF in 31.4% ($n=11/35$), for MTX in 19.1%

Table 4 Description of nurses with internal ADs contamination according to the timing of their contamination, the number and type of ADs detected

		Nurses with internal ADs contamination ($n=45$) % (n/n)
Timing of contamination[a]	The day of sampling and the previous days	66.7 (30/45)
	The day of sampling only	20.0 (9/45)
	The previous days only	13.3 (6/45)
Number of ADs detected	1	68.9 (31/45)
	2	24.4 (11/45)
	3	6.7 (3/45)
	4 or 5	0.0 (0/45)
Type of ADs detected	MTX	42.2 (19/45)
	CP	37.8 (17/45)
	IF	33.3 (15/45)
	FBAL (5-FU metabolite)	17.8 (8/45)
	DOXO	6.7 (3/45)

[a]Based on the classification established in Table 1 regarding the timing of internal nurse contamination

Table 5 Number of nurses with internal ADs contamination and positive urine samples from the 39 nurses for whom contamination occurred on the day of the study

	Nurses with internal ADs contamination[a] % (n/n)	Positive urine samples collected at time[b] S2 % (n/n)	S3 % (n/n)
At one sampling time only	25.6 (10/39)	10.3 (4/39)	15.4 (6/39)
At both sampling times	74.4 (29/39)	74.3 (29/39)	74.3 (29/39)
Total	100.0 (39/39)	84.6 (33/39)	89.7 (35/39)

[a]Nurse was considered to have internal ADs contamination the day of the study if her urine sample at time S2 and/or at time S3 was(were) positive

[b] McNemar test: $p=0.5271$

($n=9/47$), for CP in 7.1% ($n=3/42$). For FBAL, all the positive assays were explained by the exposure to 5-FU reported by the nurses ($n=18/18$).

Urine sample conformity

The urine samples collected in this study complied with the protocol in terms of the sampling times and in term of urinary creatinine concentration: 97.3% of urine ($n=216/222$) were collected in the expected time interval and 92.3% of collected urine ($n=205/222$) had an urine creatinine concentration in the expected concentration interval.

Concerning the non-compliance with the sampling time ($n=6/222$ samples), two samples were nonconforming at time S1, two at time S2 and two at time S3. At time S1, the two nurses sampled too late, respectively + 65 and + 90 min after the start of the work shift. For the sample collected + 65 min after the start of the work shift, none AD was detected, for the one sampled at + 90 min after the start of the work shift, CP was detected at trace level. At time S2, the two nurses also sampled too late (between 120 and 140 min) and none ADs was detected. At time S3, the two nurses sampled too early (between 360 and 420 min) and none AD was detected.

At time S3, 74.3% (55/74) nurses collected urine samples between 7 and 10 h after the end of the work shift and 23.0% (17/74) after 10 h. There was no statistically significant difference in the percentage of contamination between the two groups: 54.4% ($n=30/55$) versus 58.8% ($n=10/17$) (Chi-square test; $p=0.756$).

The time interval between sample collection at time S1 and the start of work was not statistically different (Wilcoxon signed-rank test; $p=0.618$; Supplemental Table 1) for negative and positive samples; the same was true for the time interval between sample collection at time S2 or S3 and the end of work (Wilcoxon signed-rank test; $p=0.562$ and $p=0.418$ respectively; Supplemental Table 1).

Concerning the quality of the collected urine, 2.3% of the samples ($n=5/222$) had an urinary creatinine concentration higher than the upper limit value and for 3 of them, ADs was detected; 5.4% of the samples ($n=12/222$) had an urinary creatinine concentration below the low limit value and for 8 of them, no AD was detected.

At each sampling time, there was no statistically significant difference (Wilcoxon signed-rank test; $p>0.1$) in the urinary creatinine concentration between negative and positive samples (Supplemental Table 1).

Discussion

In the present study, the percentage of nurses with internal AD contamination (60.8%) was of the same order of magnitude (between 50 and 70%) as that of three recent studies conducted in France (Ndaw et al. 2018), Canada (Hon et al. 2015), and Japan (Sugiura et al. 2011) between 2010 and 2020. However, during this period, of the 23 other studies found in the international literature, the percentage of nurses with internal AD contamination varied considerably from country to country (0–90%; min–max) (Poupeau et al. 2016, 2017; Canal-Raffin et al. 2016; Baniasadi et al. 2018; Dugheri et al. 2018; Koller et al. 2018; Dhersin et al. 2018; Ursini et al. 2019).

In addition to professional practices and the wearing of personal protective equipment, several parameters could explain the variation in this percentage of internal contamination between studies, including: the number of ADs sought, the sensitivity of the analytical methods, the type of sampling (spot urine *vs* 24 h urine), the number of samples per agent and the implementation or not of recommendations regarding this chemical risk. Given the lack of homogeneity in the consideration of these different parameters in these 26 recent studies, it was difficult to compare our results with all the data in the literature.

Nevertheless, during the period 2010–2020, four biomonitoring studies similar to ours in terms of the number of ADs sought (i.e. at least four ADs compared to five in the present study) were conducted (Dugheri et al. 2018; Poupeau et al. 2017; Turci et al. 2011; Ndaw et al. 2018). Of these studies, three found no contamination among nursing staff (Dugheri et al. 2018; Poupeau et al. 2017; Turci et al. 2011). Recommendations regarding the chemical risk of ADs had been issued prior to biomonitoring. These recommendations probably reduced the levels of detected urinary ADs concentrations as shown by Fransman et al. (2007) and Turci et al. (2011) in their studies. However, the LLOQ values of the analytical methods, used in these four studies (Dugheri et al. 2018; Poupeau et al. 2017; Turci et al. 2011; Ndaw et al. 2018), for the detection of CP, IF, MTX FBAL and DOXO in urine were 6–11,700 times higher than those used in our study. Therefore, the results of their study remain difficult to compare with ours.

Among these four studies (Dugheri et al. 2018; Poupeau et al. 2017; Turci et al. 2011; Ndaw et al. 2018), one of them presents a percentage of nurses with internal contamination of the same order of magnitude as our study (54.8%, $n=57/104$ nurses vs 60.8%, $n=113/222$) (Ndaw et al. 2018). This study was carried out in a few French hospitals, before the national recommendations concerning the chemical risk of ADs (INRS 2018a, b, 2018c) and looked for four drugs (FBAL, CP, IF, MTX) common to the five of our study (FBAL, CP, IF, MTX). The median urinary ADs concentrations obtained in our study were all lower (10.2–24.1 times) than the minimum concentrations reported in the study by Ndaw et al. (2018). Our maximum urinary concentrations were 6.6 to 112.9 times lower than the maximum urinary concentrations reported in the Ndaw study and

were all lower than the minimum concentrations reported in this study (Ndaw et al. 2018) except for cyclophosphamide (3.0 times higher).

With regards to the data in the literature (Mathias et al. 2017), the evolution of analytical techniques and their sensitivity allows to highlight increasingly lower ADs concentrations. In the present study, four highly specific and sensitive methods (ESI-UHPLC-MS/MS) have been developed for the assay of ADs or the main urinary metabolite (Canal-Raffin et al. 2016; Dhersin et al. 2018; Villa et al. 2020) in the framework of biomonitoring of occupational exposure to MTX, CP, IF, 5-FU and DOXO. These analytical methods (Canal-Raffin et al. 2016; Dhersin et al. 2018; Villa et al. 2020) were among the most sensitive methods currently published (LLOQ values being 1 to 10 times lower than those published); they allowed to reduce the number of results that would have been falsely negative due to the lack of sensitivity of the methods.

Quantitatively, concentration levels for 4 of the sought ADs (CP, IFOS, MTX, FBAL) were low, with median urinary concentrations closed to the LLOQ of our methods (between 1.8 and 2.1 times higher). In addition, 31.7% ($n=46/145$) of the positive assays showed ADs concentrations at trace level.

By applying the LLOQ values of the most sensitive analytical methods (LC–MS/MS) previously published in the literature, several urine assays would not have been found positive.

Therefore, internal contamination for many nurses would not have been highlighted. Indeed, for such values for the 5 ADs (best published LLOQ: 10 ng/L for CP (Hedmer et al. 2008); 20 ng/L for IF (Canal-Raffin et al. 2016); 10 ng/L for DOXO (Izzo et al. 2018); 40 ng/L for FBAL (Yoshida et al. 2013), 20 ng/L for MTX (Canal-Raffin et al. 2016)), 123 urinary assays would have been reported as false negative. As a result, the percentage of positive samples for at least one of the 5 ADs would have been 9.0% ($n=20/222$) instead of 50.9% ($n=113/222$). Thus, for only 17.6% ($n=13/74$) of the nurses, internal contamination would have been detected instead of 60.8% ($n=45/74$).

Another parameter that could lead to falsely negative assay results would be the timing of sampling in relation to exposure. Since the main route of exposure to ADs is the dermal route (Hirst et al. 1984; Sessink et al. 1994; Fransman et al. 2005), there is a dermal absorption delay between the time of exposure and the presence of ADs in the urine of personnel, as indicated by two dermal absorption studies of ADs, one conducted in vitro in a reconstructed human epidermal model (Odraska et al. 2011) and the other in humans (Hirst et al. 1984). For this reason, it is not desirable to collect urine at the end of the work shift, but rather at a distance from it, in the hypothesis of dermal contamination at the end of the work shift.

Among the 39 nurses whose contamination occurred on the day of the study, if urine collection had been carried out only at time S2 then internal contamination would have been detected only in 33 nurses. On the other hand, for a single sample collected at time S3, internal contamination would have been detected in 35 nurses. This means that a single sample taken per nurse at time S2 would have resulted in a percentage of falsely negative results of 15.4% ($n=6/39$) versus 10.3% ($n=4/39$) with a single sample taken at time S3. This difference was not significant, probably due to a small number of nurses and therefore a lack of power. In addition, collecting a urine sample away from the end of the work shift has the advantage of reducing the number of false positive cases by avoiding external contamination of the sample by ADs to be measured at the time of collection at the workplace.

For routine biomonitoring, it is not necessary to collect several urine samples, but only one at a distance from the end of the work shift (7–10 h later) for ADs with elimination half-life between 2 and 10 h (WHO 1996).

In addition, accumulation of ADs in exposed professionals may occur after several days of work. This accumulation is possible when handling ADs with a terminal elimination half-life of more than 10 h (WHO 1996). In this context, for these ADs it is advisable to collect urine at the end of several consecutive working days, at a distance from the end of the work shift of the last day worked (7–10 h later).

Another parameter that could lead to falsely negative assay results would be the choice of the type of urinary biomarker and the number of biomarkers.

In the present study, for each nurse, several urinary biomarkers ($n=5$) were systematically assayed, not only those reported by nurses in the self-questionnaire. If only the information reported in the self-questionnaire had been used to select the urinary biomarkers, 26 of the 145 positive assays would not have been detected. In this case, 17.9% of positive urine assays results would have been falsely negative. Such urinary ADs contamination, unexplained by a declaration of handling by healthcare professionals, has been reported in other studies (Sessink et al. 1992; Hon et al. 2015; Mader et al. 1996).

Moreover, for the majority of nurses with internal contamination (68.9%, $n=31/45$), only one molecule was detected in the urine samples. All types of molecules were detected (CP or MTX or IF or FBAL or DOXO). It is therefore insufficient to assay a single urinary biomarker and the same one for all subjects to be evaluated. It is important for biomonitoring of occupational exposure to ADs to study several biomarkers simultaneously and not only those reported by the healthcare professional.

Therefore, a consumption study of administered ADs in the department studied should be conducted. This allows the targeting of a maximum number of molecules to be

investigated, which must be eliminated through the urine and analyzable by available analytical techniques for appropriate biomonitoring.

For those nurses whose contamination was not explained by the information reported in their self-questionnaire, contamination of workplace surfaces could be the cause of their internal contamination. Indeed, several studies suggested a relationship between contamination of the work environment and internal contamination of hospital staff (Kibby 2017). Furthermore, unexplained internal contamination by the self-questionnaire at time S1 (24,4%; $n = 11/45$) could also be due to memory bias among nurses, as they were asked to retrospectively report in the self-questionnaire their activity during the seven days prior to the day of the study.

A urine that was too diluted was also another parameter that could lead to false negative assay results. Thus, it may be interesting to couple ADs biometrology to a measurement of urinary creatinine. The determination of the urinary creatinine concentration allows the dilution of the urine sample to be evaluated (Newman et al. 1994; WHO 1996). In our study, the determination of the urinary creatinine concentration for each sample (Newman et al. 1994; WHO 1996) revealed a percentage of 5.4% (12/222) of the samples that were too diluted: no AD was detected for 3.6% (8/222) of these urine samples, so it was possible that the results were falsely negative. Thus, during routine biological monitoring of occupational exposure, and in case of an overly diluted urine sample, it would be advisable to collect a new urine sample. Correcting the AD concentration by the urinary creatinine concentration is also useful (1) to better follow the AD elimination kinetics for the same individual, (2) to compare AD concentrations between individuals and (3) to compare these concentration levels to a future toxicological reference value.

In addition to this study, extensive work will be done to investigate the determinants of exposure and internal contamination of nurses by ADs. This will be done using the data collected in the self-questionnaire (Villa et al. 2019). An assessment of the contamination of the environmental workplace by monitoring surfaces using sampling wipes will also be carried out in each care department to (1) provide additional information on how staff are contaminating themselves and (2) raise nurses awareness of the risks of contamination via contaminated surfaces.

Currently, the lack of Toxicological Reference Values for ADs detected in urine does not allow to assess the risks incurred by the nurses in the present study. Pending the construction of such values, since ADs are potentially carcinogenic (Skov et al. 1992; Ratner et al. 2010) and reprotoxic (Connor et al. 2014; Zhang et al. 2016; Nassan et al. 2020) drugs, the ALARA principle should be applied i.e. to lower the levels of internal contamination as low as analytically possible to ADs detection. In this context, biomonitoring of occupational exposures to ADs and traceability of internal contamination of healthcare professionals is essential and should be continued. Such biomonitoring should not be limited to healthcare professionals in cancer departments. Indeed, certain ADs drugs such as methotrexate, cyclophosphamide and 5 FU are also used in non-cancerous pathologies. Furthermore, the presence of ADs in the urine of a healthcare professional should be considered as a failure of preventive measures and corrective measures should be promptly implemented. It is essential that staff be trained and made aware (1) of the dangers of ADs, particularly the reproductive risk for female staff of childbearing age, (2) of the methods of contamination (routes and tasks that expose them to contamination) and (3) of the means of protecting themselves from it.

Conclusions

In conclusion, this study reports a high percentage of nurses with internal ADs contamination with low levels of urinary ADs concentrations. Given the dangerousness of these molecules, these concentrations should be reduced as low as possible (ALARA).

As long as there is no toxicological reference value, it is necessary, in the context of urinary biological monitoring of occupational exposure to ADs, to reduce the number of falsely negative assay results. For this purpose, in view of the data obtained in the present study, the following four criteria could be proposed: (1) to prescribe the assay of a maximum of available urinary biomarkers of exposure with regards to the study of care department ADs consumption and data of ADs handling reported by healthcare professionals; (2) to collect urine sample at a distance from the end of the work shift (7–10 h later); (3) to use specific and highly sensitive analytical methods (LLOQ as low as possible); (4) to associate the assay of urinary creatinine to that of ADs.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at https://doi.org/10.1007/s00420-021-01706-x.

Acknowledgements The authors thank the french Ministry of Health for the support of this work [Grant reference number (PHRC-I n°13-077)]. The authors also thank the occupational physicians of the Bordeaux University Hospital Center and the IUCT-Oncopôle of Toulouse for their involvement in the study and Claire Léger and Isabelle Hennebelle for their implication

Author contributions All authors contributed to the study conception and design. SAT conducted the analyses and wrote the first draft of the manuscript. All other authors contributed to the interpretation of data, critically revised previous versions of the manuscript, and read and approved the final manuscript.

Funding This work represents independent research. It is supported by a grant from the French Ministry of Health [grant reference number (PHRC-I n° 13–077)].

Data Availability and material code The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author.

Declarations

Conflict of interest The authors report no conflict of interest.

Ethics approval Following the opinion of the French Regional Ethics Committee for the Protection of Persons (CPP n° 2014/87), this study is considered to be outside the scope of the provisions governing biomedical research and routine care.The study was conducted in accordance with the relevant national legislation for observational studies. The study was obtained the approvals from the National advisory committee on medical research information (CCTIRS) and the French data protection agency (CNIL). This study was registered in the EUPAS registry, as EUPAS19729 (http://www.encepp.eu). This study is registered on the ClinicalTrials.gov website, under the number NCT03137641.

Consent to participate All nurses provided a written informed consent.

Consent for publication The participants gave consent to their data being published in the journal.

References

Aylward LL, Hays SM, Smolders R et al (2014) Sources of variability in biomarker concentrations. J Toxicol Environ Health B Crit Rev 17:45–61. https://doi.org/10.1080/10937404.2013.864250

Baniasadi S, Alehashem M, Yunesian M, Rastkari N (2018) Biological monitoring of healthcare workers exposed to antineoplastic drugs: urinary assessment of cyclophosphamide and ifosfamide. Iran J Pharm Res 17:1458–1464

Barr DB, Wilder LC, Caudill SP et al (2005) Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. Environ Health Perspect 113:192–200. https://doi.org/10.1289/ehp.7337

Berlin A, Yodaiken RE, Logan DC (1982) International seminar on the assessment of toxic agents at the workplace roles of ambient and biological monitoring, Luxembourg, 8–12 December, 1980. Summary report. Int Arch Occup Environ Health 50:197–207. https://doi.org/10.1007/BF00378081

Canal-Raffin M, Khennoufa K, Martinez B et al (2016) Highly sensitive LC-MS/MS methods for urinary biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate antineoplastic drugs and routine application. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.10.021

Chasson AL, Grady HJ, Stanley MA (1960) Determination of creatinine by means of automatic chemical analysis. Tech Bull Regist Med Technol 30:207–212

Connor TH, McDiarmid MA (2006) Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. CA Cancer J Clin 56:354–365. https://doi.org/10.3322/canjclin.56.6.354

Connor TH, Lawson CC, Polovich M, McDiarmid MA (2014) Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings: a review of the evidence. J Occup Environ Med 56:901–910. https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000249

Dhersin A, Atgé B, Martinez B et al (2018) Biomonitoring of occupational exposure to 5-FU by assaying α-fluoro-β-alanine in urine with a highly sensitive UHPLC-MS/MS method. Analyst 143:4110–4117. https://doi.org/10.1039/c8an00479j

Dugheri S, Bonari A, Pompilio I et al (2018) Analytical strategies for assessing occupational exposure to antineoplastic drugs in healthcare workplaces. Med Pr 69:589–604. https://doi.org/10.13075/mp.5893.00724

EMEA (2011) Guideline on bioanalytical method validation. European Medicines Agency, Amsterdam

Evelo CT, Bos RP, Peters JG, Henderson PT (1986) Urinary cyclophosphamide assay as a method for biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. Int Arch Occup Environ Health 58:151–155. https://doi.org/10.1007/BF00380766

Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H (2005) Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities. Int Arch Occup Environ Health 78:403–412. https://doi.org/10.1007/s00420-004-0595-1

Fransman W, Peelen S, Hilhorst S et al (2007) A pooled analysis to study trends in exposure to antineoplastic drugs among nurses. Ann Occup Hyg 51:231–239. https://doi.org/10.1093/annhyg/mel081

GLOBOCAN (2020) Cancer today. https://gco.iarc.fr/. Accessed 15 Nov 2020

Hedmer M, Tinnerberg H, Axmon A, Jönsson BAG (2008) Environmental and biological monitoring of antineoplastic drugs in four workplaces in a Swedish hospital. Int Arch Occup Environ Health 81:899–911. https://doi.org/10.1007/s00420-007-0284-y

Hirst M, Tse S, Mills DG et al (1984) Occupational exposure to cyclophosphamide. Lancet 1:186–188. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)92111-1

Hon C-Y, Barzan C, Astrakianakis G (2014) Identification of knowledge gaps regarding healthcare workers' exposure to antineoplastic drugs: review of literature, North America versus Europe. Saf Health Work 5:169–174. https://doi.org/10.1016/j.shaw.2014.06.001

Hon C-Y, Teschke K, Shen H et al (2015) Antineoplastic drug contamination in the urine of Canadian healthcare workers. Int Arch Occup Environ Health 88:933–941. https://doi.org/10.1007/s00420-015-1026-1

IARC (1981) Some antineoplastic and immunosuppressive agents. IARC, Lyon

IARC (1987) Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1–42. IARC, Lyon

IARC (2000) Some antiviral and antineoplastic drugs, and other pharmaceutical agents. IARC, Lyon

IARC (2012) Pharmaceuticals. IARC, Lyon

INRS (2018a) [Administration. Working safely with cytotoxic drugs]. INRS, Paris. https://www.inrs.fr/. Accessed 15 Nov 2020

INRS (2018b) [Patient care and chamber maintenance. Working safely with cytotoxic drugs]. INRS, Paris. https://www.inrs.fr/. Accessed 15 Nov 2020

INRS (2018c) [Decontamination in case of accidental spillage. Working safely with cytotoxic drugs]. INRS, Paris. https://www.inrs.fr/. Accessed 15 Nov 2020

Izzo V, Charlier B, Bloise E et al (2018) A UHPLC-MS/MS-based method for the simultaneous monitoring of eight antiblastic drugs in plasma and urine of exposed healthcare workers. J Pharm Biomed Anal 154:245–251. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.03.024

Kibby T (2017) A review of surface wipe sampling compared to biologic monitoring for occupational exposure to antineoplastic drugs. J Occup Environ Hyg 14:159–174. https://doi.org/10.1080/15459624.2016.1237026

Koller M, Böhlandt A, Haberl C et al (2018) Environmental and biological monitoring on an oncology ward during a complete working week. Toxicol Lett 298:158–163. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.05.002

Law R, Bozzo P, Koren G, Einarson A (2010) FDA pregnancy risk categories and the CPS. Can Fam Physician 56:239–241

Lehman-McKeenan L (2013) Absorption, distribution, and excretion of toxicants. In: Klaassen CD (ed) Casarett & Doull's toxicology the basic science of poisons, 8th edn. Mc Graw Hill, New-York, pp 153–183

Lepage N, Canal-raffin M, Villa A (2018) Occupational exposure to antineoplastic drugs: informations for biological monitoring. Toxicol Anal Clin 29:387–417. https://doi.org/10.1016/j.toxac.2018.01.001

Mader RM, Rizovski B, Steger GG et al (1996) Exposure of oncologic nurses to methotrexate in the treatment of osteosarcoma. Arch Environ Health 51:310–314. https://doi.org/10.1080/00039896.1996.9936030

Mathias PI, Connor TH, B'Hymer C (2017) A review of high performance liquid chromatographic-mass spectrometric urinary methods for anticancer drug exposure of health care workers. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 1060:316–324. https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.06.028

Matinet B, Rosankis E, Léonard M (2020) [SUMER 2017 Survey. Exposures to occupational risks. Chemical products]. DARES. https://dares.travail-emploi.gouv.fr/enquetes. Accessed 15 Nov 2020

Nassan FL, Chavarro JE, Johnson CY et al (2020) Pre-pregnancy handling of antineoplastic drugs and risk of miscarriage in female nurses. Ann Epidemiol. https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2020.09.003

Ndaw S, Denis F, Marsan P et al (2010) Biological monitoring of occupational exposure to 5-fluorouracil: urinary α-fluoro-β-alanine assay by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in health care personnel. J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci 878:2630–2634. https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2010.02.011

Ndaw S, Denis F, Marsan P et al (2018) [Occupational exposure of hospital health personnel to cytotoxic drugs. Biometrology and measurement of surface contamination]. INRS. Références en santé au travail—TF 255 N°154:81–92. https://www.inrs.fr/. Accessed 15 Nov 2020

Newman MA, Valanis BG, Schoeny RS, Hee SQ (1994) Urinary biological monitoring markers of anticancer drug exposure in oncology nurses. Am J Public Health 84:852–855. https://doi.org/10.2105/ajph.84.5.852

NIOSH (2016) NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, centers for disease control and prevention. NIOSH, Washington, DC. https://www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/default.html. Accessed 15 Nov 2020

Nisse C, Barbeau D, Brunet D et al (2017) Practice guidelines for biological monitoring of occupational exposure (BMOE) to chemicals: Recommendations of the French Society of Occupational Medicine, associated with the French Society of Analytical Toxicology and the Society of Clinical Toxicology. ToxAc 29:351–376

Odraska P, Mazurova E, Dolezalova L, Blaha L (2011) In vitro evaluation of the permeation of cytotoxic drugs through reconstructed human epidermis and oral epithelium. Klin Onkol 24:195–202

Poupeau C, Roland C, Bussières JF (2016) 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 69:376–387

Poupeau C, Tanguay C, Plante C et al (2017) Pilot study of biological monitoring of four antineoplastic drugs among Canadian healthcare workers. J Oncol Pharm Pract 23:323–332. https://doi.org/10.1177/1078155216643860

Ratner PA, Spinelli JJ, Beking K et al (2010) Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. BMC Nurs 9:15. https://doi.org/10.1186/1472-6955-9-15

Sessink PJ, Boer KA, Scheefhals AP et al (1992) Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. Int Arch Occup Environ Health 64:105–112. https://doi.org/10.1007/BF00381477

Sessink PJ, Van de Kerkhof MC, Anzion RB et al (1994) Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route? Arch Environ Health 49:165–169. https://doi.org/10.1080/00039896.1994.9940377

Skov T, Maarup B, Olsen J et al (1992) Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. Br J Ind Med 49:855–861. https://doi.org/10.1136/oem.49.12.855

Sugiura S, Asano M, Kinoshita K et al (2011) 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 17:14–19. https://doi.org/10.1177/1078155209358632

Turci R, Minoia C, Sottani C et al (2011) Occupational exposure to antineoplastic drugs in seven Italian hospitals: the effect of quality assurance and adherence to guidelines. J Oncol Pharm Pract 17:320–332. https://doi.org/10.1177/1078155210381931

Ursini CL, Omodeo Salè E, Fresegna AM et al (2019) Antineoplastic drug occupational exposure: a new integrated approach to evaluate exposure and early genotoxic and cytotoxic effects by no-invasive Buccal Micronucleus Cytome Assay biomarker. Toxicol Lett 316:20–26. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.08.022

Villa AF, El Balkhi S, Aboura R et al (2015) Evaluation of oxaliplatin exposure of healthcare workers during heated intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC). Ind Health 53:28–37. https://doi.org/10.2486/indhealth.2014-0025

Villa A, Molimard M, Bignon E et al (2019) Study protocol for the assessment of nurses internal contamination by antineoplastic drugs in hospital centres: a cross-sectional multicentre descriptive study. BMJ Open 9:e033040. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033040

Villa A, Tremolet K, Martinez B et al (2020) A highly sensitive UHPLC-MS/MS method for urine biological monitoring of occupational exposure to anthracycline antineoplastic drugs and routine application. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 1156:122305. https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2020.122305

WHO (1996) Biological monitoring of chemical exposure in the workplace—guidelines , vol 1. World Health Organization, Geneva

Yoshida J, Koda S, Nishida S et al (2013) Association between occupational exposure and control measures for antineoplastic drugs in a pharmacy of a hospital. Ann Occup Hyg 57:251–260. https://doi.org/10.1093/annhyg/mes061

Zhang X, Zheng Q, Lv Y et al (2016) Evaluation of adverse health risks associated with antineoplastic drug exposure in nurses at two Chinese hospitals: the effects of implementing a pharmacy intravenous admixture service. Am J Ind Med 59:264–273. https://doi.org/10.1002/ajim.22553

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

3.2.2 **Discussion**

L'étude CACIES rapporte un pourcentage élevé de personnel infirmier présentant une contamination interne par les MAC avec un niveau de concentrations urinaires d'IBE qui est faible. Actuellement, l'absence de valeurs toxicologiques de référence pour les IBE spécifiques des MAC détectés dans les urines ne permet pas d'évaluer les risques encourus par les professionnels exposés. En attendant la construction de telles valeurs et compte tenu de la dangerosité des MAC, il convient d'appliquer le principe ALARA : c'est-à-dire d'abaisser les niveaux de contamination interne au plus bas niveau qu'il est analytiquement possible de détecter les IBE spécifiques des MAC.

Par ailleurs, sur ce principe ALARA et, dans le cadre d'une biométologie urinaire aux MAC, il est nécessaire de réduire au maximum le nombre de résultats de dosage rendus « faussement » négatifs. Pour cela, au vu des données obtenues dans la présente étude, les quatre critères suivants pourraient être proposés :

- (1) prescrire le dosage d'un maximum d'IBE urinaires spécifiques de l'exposition aux MAC au regard notamment des IBE disponibles, d'une étude de consommation des MAC dans les services de soins et des données de manipulation de MAC rapportées par les professionnels exposés. En effet, dans l'étude CACIES, le dosage systématique des 5 IBE a permis de mettre en évidence la présence d'IBE de MAC dans les urines de personnes (17,9%) qui n'avaient pas déclarées avoir manipulé la molécule le jour de l'étude. Une telle contamination des urines par les MAC non expliquée par une déclaration de manipulation par les professionnels exposés, a été rapportée dans d'autres études [112,169,223] et serait en lien avec une contamination des surfaces de travail. De plus, pour la majorité du personnel infirmier présentant une contamination interne, une seule molécule a été détectée dans les échantillons d'urine (68,9%, n= 31/45). Tous les types d'IBE ont été détectés (CP ou MTX ou IF ou FBAL ou DOXO). Il est donc insuffisant de ne doser qu'un seul et même IBE urinaire pour tous les sujets à évaluer.

- (2) recueillir l'échantillon urinaire à distance de la fin du poste de travail (7 à 10 heures plus tard). Ce moment de prélèvement permet de tenir compte de l'absorption cutané qui est retardé [117,120] par rapport à l'exposition, cette dernière étant discontinue et peut avoir lieu en fin de poste de travail. Le prélèvement s'effectuant au domicile permet d'éviter les

contaminations externes. Lorsque le MAC a une demi-vie d'élimination terminale supérieure à 10 heures alors une accumulation du MAC chez les professionnels exposés peut se produire après plusieurs jours de travail [269]. Dans ce contexte, pour ce MAC, il est conseillé de recueillir les urines après plusieurs jours de travail consécutifs, à distance de la fin du poste de travail du dernier jour travaillé.

- (3) utiliser des méthodes analytiques spécifiques et très sensibles avec des limites de quantification les plus basse possibles,

- (4) associer le dosage de la créatinine urinaire à celui des MAC. En effet, une urine trop diluée pourrait entraîner des résultats de dosage faussement négatifs [268,269], dans ce cas un nouveau prélèvement sera souhaitable pour analyse.

Dans l'étude CACIES, le pourcentage de personnel infirmier présentant une contamination interne par les MAC (60,8 %) est du même ordre de grandeur (entre 50 et 70 %) que celui de trois études récentes menées entre 2010 et 2020 dont une en France [187], une au Canada [223] et une au Japon [226]. Cependant, au cours de cette même période, le pourcentage de personnel infirmier présentant une contamination interne par les MAC variait considérablement d'un pays à l'autre selon les 23 autres études publiées (0-90 % ; min-max) [15,210,228,230,279–282].
Outre les pratiques professionnelles et le port d'équipements de protection individuelle, plusieurs paramètres pourraient expliquer la variation de ce pourcentage de contamination interne entre les études et, notamment, le nombre d'IBE recherchés, la sensibilité des méthodes analytiques, le type de prélèvement (prélèvement urinaire ponctuel *versus les* urines de 24 heures), le nombre de prélèvements recueillis par professionnel et la mise en place ou non de recommandations concernant ce risque chimique. Compte tenu du manque d'homogénéité dans la prise en compte de ces différents paramètres dans ces 26 études récentes menées auprés du personnel infirmier, il est difficile de comparer nos résultats avec l'ensemble des données de la littérature récente.

Néanmoins, au cours de la période 2010-2020, quatre études de biométrologie similaires à la nôtre en termes de nombre d'IBE recherchés (c'est-à-dire des IBE pour au moins quatre MAC contre cinq dans notre étude) ont été menées [187,280,281,283]. Parmi ces études, trois n'ont trouvé aucune contamination interne parmi le personnel infirmier [280,281,283]. Des

recommandations concernant le risque chimique liés aux MAC avaient été émises avant la biométrologie. Ces recommandations ont probablement réduit les niveaux de concentration des IBE urinaires détectés, comme l'ont montré Fransman *et al.* [235] et Turci *et al.* [283]. Cependant, les valeurs des LQ des méthodes analytiques utilisées dans ces quatre études [187,280,281,283] pour la détection des IBE urinaires étaient 6 à 11 700 fois plus élevées que celles utilisées dans notre étude. Par conséquent, les résultats de leurs études restent difficilement comparables aux nôtres.

Parmi ces quatre études [187,280,281,283], l'une d'entre elles présente un pourcentage de personnel infirmier contaminé du même ordre de grandeur que notre étude (54,8%, n=57/104 infirmières *vs* 60,8%, n = 113/222) [187]. Cette étude a été réalisée dans des établissements de soins français avant la diffusion de plaquettes d'information concernant le risque chimique aux MAC [241–243] et a recherché quatre IBE (FBAL, cyclophosphamide, ifosfamide et méthotrexate) communs aux 5 MAC de notre étude. Les concentrations médianes d'IBE urinaires obtenues dans notre étude étaient toutes inférieures (10,2 à 24,1 fois) aux concentrations minimales rapportées dans l'étude de Ndaw *et al*. [187]. Par ailleurs, nos concentrations urinaires maximales étaient toutes inférieures aux concentrations minimales rapportées dans cette étude [187] sauf pour le cyclophosphamide (3,0 fois plus élevé).

Au regard des données de la littérature [215], l'évolution des techniques analytiques et de leur sensibilité permettent de mettre en évidence des concentrations d'IBE de plus en plus faibles. Les quatre méthodes développées pour l'étude CACIES sont parmi les plus sensibles actuellement publiées (les valeurs de LQ étant 1 à 10 fois inférieures à celles publiées) Ces méthodes ont permis de réduire le nombre de résultats qui auraient été rendu faussement négatifs en raison du manque de sensibilité de certaines méthodes publiées.

En effet, en appliquant les valeurs des LQ des méthodes analytiques les plus sensibles précédemment publiées dans la littérature, plusieurs dosages urinaires n'auraient pas été retrouvés positifs. Par conséquent, la contamination interne pour de nombreux infirmiers n'aurait pas été mise en évidence. En effet, pour de telles valeurs de LQ pour les 5 MAC étudiés, 123 dosages urinaires auraient été rendus faussement négatifs. Ainsi, le pourcentage d'échantillons positifs par au moins un des 5 MAC aurait été de 9,0% (n=20/222) au lieu de 50,9% (n=113/222) et donc seulement 17,6% (n=13/74) du personnel infirmier auraient été détectés contaminés au lieu des 60,8% (n=45/74) retrouvés avec nos méthodes.

Les résultats de cette biométologie ont été rendus à chaque participant de l'étude par le médecin du travail, lors d'une consultation médicale. L'ensemble des résultats anonymisés ont été

rendus collectivement au sein de chaque service de soins séléctionné pour l'étude, en CHSCT et auprés des directions des deux établissements de soins.

Pour le personnel infirmier dont la contamination n'était pas expliquée par les informations rapportées dans leur auto-questionnaire concernant les MAC manipulés le jour de l'étude, la contamination des surfaces du lieu de travail pourrait être une des causes de leur contamination interne. En effet, plusieurs études ont suggéré une relation entre la contamination de l'environnement de travail et la contamination interne du personnel hospitalier [14]. Par ailleurs, la contamination interne inexpliquée par les données de l'auto-questionnaire au temps P1 (24,4 % ; n=11/45) pourrait également être due à un biais de mémorisation chez les infirmières, car il leur a été demandé de rapporter rétrospectivement dans l'auto-questionnaire leur activité au cours des sept jours précédant le jour de l'étude.

En complément de ces résultats, un travail a été réalisé pour étudier les déterminants de la contamination interne du personnel infirmer par les MAC. Ils sont présentés au paragraphe suivant.

3.3 Etude CACIES : étude des déterminants de la contamination interne

3.3.1 Résultats

L'étude CACIES compte 74 participants. L'ensemble des prélèvements urinaires (n=222) et des auto-questionnaires (n=74) ont été recueillis. Les résultats des dosages urinaires (cf paragraphe 3.2.1) ont permis de constituer deux groupes : le groupe des personnels infirmiers n'ayant pas présenté de contamination interne aux MAC (n=29 sujets non contaminés) et le groupe ayant présenté une contamination interne à au moins un des 5 MAC dans au moins un des trois prélèvements urinaires (n=45 sujets contaminés). Parmi ces derniers, la cinétique d'élimination des IBE détectés au sein des prélèvements urinaires a permis de classer ces sujets en deux groupes (cf paragraphe 2.4.1) : le groupe des personnes ayant été contaminées en lien uniquement avec une exposition au cours des sept jours précédents l'étude (n=6) et le groupe des personnes ayant été contaminées en lien avec une exposition le jour de l'étude plus ou moins les jours précédents (n=39).

L'étude des déterminants de la contamination interne va porter principalement sur des données recueillies dans l'auto-questionnaire concernant les activités réalisées le jour de l'étude (tâches effectuées et port des équipements de protection individuelle). Par conséquent, pour l'étude de ces déterminants, les six sujets qui présentaient une contamination interne en lien uniquement avec une exposition des 7 jours précédents l'étude ont été exclus des analyses. Ainsi, l'étude des déterminants a été menée sur un effectif total de 68 personnes au sein de deux groupes : le groupe des sujets non contaminés (43%, n=29) et celui des sujets contaminés en lien avec une exposition le jour de l'étude plus ou moins les jours précédents (57%, n=39).

Les résultats de l'analyse descriptive des données sociodémographiques et des données sur l'activité main-bouche (tabac, onychophagie) des participants à l'étude sont présentés dans le tableau 13 de manière globale et selon les deux groupes (non contaminés / contaminés). La grande majorité des participants sont des femmes (92,6%), âgées de moins de 40 ans (73,5%) et non-fumeurs (91,2%). Les analyses univariées menées pour ces données, entre les deux groupes, montrent une différence statistiquement significative pour la variable « fumeur » avec 100% des fumeurs inclus dans l'étude présentant une contamination interne à au moins un MAC.

Tableau 13 : Comparaison des sujets contaminés et non contaminés selon les données sociodémographiques et les données sur l'activité main-bouche des participants à l'étude CACIES

	Non contaminés (n=29)	Contaminés (n=39)	Total (n =68)	p-value
Age (en classes), n (%)				0,22**
Non renseigné	1 (3,4)	0 (0,0)	1 (1,5)	
< 30	8 (27,6)	18 (27,6)	26 (38,2)	
[30 – 40[	9 (31,1)	14 (31,1)	23 (33,8)	
[40 – 50[	7 (24,1)	5 (24,1)	12 (17,7)	
[50 – 60[	4 (13,8)	2 (13,8)	6 (8,8)	
Sexe, n (%)				0,06**
Masculin	0 (0,0)	5 (12,8)	5 (7,4)	
Féminin	29 (100)	34 (87,2)	63 (92,6)	
Onychophagie, n (%)				0,17**
Non renseigné	1 (3,4)	1 (2,6)	2 (2,9)	
Non	22 (75,9)	22 (56,4)	44 (64,7)	
Oui	6 (20,7)	16 (41,0)	22 (32,4)	
Fumeur, n (%)				**0,03****
Non	29 (100,0)	33 (84,6)	62 (91,2)	
Oui	0 (0,0)	6 (15,4)	6 (8,8)	
Fumeur et/ou onychophagie				**0,02***
Non	23 (79,3)	19 (48,7)	42 (61,8)	
Oui	6 (20,7)	20 (51,3)	26 (38,2)	

* Test de Khi-deux
**Test de Fisher exact

Les résultats de l'analyse descriptive des données professionnelles des participants à l'étude sont présentés dans le tableau 14 de manière globale et selon les deux groupes (non contaminés / contaminés). Parmi les participants, 66,2% étaient des titulaires et 4,4% étaient des stagiaires en attente de titularisation. Cent pourcent des stagiaires (n=3) étaient contaminés alors que 53,3% des titulaires l'étaient.

Le pourcentage de sujets contaminés diminue de manière statistiquement significative avec l'ancienneté dans le service actuel ($p = 0,03$), de même qu'avec un nombre total d'années de manipulation des MAC plus élevé.

Il existe une association entre les variables « âge », « ancienneté dans le service actuel » et « nombre total d'années de manipulation des MAC » (test de corrélation de Kendall). Les deux variables « ancienneté dans le service actuel » et « nombre total d'années de manipulation des MAC » augmentent de manière significative avec l'augmentation de l'âge ($p < 0.05$).

Au cours de leur carrière, 66,2% du personnel infirmier (n=45) ont eu au moins un accident exposant aux MAC.

Tableau 14 : Comparaison des sujets contaminés et non contaminés selon les données professionnelles des participants à l'étude CACIES

	Non contaminés (n=29)	Contaminés (n=39)	Total (n =68)	p-value
Statut actuel, n (%)				0,47**
Titulaire	21 (72,4)	24 (61,5)	45 (66,2)	
CDD	3 (10,5)	3 (7,7)	6 (8,8)	
CDI	5 (17,2)	9 (23,1)	14 (20,6)	
Autre	0 (0,0)	3 (7,7)	3 (4,4)	
Nombre d'années depuis l'obtention du premier diplôme (en classes), n (%)				0,08*
[0-4[	8 (27,6)	17 (43,6)	25 (36,7)	
[5-10[	6 (20,7)	12 (30,8)	18 (26,5)	
>10	15 (51,7)	10 (25,6)	25 (36,8)	
Ancienneté dans le service actuel (en classes), n (%)				**0,03****
[0-1[	11 (37,9)	12 (30,8)	23 (35,1)	
[2-3[	3 (10,3)	14 (35,9)	17 (25,7)	
[4-5[	2 (6,9)	5 (12,8)	7 (10,8)	
>5	13 (44,8)	8 (20,5)	21 (28,4)	
Accident exposant aux médicaments anticancéreux vécu depuis le début de la carrière, n (%)				0,72*
Aucun accident exposant	11 (37,8)	12 (30,8)	23 (33,8)	
Au moins un accident exposant	18 (62,2)	27 (69,2)	45 (66,2)	
Modalités de lavage des mains après le retrait des gants				
Lavage à l'eau et au savon +/- suivi d'une friction hydro-alcoolique	7 (24,2)	6 (15,4)	13 (19,2)	0,55*
Autre lavage	22 (75,8)	33 (84,6)	55 (80,8)	
Nombre total d'années de manipulation de médicaments anticancéreux et/ou de soins apportés à des patients traités par des médicaments anticancéreux				**0,02*****
Effectif (manquants)	29 (0)	38 (1)	67 (1)	
Moyenne (± e-t)	9,7 (9,3)	5,3 (4,8)	7,5 (7,2)	
Médiane	7,0	4,0	5,0	
[p25% - p75%]	[3,0-12,0]	[3,0-12,0]	[2,0-9,0]	
[Min - Max]	[0,0-33,0]	[0,0-33,0]	[0,0-33,0]	

* Test de Khi-deux
**Test de Fisher exact
*** Test de Wilcoxon

Les résultats de l'analyse descriptive des données concernant le fait d'avoir reçu une information et/ou une formation sur la manipulation des MAC par les participants à l'étude et sur le sentiment d'être suffisamment informé ou non sont présentés dans le tableau 15 de manière globale et selon les deux groupes (non contaminés / contaminés). Ces résultats rapportent que 39,7% des participants à l'étude ont reçu une formation au sein de leur service pour la manipulation des MAC et/ou 55,8% ont reçu des informations sur les risques liés cette

manipulation. Cependant, 66,2% du personnel infirmier ne se sentent pas suffisamment informés sur les risques liés à la manipulation des MAC et 77,9% ne se sentent pas suffisamment informés sur la conduite à tenir en cas d'accident exposant aux MAC. Le souhait d'être plus informé a été exprimé chez 82,3% des participants. Les analyses univariées ne montrent pas de résultat statistiquement significatif pour les variables étudiées entre les groupes contaminés et non contaminés.

En revanche, une analyse par régression logistique a mis en évidence que plus l'âge du personnel infirmier est élevé et plus la proportion de sujets ayant le sentiment d'être suffisamment informé sur la conduite à tenir en cas d'accident exposant aux MAC augmente (OR = 1,075 ; IC = [1,01 – 1,15]) ; p = 0,02).

Le pourcentage de personnes ayant le sentiment d'être suffisamment informé sur les risques liés à cette manipulation est statistiquement plus élevé dans le groupe des sujets ayant effectués une formation à la manipulation des MAC au sein du service que ceux ne l'ayant pas reçu (OR = 5,15 ; IC = [1,79 – 15,92] ; p = 0,003).

De même, dans le groupe des personnes ayant effectuées une formation à la manipulation des MAC au sein du service, le pourcentage de personnes ayant le sentiment d'être suffisamment informé sur tâches exposantes (OR = 4,46 ; IC = [1,59 – 13,67] ; p = 0,006), sur le port des équipements de protection individuelle (OR = 3,28 ; IC = [1,21 – 9,31] ; p = 0,02)) est statistiquement plus élevé que chez ceux n'ayant pas reçu la formation.

Cependant, aucun lien n'a été retrouvé entre le fait d'avoir suivi une formation au sein du service et le fait d'être contaminé (p=0,61).

Tableau 15 **:** *Comparaison des sujets contaminés et non contaminés selon sur le fait d'avoir reçu une formation et/ou une information sur la manipulation des MAC et sur le sentiment d'être suffisamment informé ou non sur les risques et tâches exposantes, ports des équipements de protection et accidents exposant aux MAC.*

	Non contaminés (n=29)	Contaminés (n=39)	Total (n =68)	p-value
Formation effectuée au sein du service pour la manipulation des médicaments anticancéreux, n (%)				0,61*
Non	19 (65,5)	22 (56,4)	41 (60,3)	
Oui	10 (34,5)	17 (43,6)	27 (39,7)	
Information reçue sur les risques liés à la manipulation des médicaments anticancéreux, n (%)				0,72*
Non	14 (48,3)	16 (41,0)	30 (44,1)	
Oui	15 (51,7)	23 (59,0)	38 (55,8)	
Se sentir informé(e) sur les risques potentiels liés à la manipulation des médicaments anticancéreux, n (%)				0,49*
Insuffisamment/ pas du tout	21 (72,4)	24 (61,5)	45 (66,2)	
Suffisamment/ très bien	8 (27,6)	15 (38,5)	23 (33,8)	
Se sentir informé(e) sur les tâches exposant(e)s aux médicaments anticancéreux, n (%)				0,14**
Non renseigné	0 (0,0)	1 (2,6)	1 (1,5)	
Insuffisamment/ pas du tout	17 (58,6)	15 (38,5)	32 (47,0)	
Suffisamment/ très bien	12 (41,4)	23 (59,0)	35 (51,5)	
Se sentir informé(e) sur le port des équipements de protection individuelle, n (%)				0,69**
Non renseigné	1 (3,4)	0 (0,0)	1 (1,5)	
Insuffisamment/ pas du tout	15 (51,7)	21 (53,8)	36 (52,9)	
Suffisamment/ très bien	13 (44,8)	18 (46,2)	31 (45,6)	
Se sentir informé(e) sur la conduite à tenir en cas d'accident exposant aux MAC, n (%)				0,21*
Insuffisamment/ pas du tout	20 (68,9)	33 (84,6)	53 (77,9)	
Suffisamment/ très bien	9 (31,1)	6 (15,4)	15 (22,1)	
Vouloir être plus informé, n (%)				1*
Non	5 (17,2)	7 (17,9)	12 (17,6)	
Oui	24 (82,8)	32 (82,1)	56 (82,3)	

*Test de Khi-deux
**Test de Fisher exact

Les résultats de l'analyse descriptive des données concernant les tâches effectuées au contact des médicaments anticancéreux par les participants, le jour de l'étude sont présentés dans le tableau 10 de manière globale et selon les deux groupes (non contaminés / contaminés). Ces données rapportent que 66,2% des personnels ont eu des horaires de travail de matin et 60,3%

ont déclaré avoir eu une journée de travail avec une activité normale. Seulement trois personnes ont déclaré avoir eu un accident exposant aux MAC le jour de l'étude. Parmi, les 8 activités exposantes directement aux MAC recensées dans l'auto-questionnaire, 6 tâches ont été effectuées par plus de 60% des participants. Les deux tâches les moins réalisées étaient la réception des poches emballées de chimiothérapie et le dévissage d'aiguille. L'analyse univariée des données du tableau 16 n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les deux groupes selon la tâche effectuée au contact des MAC.

Tableau 16 : Comparaison des sujets contaminés et non contaminés selon les tâches effectuées le jour de l'étude au contact des médicaments anticancéreux par les participants de l'étude CACIES

	Non contaminés (n=29)	**Contaminés (n=39)**	**Total (n =68)**	**p-value**
Horaires de travail, n (%)				0,87*
Matin	20 (68,9)	25 (64,1)	45 (66,2)	
Après-midi	8 (27,6)	10 (25,6)	18 (26,5)	
Soir	1 (3,5)	4 (10,3)	5 (7,3)	
Ressenti sur le niveau d'activité au sein du service le jour de l'étude, n (%)				0,31**
Non renseigné	0 (0,0)	1 (2,5)	1 (1,5)	
Activité normale	18 (62,0)	23 (58,9)	41 (60,3)	
Sur activité	3 (10,4)	9 (23,2)	12 (17,6)	
Sous activité	8 (27,6)	6 (15,4)	14 (20,6)	
Accident exposant le jour de l'étude, n (%)				1**
Aucun	28 (96,5)	37 (94,8)	65 (95,6)	
Projection des gouttes de médicament	1 (3,5)	1 (2,6)	2 (2,9)	
Contact sur un équipement de protection	0 (0,0)	1 (2,6)	1 (1,5)	
Réception des poches emballées des MAC étudiés, n (%)				0,94*
Non	16 (55,2)	23 (59,0)	39 (57,4)	
Oui	13 (44,8)	16 (41,0)	29 (42,6)	
Si oui, nombre de fois (ou de poches)				
Effectif (manquants)	13 (0)	14 (2)	29 (2)	0,88***
Moyenne (± e-t)	2,0 (1,4)	2,8 (4,7)	2,5 (3,6)	
Médiane	1,0	1,0	1,0	
[p25% - p75%]	[1,0-2,0]	[1,0-2,0]	[1,0-2,0]	
[Min - Max]	[1,0-5,0]	[1,0-20,0]	[1,0-20,0]	
Ouverture des poches emballées des MAC étudiés, n (%)				0,28**
Non	2 (6,9)	7 (17,9)	9 (13,3)	
Oui	27 (93,1)	32 (82,1)	59 (86,7)	
Si oui, nombre de fois (ou de poches)				
Effectif (manquants)	27 (0)	32 (0)	59 (0)	
Moyenne (± e-t)	1,9 (1,3)	1,7 (1,4)	1,8 (1,3)	0,32***
Médiane	1,0	1,0	1,0	
[p25% - p75%]	[1,0-2,0]	[1,0-2,0]	[1,0-2,0]	
[Min - Max]	[1,0-6,0]	[1,0-8,0]	[1,0-8,0]	
Administration de poches de MAC étudiés, n (%)				0,1**

	Non contaminés (n=29)	Contaminés (n=39)	Total (n =68)	p-value
Non	2 (6,9)	9 (23,1)	11 (16,2)	
Oui	27 (93,1)	30 (76,9)	57 (83,8)	
Purge des tubulures des poches de MAC étudiés, n (%)				0,98*
Non	8 (27,6)	12 (30,8)	20 (29,4)	
Oui	21 (72,4)	27 (69,2)	48 (70,6)	
Si oui, nombre de fois (ou de poches)				0,76***
Effectif (manquants)	21 (0)	27 (0)	48 (0)	
Moyenne (± e-t)	1,3 (0,6)	1,5 (0,7)	1,4 (0,7)	
Médiane	1,0	1,0	1,0	
[p25% - p75%]	[1,0-2,0]	[1,0-2,0]	[1,0-2,0]	
[Min - Max]	[1,0-3,0]	[1,0-4,0]	[1,0-4,0]	
Réglage du débit des tubulures des poches de MAC étudiés, n (%)				0,49**
Non	3 (10,3)	7 (17,9)	10 (14,7)	
Oui	26 (89,7)	32 (82,1)	58 (85,3)	
Si oui, nombre de fois (ou de poches)				
Effectif (manquants)	26 (0)	32 (0)	58 (0)	
Moyenne (± e-t)	1,7 (0,9)	1,9 (1,3)	1,8 (1,1)	0,95***
Médiane	1,5	2,0	2,0	
[p25% - p75%]	[1,0-2,0]	[1,0-2,0]	[1,0-2,0]	
[Min - Max]	[1,0-4,0]	[1,0-8,0]	[1,0-8,0]	
Déperfusion de poches de MAC étudiés, n (%)				0,42*
Non	9 (31,0)	17 (43,6)	26 (38,2)	
Oui	20 (69,0)	22 (56,4)	42 (61,8)	
Si oui, nombre de fois (ou de poches)				
Effectif (manquants)	20 (0)	22 (0)	42 (0)	0,92***
Moyenne (± e-t)	1,4 (0,7)	1,5 (0,9)	1,5 (0,8)	
Médiane	1,0	1,0	1,0	
[p25% - p75%]	[1,0-2,0]	[1,0-2,0]	[1,0-2,0]	
[Min - Max]	[1,0-3,0]	[1,0-4,0]	[1,0-4,0]	
Dévissage de l'aiguille de seringue de MAC étudiés, n (%)				0,64**
Non	26 (89,7)	37 (94,9)	63 (92,6)	
Oui	3 (10,3)	2 (5,1)	5 (7,4)	
Si oui, nombre de fois (ou de poches)				
Effectif (manquants)	3 (0)	1 (1)	5 (0)	
Moyenne (± e-t)	1,0 (0,0)	1,0 (0,0)	1,0 (0,0)	NA
Médiane	1,0	1,0	1,0	
[p25% - p75%]	[1,0-1,0]	[1,0-1,0]	[1,0-1,0]	
[Min - Max]	[1,0-1,0]	[1,0-1,0]	[1,0-1,0]	
Élimination du matériel utilisé contenant des MAC étudiés, dans une poubelle DASRI, n (%)				0,67*
Non	6 (20,7)	11 (28,2)	17 (25,0)	
Oui	23 (79,3)	28 (71,8)	51 (75,0)	
Si oui, nombre de fois (ou de poches)				
Effectif (manquants)	23 (0)	28 (0)	51 (0)	
Moyenne (± e-t)	1,6 (0,6)	1,5 (0,9)	1,5 (0,8)	0,19***
Médiane	1,0	1,0	1,0	
	[1,0-2,0]	[1,0-2,0]	[1,0-2,0]	

	Non contaminés (n=29)	Contaminés (n=39)	Total (n =68)	p-value
[p25% - p75%] [Min - Max]	[1,0-3,0]	[1,0-4,0]	[1,0-4,0]	

* Test de Khi-deux
**Test de Fisher exact
***Test de Wilcoxon

Les résultats de l'analyse descriptive des données concernant les tâches effectuées par les participants au contact des patients traités par les médicaments anticancéreux étudiés, le jour de l'étude sont présentés dans le tableau 11 de manière globale et selon les deux groupes (non contaminés / contaminés). Ces données rapportent que 15 personnes ont déclaré avoir eu un accident exposant aux MAC le jour de l'étude par contact avec des excréta de patients traités. Parmi ces 15 personnes, 12 d'entre elles étaient contaminées et, pour 10 de ces 12 personnes, l'IBE spécifique au MAC contenu dans l'excréta du patient au moment de l'accident a été détecté dans les urines des infirmières contaminées.

Parmi, les 5 activités exposantes indirectement aux MAC (*i.e.* contact avec des patients traités) recensées dans l'auto-questionnaire, 4 tâches ont été effectuées par moins de 50% des participants sauf pour la manipulation d'objets contenant des excreta de patients traités. Les deux tâches les moins réalisées étaient la réception des poches emballées de chimiothérapie et le dévissage d'aiguille. L'analyse univariée des données du tableau 17 a montré une différence statistiquement significative pour les accidents exposant à des excréta de patients traités par un des MAC étudiés, le jour de l'étude. En effet, les infirmières ayant eu un accident exposant à des excréta de patients traités sont plus souvent contaminées que celles n'ayant pas eu ce type d'accident d'exposition (p=0,02) (tableau 17).

Tableau 17 **:** *Comparaison des sujets contaminés et non contaminés selon les tâches effectuées le jour de l'étude en contact des patient traités par les médicaments anticancéreux étudiés, étude CACIES*

	Non contaminés (n=29)	**Contaminés (n=39)**	**Total (n =68)**	**p-value**
Accident exposant le jour de l'étude par contact avec des excréta de patients traités par un des MAC étudiés, n (%)				**0,02****
Non	26 (89,7)	24 (61,5)	50 (73,5)	
Oui	3 (10,3)	12 (30,8)	15 (22,1)	
Ne sais pas	0 (0,0)	3 (7,7)	3 (4,4)	
Manipulation des matériaux ou objets contenant des excréta de patients traités par un des MAC étudiés, n (%)				0,09*
Non	18 (62,1)	15 (38,5)	33 (48,5)	
Oui	11 (37,9)	24 (61,5)	35 (51,5)	
Si oui, nombre de fois (ou de poches)				
Effectif (manquants)	11 (0)	24 (0)	35 (0)	
Moyenne (± e-t)	1,7 (0,8)	4,2 (4,7)	3,6 (4,0)	
Médiane	2,0	2,5	2,0	
[p25% - p75%]	[1,0-2,0]	[1,0-5,0]	[1,0-4,0]	
[Min - Max]	[1,0-3,0]	[1,0-21,0]	[1,0-21,0]	
Aide à la toilette ou pratique d'un soin à des patients traités par un des MAC étudiés, n (%)				1*
Non	16 (55,2)	22 (56,4)	38 (55,8)	
Oui	13 (44,8)	17 (43,6)	30 (44,2)	
Aide au transport et/ou au repositionnement des patients traités par un des MAC étudiés, n (%)				0,3*
Non	21 (72,4)	22 (56,4)	43 (63,2)	
Oui	8 (27,6)	17 (43,6)	25 (36,7)	
Avoir fermé les poubelles DASRI contenant des excréta des patients traités par un des MAC étudiés , n (%)				0,85*
Non	23(79,3)	29 (74,4)	52 (76,5)	
Oui	6 (20,7)	10 (25,6)	16 (23,5)	
Évacuation des poubelles DASRI au local déchet, n (%)				0,18**
Non	25 (86,2)	27 (69,2)	52 (76,5)	
Oui	4 (13,8)	12 (30,8)	16 (23,5)	

	Non contaminés (n=29)	Contaminés (n=39)	Total (n =68)	p-value

* Test de Khi-deux
**Test de Fisher exact

Le tableau 18 présente une comparaison des sujets contaminés et non contaminés selon les tâches de nettoyage effectuées le jour de l'étude. Quelles que soient les tâches de nettoyage réalisées, il n'existe pas de différence significative entre les sujets contaminés et non contaminés.

Tableau 18 : Comparaison des sujets contaminés et non contaminés selon les tâches de nettoyage effectuées le jour de l'étude CACIES, 2016-2018

	Non contaminés (n=29)	Contaminés (n=39)	Total (n =68)	p-value
Nettoyage des plateaux de soins ou chariots de soins utilisés pour la pose de poche de MAC étudié, n (%)				0,35**
Ne sais pas	2 (6,9)	0 (0,0)	2 (2,9)	
Non	12 (41,4)	17 (43,6)	29 (42,6)	
Oui	15 (51,7)	22 (56,4)	37 (54,5)	
Si oui, nombre de fois (ou de poches)				
Effectif (manquants)	15 (0)	22 (0)	37 (0)	0,56***
Moyenne (± e-t)	2,2 (2,3)	1,6 (0,7)	1,8 (1,6)	
Médiane	2,0	1,0	1,5	
[p25% - p75%]	[1,0-2,0]	[1,0-2,0]	[1,0-2,0]	
[Min - Max]	[1,0-10,0]	[1,0-3,0]	[1,0-10,0]	
Nettoyage de la salle de soin où la chimiothérapie a été posée ou administrée, n (%)	19 (65,5)	21 (53,8)	40 (58,8)	0,47*
Non	10 (34,5)	18 (46,2)	28 (41,2)	
Oui				
Si oui, nombre de fois (ou de poches)				
Effectif (manquants)	10 (0)	18 (0)	28 (0)	0,36***
Moyenne (± e-t)	1,8 (0,9)	1,5 (0,7)	1,6 (0,8)	
Médiane	2,0	1,0	1,0	
[p25% - p75%]	[1,0-2,0]	[1,0-2,0]	[1,0-2,0]	
[Min - Max]	[1,0-4,0]	[1,0-3,0]	[1,0-4,0]	
Nettoyage de la chambre d'un patient traité par un des MAC étudiés, n (%)				
Non	28 (45,2)	1 (16,7)	29 (42,6)	0,23**
Oui	34 (54,8)	5 (83,3)	39 (57,4)	
Si oui, nombre de fois (ou de poches)				
Effectif (manquants)	1 (0)	5 (0)	6 (0)	0,07***
Moyenne (± e-t)	2,0	1,0	1,1	
Médiane	2,0	1,0	1,0	
[p25% - p75%]	[1,0-2,0]	[1,0-1,0]	[1,0-1,0]	
[Min - Max]	[1,0-2,0]	[1,0-1,0]	[1,0-2,0]	
Nettoyage des sanitaires et/ou salles de bain de la chambre d'un patient traité par un des MAC étudiés, n (%)				NA
Non	29 (100,0)	39 (100,0)	68 (100,0)	
Oui	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Changement de draps et/ou une réfection de lit d'un patient traité par un des MAC étudiés, n (%)				0,17**
Non	27 (93,1)	31 (79,5)	58 (85,3)	
Oui	2 (6,9)	8 (20,5)	10 (14,7)	
Si oui, nombre de fois (ou de poches)				
Effectif (manquants)	2 (0)	8 (0)	10 (0)	
Moyenne (± e-t)	1,0 (0,0)	1,3 (0,5)	1,2 (0,4)	0,57***
Médiane	1,0	1,0	1,0	
[p25% - p75%]	[1,0-1,0]	[1,0-1,3]	[1,0-1,0]	
[Min - Max]	[1,0-1,0]	[1,0-2,0]	[1,0-2,0]	

* Test de Khi-deux

**Test de Fisher exact
***Test de Wilcoxon

Le tableau 19 présente le score global d'activité au contact des 5 MAC étudiés le jour de l'étude. Ce score d'activité a été construit en additionnant le nombre total de tâches effectués par chaque participant en tenant compte du nombre de fois que chacun a réalisé chaque tâche demandée. La distribution du score d'activité n'est pas statistiquement différente entre les deux groupes (p=0,91 ; Test de Wilcoxon).

Tableau 19 : Score global d'activité au contact des 5 MAC étudiés, le jour de participation à l'étude

	Non contaminés (n=29)	Contaminés (n=39)	Total (n =68)	p-value
Score d'activité				0,91*
Effectif (manquants)	29 (0)	39 (0)	68 (0)	
Moyenne (± e-t)	11,9 (5,2)	12,15 (6,6)	12,0 (6,0)	
Médiane	11,0	11,0	11,0	
[p25% - p75%]	[8,0 – 16,0]	[9,0 – 14,5]	[8,0 – 15,0]	
[Min - Max]	[4,0 – 24,0]	[3,0 – 41,0]	[3,0 – 41,0]	

*Test de Wilcoxon

Les données concernant le port des différents équipements de protection individuelle selon la tâche exposante réalisée ont été analysées. Sont rapportées ici, uniquement les données de port de ces équipements pour lesquelles une différence statistiquement significative a été mise en évidence entre les deux groupes, contaminés versus non contaminés (tableaux 20 à 22).

Le nombre d'infirmières dans le groupe des non contaminées comparé au groupe des contaminées étaient significativement plus important lorsqu'elles portaient des gants (quel que soit le type) pour les tâches suivantes : (1) l'ouverture de l'emballage des poches (p = 0,05), (2) l'administration de médicaments anticancéreux (p=0,02), (3) le nettoyage de la tablette et/ou du chariot de soins pour la pose de la poche de chimiothérapie (p = 0,03).

Lorsque seuls les gants en nitrile ou en latex étaient pris en considération, cette différence était toujours significative pour 3 tâches sur les 4 : (1) l'ouverture de l'emballage des poches (p = 0,05), (2) l'administration de médicaments anticancéreux (p = 0,05).

Concernant le port de surblouse à manches longues et le port de masque, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe des contaminés et celui des non contaminés.

Tableau 20 : Description et comparaison de la contamination en fonction du port d'équipements de protection parmi les personnes qui ont effectuées la tâche « ouverture de l'emballage des poches »

	Non contaminés (n = 27)	Contaminés J+- JP (n=32)	Total (n=59)	p-valeur
Protection vestimentaire (surblouse manches longues), n(%)				0.84**
Non	26 (96,3)	31 (96,8)	57 (96,6)	
Systématiquement	1 (3,7)	1 (3,2)	2 (3,4)	
Port de gants (tout type confondu), n(%)				**0.05***
Non	5 (18,5)	13 (40,6)	18 (30,5)	
Systématiquement	22 (81,5)	19 (59,4)	41 (69,5)	
Port de gants (Nitrile ou latex), n(%)				**0.05***
Non	6 (22,2)	16 (50,0)	22 (37,3)	
Systématiquement	21 (77,8)	16 (50,0)	37 (62,7)	
Port de masque, n(%)				1*
Non	17 (62,9)	20 (62,5)	37 (62,7)	
Systématiquement	10 (37,0)	12 (37,5)	22 (37,3)	

* test de Khi-deux
**test de Fisher exact

Tableau 21 : Description et comparaison de la contamination en fonction du port d'équipements de protection parmi les personnes qui ont effectuées la tâche « administration de médicaments anticancéreux »

	Non contaminés (n = 27)	Contaminés J+- JP (n = 30)	Total (n=57)	p-valeur
Protection vestimentaire (surblouse manches longues), n(%)				1**
Non	25 (92,6).	27 (90,0)	52 (91,2)	
Systématiquement	2 (7,4)	3 (10,0)	5 (8,8)	
Port de gants (tout type confondu),n(%)				**0,02***
Non	1 (3,7)	8 (26,6)	9 (15,8)	
Systématiquement	26 (96,3)	22 (73,3)	48 (84,2)	
Port de gants (Nitrile ou latex), n(%)				**0,05***
Non	3 (11,2)	11 (36,7)	14 (24,6)	
Systématiquement	24 (88,8)	19 (63,3)	43 (75,4)	
Port de masque, n(%)				0,49*
Non	16 (59,3)	14 (46,6)	30 (52,6)	
Systématiquement	11 (40,7)	16 (53,4)	27 (47,4)	

* test de Khi-deux
**test de Fisher exact

Tableau 22 : Description et comparaison de la contamination en fonction du port d'équipements de protection parmi les personnes qui ont effectuées la tâche « nettoyer la tablette et/ou le chariot de soins pour la pose de poche de chimiothérapie »

	Non contaminés (n =15)	Contaminés J+- JP (n=22)	Total (n=37)	p-valeur
Protection vestimentaire (surblouse manches longues), n(%)				
Non	15 (100,0).	22 (100,0)	37 (100,0)	
Systématiquement	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Port de gants, n(%)				**0.03****
Non	4 (26,6)	15 (68,2)	19 (51,4)	
Systématiquement	11 (73,4)	7 (31,8)	18 (48,6)	
Port de gants (Nitrile ou latex), n(%)				0.2*
Non	7 (46,6)	16 (72,7)	23 (62,2)	
Systématiquement	8 (53,4)	6 (27,3)	14 (37,8)	
Port de masque, n(%)				1**
Non	13 (86,6)	19 (86,4)	32 (86,5)	
Systématiquement	2 (13,3)	3 (13,6)	5 (13,5)	

* test de Khi-deux
**test de Fisher exact

En complément de ces premières analyses sur l'étude des déterminants de la contamination interne du personnel infirmier, un score global de port d'équipements de protection individuelle va être construit en tenant compte des réponses données par chaque participant au regard de chacune des tâches effectuées. Puis, une analyse multivariée de l'ensemble des données sera conduite afin d'affiner cette étude des déterminants.

L'ensemble de ces résultats seront inclus dans un 5ème article qui est en cours de rédaction en vue de sa soumission au journal International Journal of Hygiene and Environmental Health.

3.3.2 Discussion

Actuellement peu de données sont disponibles sur les déterminants de la contamination interne aux MAC du personnel infirmier. Cet article en cours d'élaboration tente d'approfondir les connaissances dans ce domaine et 7 déterminants ont ainsi été mis en évidence. Certains favoriseraient cette contamination tels que (1) « être fumeur », (2) « avoir eu un ou des accidents exposant à des excreta de patients traités par des MAC ». D'autres au contraire, permettraient de la diminuer tels que (1) le nombre total d'années de manipulation des MAC, (2) l'ancienneté dans le service actuel, (3) le port systématique des gants lors de l'ouverture de l'emballage des poches, (4) le port systématique des gants lors de l'administration des MAC et

(5) le port systématique des gants lors du nettoyage des tablettes ou du chariot de soins pour la pose de la poche de MAC. Cependant, en raison du faible effectif des participants à l'étude, certains déterminants n'ont peut-être pas pu être mis en évidence.

Le tabagisme semble être un facteur déterminant probablement du fait d'une activité main bouche. Plusieurs études mettent en évidence que les mains des infirmières peuvent être contaminées par des MAC [113,114]. Le fait de porter en bouche des mains contaminées peut expliquer cette contamination. D'ailleurs Odraska *et al.* [120] montrent que le passage des MAC au travers de la muqueuse buccale est important et rapide. L'activité main-bouche est probablement sous-estimée par les professionnels exposés qui n'ont pas conscience d'avoir des MAC sur les mains et donc pas conscience de cette voie possible de contamination. L'onychophagie qui est aussi une activité main-bouche n'a pas été mise en évidence comme étant un déterminant de la contamination interne, possiblement car l'importance de cette onychophagie pour chaque sujet n'a pas pu être quantifiée au regard de la question posée.

Les accidents exposant le personnel infirmier à des excreta de patients traités par des MAC sont également un déterminant de la contamination interne. En effet, les urines des patients traités par MAC sont fortement contaminées par ces médicaments [113] avec des concentrations élevées de médicaments sous forme encore inchangée dans les urines durant plusieurs jours après la fin de la perfusion. De plus, le port de gants lors de la manipulation des excreta est inconstant puisque dans une étude réalisée en 2018 dans un hôpital français, 14% des infirmières ont rapporté ne pas porter de gants lors de cette tâche [264]. Ce résultat est proche de celui issus de nos données (11,4%). La voie d'absorption principale étant la voie cutanée, une exposition durant ce type d'accident pourrait expliquer la contamination interne du personnel infirmier.

L'expérience des infirmières contribue à éviter leur contamination interne par des MAC. Cette expérience s'acquiert au fil des années dans le service. Il semblerait que la formation initiale en Institut de Formation en Soins Infirmiers (IFSI) ne permette pas aux jeunes infirmières diplômées d'avoir acquis suffisamment de connaissance sur les gestes et tâches exposant au MAC et les moyens de s'en protéger. Une information et une formation plus conséquente dans le cadre de la formation initiale en IFSI permettrait probablement de limiter la contamination interne du jeune personnel infirmier. Le port des gants est un moyen efficace de limiter le risque de contamination interne. En l'absence de port de gants, ce sont les mains qui sont le plus

souvent contaminées en termes de fréquence de contamination et de quantité [113,114] et par conséquent à l'origine d'une contamination interne.

Le sentiment d'être suffisamment informé augmente avec l'âge. De même, avoir reçu une formation à la manipulation des MAC au sein du service augmente le sentiment d'être suffisamment informé sur (1) les risques liés à la manipulation des MAC, (2) les tâches exposantes, (3) le port des équipements de protection individuelle et (4) la conduite à tenir en cas d'accident exposant aux MAC. Cependant, ni le sentiment d'être suffisamment informé, ni le fait d'avoir reçu une formation n'ont permis de réduire la contamination interne du personnel infirmier concerné dans l'étude CACIES.

En France, un manque de connaissance a directement été exprimé par les professionnels de terrain des services de soins lors de 2 études récentes [263,264]. Dans la 1ère étude, plus de 74% du personnel infirmier estime ne pas avoir suffisamment de connaissances sur les dangers, les sources d'exposition et les précautions à prendre[263]. Ces chiffres sont en accord avec ceux rapportés dans l'étude CACIES avec 66,2% du personnel infirmier ne se sentant pas suffisamment informés sur les risques liés à la manipulation des MAC et 77,9% ne se sentant pas suffisamment informés sur la conduite à tenir en cas d'accident exposant aux MAC. Dans la seconde étude, plus de 43% du personnel infirmier de services d'oncologie estiment "insuffisantes" les formations et informations reçues concernant la manipulation sécurisée des MAC et plus de 50% les ont reçues par le biais d'un collègue [264].

Par ailleurs, en France, des actions de prévention initiées en services de soins n'ont pas fait preuve d'efficacité sur la baisse de la contamination interne du personnel [263]. Les auteurs en concluent que "les moyens de prévention mis en œuvre entre les deux campagnes de prélèvements urinaires n'étaient pas suffisamment efficaces". Ce manque d'efficacité pourrait être lié à une vision de la prévention "trop descendante", ne permettant pas toujours le passage de la théorie à la pratique dans le contexte réel [284]. La prévention ne devrait plus être un amoncellement de règles dénouées de leur contexte. En effet, les interventions en santé publique et en prévention sont complexes et la non prise en compte du contexte (institutionnel, organisationnel, d'encadrement, pratiques professionnelles, situations de travail, composantes humaines, besoins des individus, attentes institutionnelles) dans lequel elles se déploient représente un frein à l'implémentation de celles-ci.

L'information et la formation à la manipulation des MAC, aux tâches exposantes et au port des équipements de protection individuelle est nécessaire mais pas suffisante pour limiter la

contamination interne. Il est indispensable que le personnel infirmier, en plus de la prise de conscience des dangers, des expositions et des moyens de s'en protéger, ait des recommandations à disposition et les moyens de les suivre. Certaines études montrent que notamment l'importance de la charge de travail, le faible engagement des directions et l'absence de recommandations spécifiques dans le service limitent l'utilisation des équipements de protection individuelle [129].

DISCUSSION GENERALE

La thématique développée dans ce travail de thèse concerne la contamination interne par les MAC des professionnels qui y sont exposés. L'évaluation de cette contamination interne est d'importance et est nécessaire car la plupart des MAC, figurent sur la liste des médicaments "dangereux à manipuler" publiée par le NIOSH, en raison de leurs effets CMR [6,285]. Les personnels exposés sont principalement le personnel infirmier, les aide-soignantes, les préparateurs en pharmacie et les pharmaciens, même si d'autres catégories de professionnels peuvent y être exposés. Le champ ce travail de thèse a été restreint au personnel infirmier car il s'agit de la catégorie professionnelle qui compte le plus de personnel exposé [106]. Il a été restreint également aux expositions à 5 MAC largement prescrits en milieu de soins ; certains d'entre eux étant cancérogènes pour l'homme (le cyclophosphamide) ou probablement cancérogènes (la doxorubicine) et d'autres toxiques pour la reproduction (le méthotrexate, l'ifosfamide, le 5-FU) [6].

En France, plusieurs questions se posent concernant notamment le pourcentage de personnel infirmier contaminé par les MAC, les niveaux de contamination et les déterminants de cette contamination. En effet, à ce jour, en France, les données de contamination interne du personnel infirmier par des MAC sont peu nombreuses [149,154,187,210,224,230,232] et une seule étude observationnelle ayant eu pour objectif d'évaluer la contamination interne des professionnels exposés en service de soins a été menée sur la période 2008 – 2012 [187]. De plus, peu d'études ont été menées pour mieux connaître les déterminants de la contamination interne [223].

En l'absence de valeur toxicologique de référence permettant une évaluation individuelle du risque chimique aux MAC pour chaque professionnel exposé et contaminé, certains auteurs proposent d'appliquer le principe ALARA [88,279]. Ce principe sous-entend qu'il faut abaisser aussi bas que possible les niveaux de contamination interne et réduire au maximum le nombre de prélèvements pouvant être rendu faussement négatif.
Pour cela, il est nécessaire de développer une stratégie de prélèvements adaptée et de disposer des méthodes d'extraction et d'analyses permettant de détecter des IBE spécifiques de l'exposition professionnelle aux MAC à des niveaux de concentration très faibles. Avant ce travail, peu d'information était disponible pour le médecin du travail pour réaliser une

surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux MAC avec une stratégie de prélèvements adaptée.

L'originalité de ce travail de thèse a résidé dans (1) le développement et l'utilisation de méthodes analytiques très sensibles pour le dosage urinaire d'IBE spécifiques aux MAC ; (2) dans le couplage des données de contamination interne avec les données d'activité professionnelles, d'exposition et de port d'équipements de protection recueillies par auto-questionnaire pour étudier les déterminants de la contamination interne ; (3) dans le développement d'une stratégie de prélèvements et d'analyses adaptée à la surveillance biologique des expositions professionnelles aux MAC pour une utilisation en routine par le médecin du travail dans le cadre de la démarche d'évaluation et de gestion de ce risque chimique.

Ce travail de thèse a consisté en 4 étapes.

1ère étape

La 1ère étape a consisté à élaborer un protocole de recherche pour réaliser une étude observationnelle et descriptive pour évaluer la contamination interne du personnel infirmier manipulant des MAC en établissements de soins. Ce protocole a été publié dans une revue scientifique internationale [286]. Il a été construit en tenant compte de plusieurs critères notamment pour le choix des molécules à étudier, des indicateurs biologiques spécifiques de l'exposition aux MAC à mesurer, pour le choix des services à sélectionner, la stratégie de recueil des prélèvements urinaires (modalité de recueil, moment du recueil, nombre de prélèvements). Un auto-questionnaire a également été construit pour recueillir des données sociodémographiques, des données générales professionnelles et des données sur les pratiques professionnelles (modalités de manipulation des MAC, modalités du port des équipements de protection) le jour de la participation à l'étude. L'auto-questionnaire a été élaboré après une étude du circuit des MAC dans différents services de soins. La stratégie développée dans le cadre de ce protocole a permis d'émettre dans un article scientifique disponible dans une revue française des propositions pour aider les médecins du travail dans la mise en œuvre en pratique d'une surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux MAC [88].

2ème étape

La 2ème étape a consisté en l'optimisation de deux méthodes analytiques déjà mises en place [210], et au développement de deux autres méthodes dont celle de la doxorubicine urinaire qui a fait l'objet de ce travail de thèse. Ces méthodes de dosages d'IBE urinaires spécifiques de l'exposition professionnelle aux MAC sont robustes, spécifiques, très sensibles et ont été validées conformément aux directives de l'EMA [271]. Elles ont toutes été publiées dans des revues scientifiques internationales [210,230,232] et possèdent des valeurs de limites de détection et de quantification équivalentes voire 6 fois plus basses aux LD et LQ les plus faibles rapportées à ce jour dans la littérature [219–221]. La performance de ces méthodes permet de mettre en évidence des contaminations qui n'auraient pas été détectées avec les méthodes précédemment publiées dans la littérature. Par ailleurs, ces méthodes sont des outils adaptés et performants et disponibles en routine pour les médecins du travail souhaitant mener une surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux MAC.

3ème étape

La 3ème étape a consisté au déploiement de l'étude CACIES au sein du personnel infirmier travaillant dans 11 services de soins différents de deux établissements de santé. L'étude a inclus 74 participants et a recueilli 222 prélèvements urinaires avec plus de 1092 dosages effectués. Le pourcentage de personnel infirmier présentant une contamination interne par les MAC est élevé (60,8 %) avec des niveaux de concentrations d'IBE urinaires faibles. Ce pourcentage est du même ordre de grandeur (entre 50 et 70 %) que celui de trois études récentes [187,223,226] menées entre 2010 et 2020, dont une française. Mais, il est très différent de certaines autres études [15,81,179,210,230,279,280,282]. Cette variation pourrait s'expliquer par la stratégie adoptée qui diffère selon des études notamment en ce qui concerne l'échantillonnage (modalités de recueil des urines, le nombre de prélèvements par agent, le nombre d'IBE recherchés), les méthodes analytiques employées (sensibilité et spécificité), et la mise en place ou non de recommandations concernant ce risque chimique avant l'étude.

4ème étape

La 4ème étape s'est attachée à étudier les déterminants de la contamination interne du personnel infirmier exposé aux MAC. Sept déterminants ont ainsi été mis en évidence. Certains favoriseraient cette contamination tels que (1) « être fumeur », (2) « avoir eu un ou des

accidents exposants à des excréta de patients traités par des MAC ». D'autres au contraire, permettraient de la diminuer tels que (1) le nombre total d'années de manipulation des MAC, (2) l'ancienneté dans le service actuel, (3) le port systématique des gants lors de l'ouverture de l'emballage des poches, (4) le port systématique des gants lors de l'administration des MAC et (5) le port systématique des gants lors du nettoyage des tablettes ou du chariot de soins pour la pose de la poche de MAC.

CONCLUSIONS - PERSPECTIVES

Ce travail rapporte des données françaises récentes de contamination interne du personnel infirmier exerçant en établissements de soins. Les résultats obtenus montrent que l'exposition professionnelle aux MAC est une problématique actuelle en santé au travail. En effet, des professionnels se contaminent dans le cadre de leur travail à des substances qui sont cancérogènes, mutagènes et/ou toxiques pour la reproduction. Ainsi, cette problématique du risque chimique aux MAC devrait être un sujet de préoccupation des employeurs et des médecins du travail qui devraient conduire une démarche d'évaluation et de gestion de ce risque telle qu'elle devrait l'être au regard du code du travail.

Dans le cadre d'une démarche habituelle d'évaluation du risque, il est nécessaire (1) d'identifier les nuisances et les dangers, (2) d'évaluer les niveaux d'exposition, (3) d'évaluation le risque en comparant les niveaux de concentrations obtenues à des valeurs de référence. Or, à ce jour en France, des manques existent pour aider l'employeur et le médecin du travail dans cette démarche et, en particulier, (1) un manque d'information facilement accessible sur les dangers en raison d'une non prise en compte des médicaments dans la règlementation européenne en vigueur sur le risque chimique et, (2) un manque d'outils analytiques et de stratégie disponible pour évaluer les expositions professionnelles.

Ce travail de thèse a permis d'apporter des éléments répondant en partie à ces manques en particulier dans le cadre de l'évaluation des expositions professionnelles. En effet, des outils analytiques adaptés de haute sensibilité ont été développés et sont actuellement disponibles en routine pour une surveillance biologique des expositions professionnelles (SBEP) au cyclophosphamide, à l'ifosfamide, au méthotrexate, au 5-FU et aux anthracyclines dont la

doxorubicine, l'épirubicine et la daunorubicine. Ces méthodes sont robustes et leur sensibilité est équivalente voire 6 fois plus basses que les méthodes les plus sensibles publiées à ce jour.

Ce travail a également permis de mettre en évidence des niveaux de concentrations faibles, proches des valeurs des limites de quantification des méthodes. Cependant, pour l'instant l'interprétation de ces niveaux de concentration vis-à-vis d'un risque individuel pour la personne exposée et contaminée n'est pas possible du fait de l'absence de valeur toxicologique de référence. Dans l'attente de telles valeurs et étant donné le caractère CMR de ces molécules, le principe ALARA devrait être appliqué pour ce type de substances, c'est-à-dire qu'il faut abaisser les niveaux de concentration aussi bas que possible en utilisant pour mesurer ces niveaux des outils analytiques de haute sensibilité. Afin de faciliter le médecin du travail dans sa démarche d'évaluation de risque chimique aux MAC, la construction de valeur toxicologique de référence serait souhaitable.

Enfin, ce travail de thèse a permis d'émettre des propositions pour aider le médecin du travail dans la mise en œuvre en pratique de cette SBEP aux médicaments anticancéreux en lui proposant notamment une stratégie de prélèvement adaptée afin de réduire au maximum le nombre de résultats de dosage pouvant être rendus « faussement » négatifs.

Actuellement, au niveau du parlement européen, des discussions sont en cours pour que les MAC soit pris en considération en tant que substances chimiques dangereuses et qu'ils puissent être intégrés dans la règlementation européenne des substances chimiques. Ceci permettrait une meilleure prise en compte du risque chimique des MAC par l'employeur et le médecin du travail et leur permettrait de se positionner clairement face à ce risque. Outre le personnel infirmier, différentes professionnelles sont concernées par ce risque chimique et une SBEP devrait être conduite auprès ces professionnels également.

En attendant, un changement de la réglementation européenne et l'obtention de valeurs toxicologiques de référence, l'évaluation du risque chimique aux MAC devrait être réalisée par l'employeur. De plus, lorsqu'une contamination interne par les MAC des professionnels exposés est mise en évidence, une gestion de ce risque chimique doit être menée. Cette contamination doit être considérée comme un échec des mesures de prévention en place. La gestion de ce risque passe par la mise en place de mesures correctives et une formation et sensibilisation du personnel vis-à-vis du danger des MAC, des modes de contamination et des

moyens de s'en protéger. Ce travail de thèse a par ailleurs souligné le fait que la majorité du personnel infirmier inclus dans l'étude ne se sentait pas suffisamment informé sur les risques liés à la manipulation des MAC, ni sur la conduite à tenir en cas d'accidents exposant et que plus de 82,3% d'entre eux souhaitaient être plus informés.

En perspective de ce travail, une intervention en prévention primaire vis-à-vis du risque chimique aux MAC va être élaborée en co-construction avec les acteurs de terrain. Cette intervention comprendra une formation à destination du personnel exposé et un guide méthodologique pour l'encadrement et la direction en faveur de la mise en place d'un contexte favorable à l'implémentation de l'intervention et au changement des pratiques au sein des établissements. Elle devrait s'appuyer sur une approche interdisciplinaire et sur des processus innovants en termes de prévention (étude de viabilité pour identifier les conditions d'efficacité et de transférabilité de l'intervention) et de formation (e-learning).

BIBLIOGRAPHIE

1. IARC. Global cancer observatory. All cancers (2020). [Internet]. Lyon (France): International Agency for research on cancer; 2021 [cited 2021 May 8] p. 2. Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf
2. INCa. Panorama des cancers en France [Internet]. Institut national du cancer; 2021 [cited 2021 May 8] p. 17. Available from: moz-extension://0c2c4a9e-f4f8-8c43-be5c-3e83f0db0a2b/content/web/viewer.html?file=https%3A%2F%2Fwww.e-cancer.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F303372%2F4327939%2Ffile%2FPanorama%2520des%2520cancers%2520en%2520France_2021.pdf
3. IARC. Global cancer observatory. Number of incidence cases in France, all cancers, both sexes, all ages (2020) [Internet]. Lyon (France): International Agency for research on cancer; 2021 [cited 2021 May 8]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=5&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D
4. INCa. Évolution du nombre de séjours et séances, pour ou avec chimiothérapie, et des dépenses associées (11/12/2020) [Internet]. Institut national du cancer; 2020 May. Available from: https://lesdonnees.e-cancer.fr/Fiches-Indicateurs/Evolution-du-nombre-de-sejours-et-seances-pour-ou-avec-chimiotherapie-et-des-depenses-associees#graphique
5. INCa. Chiffres clés de la chimiothérapie. 2018 Dec 12; Available from: https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie2/Chiffres-cles-de-la-chimiotherapie
6. NIOSH. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, Centers for Disease Control and Prevention. National Institute for Occupational Safety and Health; 2016 p. 34. Report No.: 2016–161.
7. IARC. Some Antineoplastic and Immunosuppressive Agents. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum: IARC; 1981 p. 396.
8. IARC. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum: IARC; 1987 p. 449.
9. IARC. Some antiviral and antineoplastic drugs, and other pharmaceutical agents. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum: IARC; 2000 p. 531.
10. IARC. Pharmaceuticals. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum: IARC; 2012 p. 462.
11. FDA. Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products ; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling,. Food and Drug Administration; 2008 p. 54. Report No.: FDA-2006-N-0515.
12. NIOSH. NIOSH Alert - Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. National Institute for Occupational Safety and Health; 2004 p. 50. Report No.: 2004−165.
13. Amira S. Enquête SUMER 2010. Les risques professionnels par métiers. Les produits chimiques. DARES; 2014 p. 1–221. (Synthèse Stat'). Report No.: 32.
14. Kibby T. A review of surface wipe sampling compared to biologic monitoring for occupational exposure to antineoplastic drugs. J Occup Environ Hyg. 2017;14(3):159–74.
15. 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):376–87.
16. NIOSH. Antineoplastic (Chemotherapy) Drugs - Reproductive Health | NIOSH | CDC [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 6]. Available from: https://www.cdc.gov/niosh/topics/repro/antineoplastic.html
17. ANSES. Identification de travaux ou de procédés à inscrire à l'arrêté du 5 janvier 1993 fixant la liste des substances, préparations et procédés cancérogènes. Expertise relative aux travaux exposant aux cytostatiques. Maisons-Alfort: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail; 2020 p. 104.
18. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. Ann Rheum Dis. 2009 Jul;68(7):1094–9.
19. Mouterde G, Baillet A, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Wendling D, Le Loët X, et al. Optimizing methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Joint Bone Spine. 2011 Dec;78(6):587–92.
20. Walker-Bone K, Farrow S. Rheumatoid arthritis. BMJ Clin Evid. 2007 Aug 1;2007.
21. Jiang Y-P, Zhao X-X, Chen R-R, Xu Z-H, Wen C-P, Yu J. Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020 Sep 18;99(38):e22328.
22. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, De Virgilio A, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. Int J Immunopathol Pharmacol. 2016 Jun;29(2):151–9.
23. Ogino MH, Tadi P. Cyclophosphamide. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 May 8]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553087/
24. Baumann F, Preiss R. Cyclophosphamide and related anticancer drugs. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 2001 Nov 25;764(1–2):173–92.
25. CNHIM. Dossier du CNHIM - Revue d'évaluation sur le médicament - Médicaments utilisés en cancérologie. 4ème édition. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament; 2001 p. 1–426. Report No.: XXII, 1–2.
26. Furlanut M, Franceschi L. Pharmacology of ifosfamide. Oncology. 2003;65 Suppl 2:2–6.
27. Bleyer WA. The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. Cancer. 1978 Jan;41(1):36–51.
28. Grim J, Chládek J, Martínková J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in non-neoplastic diseases. Clin Pharmacokinet. 2003;42(2):139–51.
29. Rubino FM. Separation methods for methotrexate, its structural analogues and metabolites. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 2001 Nov 25;764(1–2):217–54.
30. Diasio RB, Harris BE. Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. Clin Pharmacokinet. 1989 Apr;16(4):215–37.
31. Speth PA, van Hoesel QG, Haanen C. Clinical pharmacokinetics of doxorubicin. Clin Pharmacokinet. 1988 Jul;15(1):15–31.
32. Connor TH, McDiarmid MA. Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. CA Cancer J Clin. 2006 Dec;56(6):354–65.
33. de Jonge ME, Huitema ADR, Rodenhuis S, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. Clin Pharmacokinet. 2005;44(11):1135–64.
34. Maksimovic V, Pavlovic-Popovic Z, Vukmirovic S, Cvejic J, Mooranian A, Al-Salami H, et al. Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate. Mol Biol Rep. 2020 Jun;47(6):4699–708.

35. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. Nat Rev Cancer. 2003 May;3(5):330–8.
36. Danesi R, Fogli S, Gennari A, Conte P, Del Tacca M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of the anthracycline anticancer drugs. Clin Pharmacokinet. 2002;41(6):431–44.
37. Roussel C, Witt KL, Shaw PB, Connor TH. Meta-analysis of chromosomal aberrations as a biomarker of exposure in healthcare workers occupationally exposed to antineoplastic drugs. Mutat Res. 2019 Sep;781:207–17.
38. Zare Sakhvidi MJ, Hajaghazadeh M, Mostaghaci M, Mehrparvar AH, Zare Sakhvidi F, Naghshineh E. Applicability of the comet assay in evaluation of DNA damage in healthcare providers' working with antineoplastic drugs: a systematic review and meta-analysis. Int J Occup Environ Health. 2016 Jan;22(1):52–67.
39. Villarini M, Gianfredi V, Levorato S, Vannini S, Salvatori T, Moretti M. Occupational exposure to cytostatic/antineoplastic drugs and cytogenetic damage measured using the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay: A systematic review of the literature and meta-analysis. Mutat Res. 2016 Dec;770(Pt A):35–45.
40. NTP. NTP Monograph on the Systematic Review of Occupational Exposure to Cancer Chemotherapy Agents and Adverse Health Outcomes. Research Triangle Park, North Carolina, USA: National Toxicology Program; 2019 p. 207. Report No.: 5.
41. Ratner PA, Spinelli JJ, Beking K, Lorenzi M, Chow Y, Teschke K, et al. Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. BMC Nurs. 2010 Sep 16;9:15.
42. Skov T, Maarup B, Olsen J, Rørth M, Winthereik H, Lynge E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. Br J Ind Med. 1992 Dec;49(12):855–61.
43. Skov T, Lynge E, Maarup B, Olsen J, Rørth M, Winthereik H. Risks for physicians handling antineoplastic drugs. Lancet. 1990 Dec 8;336(8728):1446.
44. Gunnarsdottir null, Aspelund null, Karlsson null, Rafnsson null. Occupational Risk Factors for Breast Cancer among Nurses. Int J Occup Environ Health. 1997 Oct;3(4):254–8.
45. Fransman W, Kager H, Meijster T, Heederik D, Kromhout H, Portengen L, et al. Leukemia from dermal exposure to cyclophosphamide among nurses in The Netherlands: quantitative assessment of the risk. Ann Occup Hyg. 2014 Apr;58(3):271–82.
46. Connor TH, Lawson CC, Polovich M, McDiarmid MA. Reproductive health risks associated with occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings: a review of the evidence. J Occup Environ Med. 2014 Sep;56(9):901–10.
47. Valanis B, Vollmer W, Labuhn K, Glass A. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. J Occup Environ Med. 1997 Jun;39(6):574–80.
48. Fransman W, Roeleveld N, Peelen S, de Kort W, Kromhout H, Heederik D. Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: reproductive outcomes. Epidemiology. 2007 Jan;18(1):112–9.
49. Zhang X, Zheng Q, Lv Y, An M, Zhang Y, Wei Y, et al. Evaluation of adverse health risks associated with antineoplastic drug exposure in nurses at two Chinese hospitals: The effects of implementing a pharmacy intravenous admixture service: Antineoplastic Drug Exposure and Effect of a PIVAS in Nurses. Am J Ind Med. 2016 Apr;59(4):264–73.
50. Nassan FL, Lawson CC, Gaskins AJ, Johnson CY, Boiano JM, Rich-Edwards JW, et al. Administration of antineoplastic drugs and fecundity in female nurses. Am J Ind Med. 2019 Aug;62(8):672–9.
51. Selevan SG, Lindbohm ML, Hornung RW, Hemminki K. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. N Engl J Med. 1985 Nov

7;313(19):1173–8.
52. Rogers B, Emmett EA. Handling antineoplastic agents: urine mutagenicity in nurses. Image J Nurs Sch. 1987;19(3):108–13.
53. Stücker I, Caillard JF, Collin R, Gout M, Poyen D, Hémon D. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. Scand J Work Environ Health. 1990 Apr;16(2):102–7.
54. Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. J Occup Environ Med. 1999 Aug;41(8):632–8.
55. Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E, et al. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. J Oncol Pharm Pract. 2005 Jun;11(2):69–78.
56. Lawson CC, Rocheleau CM, Whelan EA, Lividoti Hibert EN, Grajewski B, Spiegelman D, et al. Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. Am J Obstet Gynecol. 2012 Apr;206(4):327.e1-8.
57. Nassan FL, Chavarro JE, Johnson CY, Boiano JM, Rocheleau CM, Rich-Edwards JW, et al. Prepregnancy handling of antineoplastic drugs and risk of miscarriage in female nurses. Ann Epidemiol. 2021 Jan;53:95-102.e2.
58. Peelen S, Roeleveld N, Heederik D, Krombout H, de Kort W. Toxic effects on reproduction in hospital personnel. Dutch ministry of social Affairs and employment; 1999.
59. Quansah R, Jaakkola JJ. Occupational exposures and adverse pregnancy outcomes among nurses: a systematic review and meta-analysis. J Womens Health (Larchmt). 2010 Oct;19(10):1851–62.
60. Hemminki K, Kyyrönen P, Lindbohm ML. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. J Epidemiol Community Health. 1985 Jun;39(2):141–7.
61. McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, Cherry NM, Côté R, Lavoie J, et al. Congenital defects and work in pregnancy. Br J Ind Med. 1988 Sep;45(9):581–8.
62. McAbee RR, Gallucci BJ, Checkoway H. Adverse reproductive outcomes and occupational exposures among nurses: an investigation of multiple hazardous exposures. AAOHN J. 1993 Mar;41(3):110–9.
63. Lorente C, Cordier S, Bergeret A, De Walle HE, Goujard J, Aymé S, et al. Maternal occupational risk factors for oral clefts. Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group. Scand J Work Environ Health. 2000 Apr;26(2):137–45.
64. Saurel-Cubizolles MJ, Job-Spira N, Estryn-Behar M. Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs. Lancet. 1993 May 8;341(8854):1169–71.
65. Bouyer J, Saurel-Cubizolles MJ, Grenier C, Aussel L, Job-Spira N. Ectopic pregnancy and occupational exposure of hospital personnel. Scand J Work Environ Health. 1998 Apr;24(2):98–103.
66. Shortridge LA, Lemasters GK, Valanis B, Hertzberg V. Menstrual cycles in nurses handling antineoplastic drugs. Cancer Nurs. 1995 Dec;18(6):439–44.
67. Stücker I, Mandereau L, Hémon D. Relationship between birthweight and occupational exposure to cytostatic drugs during or before pregnancy. Scand J Work Environ Health. 1993 Jun;19(3):148–53.
68. McDiarmid M, Egan T. Acute occupational exposure to antineoplastic agents. J Occup Med. 1988 Dec;30(12):984–7.
69. Schena D, Barba A, Costa G. Occupational contact urticaria due to cisplatin. Contact Dermatitis. 1996 Mar;34(3):220–1.
70. Walusiak J, Wittczak T, Ruta U, Palczynski C. Occupational asthma due to

mitoxantrone. Allergy. 2002 May;57(5):461.
71. Meyer HW, Stahl Skov P. Occupational rhinosinusitis due to etoposide, an antineoplastic agent. Scand J Work Environ Health. 2010 May;36(3):266–7.
72. Niklasson B, Björkner B, Hansen L. Occupational contact dermatitis from antitumor agent intermediates. Contact Dermatitis. 1990 Apr;22(4):233–5.
73. Kusnetz E, Condon M. Acute effects from occupational exposure to antineoplastic drugs in a para-professional health care worker. Am J Ind Med. 2003 Jul;44(1):107–9.
74. Reynolds RD, Ignoffo R, Lawrence J, Torti FM, Koretz M, Anson N, et al. Adverse reactions to AMSA in medical personnel. Cancer Treat Rep. 1982 Oct;66(10):1885.
75. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. Acute symptoms associated with antineoplastic drug handling among nurses. Cancer Nurs. 1993 Aug;16(4):288–95.
76. Valanis BG, Vollmer WM, Labuhn KT, Glass AG. Association of antineoplastic drug handling with acute adverse effects in pharmacy personnel. Am J Hosp Pharm. 1993 Mar;50(3):455–62.
77. Krstev S, Perunicić B, Vidaković A. Work practice and some adverse health effects in nurses handling antineoplastic drugs. Med Lav. 2003 Oct;94(5):432–9.
78. Walusiak J, Wagrowska-Koski E, Pałczyński C. [Health effects of occupational exposure to cytostatics in medicinal personnel in the light of compulsory prophylactics: a cross-sectional study]. Med Pr. 2003;54(3):229–36.
79. Elshaer N. Adverse health effects among nurses and clinical pharmacists handling antineoplastic drugs: Adherence to exposure control methods. J Egypt Public Health Assoc. 2017 Sep 1;92(3):144–55.
80. Fernandes NM, Pelissari IG, Cogo LA, Santos Filha VAVD. Workplace Activity in Health Professionals Exposed to Chemotherapy Drugs: An Otoneurological Perspective. Int Arch Otorhinolaryngol. 2016 Oct;20(4):331–8.
81. 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.
82. Caciari T, Casale T, Tomei F, Samperi I, Tomei G, Capozzella A, et al. Exposure to antineoplastic drugs in health care and blood chemistry parameters. Clin Ter. 2012 Nov;163(6):e387-392.
83. Biró A, Fodor Z, Major J, Tompa A. Immunotoxicity monitoring of hospital staff occupationally exposed to cytostatic drugs. Pathol Oncol Res. 2011 Jun;17(2):301–8.
84. Lassila O, Toivanen A, Nordman E. Immune function in nurses handling cytostatic drugs. Lancet. 1980 Aug 30;2(8192):482.
85. Jochimsen PR, Corder MP, Lachenbruch PA, Spaight ME. Preparation and administration of chemotherapy. Haematological consequences for hospital-based nurses. Med Toxicol Adverse Drug Exp. 1988 Dec;3(1):59–63.
86. Sessink PJ, Verplanke AJ, Herber RF, Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents and parameters for renal dysfunction. Int Arch Occup Environ Health. 1997;69(3):215–8.
87. Sotaniemi EA, Sutinen S, Arranto AJ, Sutinen S, Sotaniemi KA, Lehtola J, et al. Liver damage in nurses handling cytostatic agents. Acta Med Scand. 1983;214(3):181–9.
88. Lepage N, Canal-Raffin M, Villa A. Propositions pour la mise en œuvre d'une surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux. ToxAc. 2018;29:387–417.
89. FDA. Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule [Internet]. Food and Drug Administration - Department of health and human services; 2014 [cited 2020 Jan 24] p. 149. Report No.: 2014–28241. Available from: http://www.fda.gov/drugs/labeling-information-drug-products/pregnancy-and-lactation-labeling-drugs-final-rule

90. Union Européenne. RÈGLEMENT (CE) N o 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, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n o 1907/2006 [Internet]. Dec 31, 2008 p. 1355. Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1272&from=fr
91. Union Européenne. DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Journal officiel des Communautés européennes Nov 28, 2001 p. 1–62.
92. Union Européenne. DIRECTIVE 2001/82/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires. Journal officiel des Communautés européennes Nov 28, 2001 p. 1–123.
93. Nisse C, Barbeau D, Brunet D, El Yamani M, Fontaine B, Goujon Y, et al. Practice guidelines for biological monitoring of occupational exposure (BMOE) to chemicals: Recommendations of the French Society of Occupational Medicine, associated with the French Society of Analytical Toxicology and the Society of Clinical Toxicology. ToxAc. 2017;29:351—376.
94. Pyy L, Sorsa M, Hakala E. Ambient monitoring of cyclophosphamide in manufacture and hospitals. Am Ind Hyg Assoc J. 1988 Jun;49(6):314–7.
95. Sorsa M, Pyy L, Salomaa S, Nylund L, Yager JW. Biological and environmental monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in industry and hospitals. Mutat Res. 1988 Mar;204(3):465–79.
96. Sorsa M, Pyy L. Exposure assessment of workers in the production of cyclophosphamide. Pol J Occup Med. 1990;3(2):185–9.
97. Sessink PJ, Friemèl NS, Anzion RB, Bos RP. Biological and environmental monitoring of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to methotrexate. Int Arch Occup Environ Health. 1994;65(6):401–3.
98. Redic KA, Fang K, Christen C, Chaffee BW. Surface contamination of hazardous drug pharmacy storage bins and pharmacy distributor shipping containers. J Oncol Pharm Pract. 2018 Mar;24(2):91–7.
99. Kandel-Tschiederer B, Kessler M, Schwietzer A, Michel A. Reduction of workplace contamination with platinum-containing cytostatic drugs in a veterinary hospital by introduction of a closed system. Vet Rec. 2010 Jun 26;166(26):822–5.
100. Couch J, Gibbins J, Connor TH. Evaluation of chemotherapy drug exposure at a veterinary teaching hospital in Michigan. J Occup Environ Hyg. 2013;10(4):D45-51.
101. Yuki M, Sekine S, Takase K, Ishida T, Sessink PJM. Exposure of family members to antineoplastic drugs via excreta of treated cancer patients. J Oncol Pharm Pract. 2013 Sep;19(3):208–17.
102. Yuki M, Ishida T, Sekine S. Secondary Exposure of Family Members to Cyclophosphamide After Chemotherapy of Outpatients With Cancer: A Pilot Study. Oncol Nurs Forum. 2015 Nov;42(6):665–71.
103. Böhlandt A, Sverdel Y, Schierl R. Antineoplastic drug residues inside homes of chemotherapy patients. Int J Hyg Environ Health. 2017 Jun;220(4):757–65.
104. Meijster T, Fransman W, Veldhof R, Kromhout H. Exposure to antineoplastic drugs outside the hospital environment. Ann Occup Hyg. 2006 Oct;50(7):657–64.
105. Hall AL, Demers PA, Astrakianakis G, Ge C, Peters CE. Estimating National-Level Exposure to Antineoplastic Agents in the Workplace: CAREX Canada Findings and Future Research Needs. Ann Work Expo Health. 2017 Jul 1;61(6):656–8.

106. Matinet B, Rosankis E, Léonard M. Enquête SUMER 2017. Les expositions aux risques professionnels. Les produits chimiques. DARES; 2020 p. 323. (Synthèse Stat'). Report No.: 32.
107. Hon C-Y, Teschke K, Chua P, Venners S, Nakashima L. Occupational Exposure to Antineoplastic Drugs: Identification of Job Categories Potentially Exposed throughout the Hospital Medication System. Saf Health Work. 2011 Sep;2(3):273–81.
108. R P Bos B F J Weissenberger R B M Anzion null. alpha-Fluoro beta alanine in urine of workers occupationally exposed to 5 fluorouracil in a 5 fluorouracil producing factory. Biomarkers. 1998;3(1):81–7.
109. Sessink PJ, Timmersmans JL, Anzion RB, Bos RP. Assessment of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to 5-fluorouracil. Determination of alpha-fluoro-beta-alanine in urine. J Occup Med. 1994 Jan;36(1):79–83.
110. Santos AN, Oliveira RJ, Pessatto LR, Gomes R da S, Freitas CAF de. Biomonitoring of pharmacists and nurses at occupational risk from handling antineoplastic agents. Int J Pharm Pract. 2020 Oct;28(5):506–11.
111. Rioufol C, Ranchon F, Schwiertz V, Vantard N, Joue E, Gourc C, et al. Administration of anticancer drugs: exposure in hospital nurses. Clin Ther. 2014 Mar 1;36(3):401–7.
112. Mader RM, Rizovski B, Steger GG, Wachter A, Kotz R, Rainer H. Exposure of oncologic nurses to methotrexate in the treatment of osteosarcoma. Arch Environ Health. 1996 Aug;51(4):310–4.
113. Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Occupational dermal exposure to cyclophosphamide in Dutch hospitals: a pilot study. Ann Occup Hyg. 2004 Apr;48(3):237–44.
114. Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities. Int Arch Occup Environ Health. 2005 Jun;78(5):403–12.
115. Fransman W, Huizer D, Tuerk J, Kromhout H. Inhalation and dermal exposure to eight antineoplastic drugs in an industrial laundry facility. Int Arch Occup Environ Health. 2007 Apr;80(5):396–403.
116. Sessink PJM, 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 Apr;21(2):118–27.
117. Hirst M, Tse S, Mills DG, Levin L, White DF. Occupational exposure to cyclophosphamide. Lancet. 1984 Jan 28;1(8370):186–8.
118. Sessink PJ, Van de Kerkhof MC, Anzion RB, Noordhoek J, Bos RP. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route? Arch Environ Health. 1994 Jun;49(3):165–9.
119. Kromhout H, Hoek F, Uitterhoeve R, Huijbers R, Overmars RF, Anzion R, et al. Postulating a dermal pathway for exposure to anti-neoplastic drugs among hospital workers. Applying a conceptual model to the results of three workplace surveys. Ann Occup Hyg. 2000 Oct;44(7):551–60.
120. Odraska P, Mazurova E, Dolezalova L, Blaha L. In vitro evaluation of the permeation of cytotoxic drugs through reconstructed human epidermis and oral epithelium. Klin Onkol. 2011;24(3):195–202.
121. Crul M, Hilhorst S, Breukels O, Bouman-d'Onofrio JRC, Stubbs P, van Rooij JG. Occupational exposure of pharmacy technicians and cleaning staff to cytotoxic drugs in Dutch hospitals. J Occup Environ Hyg. 2020 Aug;17(7–8):343–52.
122. Hon C-Y, Teschke K, Demers PA, Venners S. Antineoplastic drug contamination on the hands of employees working throughout the hospital medication system. Ann Occup Hyg. 2014 Jul;58(6):761–70.
123. Hon C-Y, Astrakianakis G, Danyluk Q, Chu W. Pilot Evaluation of Dermal

Contamination by Antineoplastic Drugs among Hospital Pharmacy Personnel. Can J Hosp Pharm. 2011 Sep;64(5):327–32.
124. Kwok YLA, Gralton J, McLaws M-L. Face touching: a frequent habit that has implications for hand hygiene. Am J Infect Control. 2015 Feb;43(2):112–4.
125. Elder NC, Sawyer W, Pallerla H, Khaja S, Blacker M. Hand hygiene and face touching in family medicine offices: a Cincinnati Area Research and Improvement Group (CARInG) network study. J Am Board Fam Med. 2014 Jun;27(3):339–46.
126. Bos JD, Meinardi MM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. Exp Dermatol. 2000 Jun;9(3):165–9.
127. Kimmel TA, Sussman RG, Ku RH, Ader AW. Developing Acceptable Surface Limits for Occupational Exposure to Pharmaceutical Substances. JAI. 2011 Aug 2;8(8):1–6.
128. Hon C-Y, Abusitta D. Causes of Health Care Workers' Exposure to Antineoplastic Drugs: An Exploratory Study. Can J Hosp Pharm. 2016 Jun;69(3):216–23.
129. DeJoy DM, Smith TD, Woldu H, Dyal M-A, Steege AL, Boiano JM. Effects of organizational safety practices and perceived safety climate on PPE usage, engineering controls, and adverse events involving liquid antineoplastic drugs among nurses. J Occup Environ Hyg. 2017 Jul;14(7):485–93.
130. Boiano JM, Steege AL, Sweeney MH. Adherence to safe handling guidelines by health care workers who administer antineoplastic drugs. J Occup Environ Hyg. 2014;11(11):728–40.
131. Silver SR, Steege AL, Boiano JM. Predictors of adherence to safe handling practices for antineoplastic drugs: A survey of hospital nurses. J Occup Environ Hyg. 2016;13(3):203–12.
132. DeJoy DM, Smith TD, Woldu H, Dyal M-A, Steege AL, Boiano JM. Effects of organizational safety practices and perceived safety climate on PPE usage, engineering controls, and adverse events involving liquid antineoplastic drugs among nurses. Journal of Occupational and Environmental Hygiene. 2017 Jul 3;14(7):485–93.
133. ANSM. Etiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide (hors homéopathie). Recommandations à l'attention des demandeurs et titulaires d'autorisations de mise sur le marché et d'enregistrements. 2018 p. 27.
134. ASSTSAS. GP 65 - Guide de prévention manipulation sécuritaire des médicaments dangereux. Montréal (Québec, Canada): ASSTSAS; 2021 p. 202.
135. NIOSH. DRAFT Managing Hazardous Drug Exposures: Information for Healthcare Settings. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH). [Internet]. Cincinnati, OH: U.S.: NIOSH; 2020 p. 87. Available from: https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233c/pdfs/DRAFT-Managing-Hazardous-Drug-Exposures_Information-for-Healthcare-Settings.pdf
136. Hon C-Y, Barzan C, Astrakianakis G. Identification of Knowledge Gaps Regarding Healthcare Workers' Exposure to Antineoplastic Drugs: Review of Literature, North America versus Europe. Saf Health Work. 2014 Dec;5(4):169–74.
137. Lehman-McKeenan L. Absorption, distribution, and excretion of toxicants. In: Klaassen CD Casarett & Doull's Toxicology The Basic Science of Poisons. 8th edition. New-York: Mc Graw Hill; 2013. p. 153–83.
138. Aylward LL, Hays SM, Smolders R, Koch HM, Cocker J, Jones K, et al. Sources of variability in biomarker concentrations. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2014;17(1):45–61.
139. Connor TH, Shults M, Fraser MP. Determination of the vaporization of solutions of mutagenic antineoplastic agents at 23 and 37 degrees C using a desiccator technique. Mutat Res. 2000 Oct 10;470(1):85–92.
140. Wakui N, Ookubo T, Iwasaki Y, Ito R, Saito K, Nakazawa H. Development of a closed

drug preparation method for oral anticancer drugs. J Oncol Pharm Pract. 2013 Dec;19(4):315–20.
141. Wakui N, Ookubo T, Iwasaki Y, Ito R, Mitui M, Yano Y, et al. Determination of exposure of dispensary drug preparers to cyclophosphamide by passive sampling and liquid chromatography with tandem mass spectrometry. J Oncol Pharm Pract. 2013 Mar;19(1):31–7.
142. Nygren O, Gustavsson B, Ström L, Eriksson R, Jarneborn L, Friberg A. Exposure to anti-cancer drugs during preparation and administration. Investigations of an open and a closed system. J Environ Monit. 2002 Oct;4(5):739–42.
143. Turci R, Micoli G, Minoia C. Determination of methotrexate in environmental samples by solid phase extraction and high performance liquid chromatography: ultraviolet or tandem mass spectrometry detection? Rapid Commun Mass Spectrom. 2000;14(8):685–91.
144. Micoli G, Turci R, Arpellini M, Minoia C. Determination of 5-fluorouracil in environmental samples by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 2001 Jan 5;750(1):25–32.
145. 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 Mar;17(1):29–38.
146. Hedmer M, Jönsson BAG, Nygren O. Development and validation of methods for environmental monitoring of cyclophosphamide in workplaces. J Environ Monit. 2004 Dec;6(12):979–84.
147. Sottani C, Turci R, Micoli G, Fiorentino M, Minoia C. Rapid and sensitive determination of paclitaxel (Taxol(R)) in environmental samples by high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom. 2000;14(10):930–5.
148. Odraska P, Dolezalova L, Piler P, Oravec M, Blaha L. Utilization of the solid sorbent media in monitoring of airborne cyclophosphamide concentrations and the implications for occupational hygiene. J Environ Monit. 2011 May;13(5):1480–7.
149. 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 Jan 1;103(1):6–9.
150. Panahi D, Azari M, Akbari ME, Zendehdel R, Mirzaei HR, Hatami H, et al. Development of a new method for sampling and monitoring oncology staff exposed to cyclophosphamide drug. Environ Monit Assess. 2016 Apr;188(4):238.
151. Larson RR, Khazaeli MB, Dillon HK. A new monitoring method using solid sorbent media for evaluation of airborne cyclophosphamide and other antineoplastic agents. Appl Occup Environ Hyg. 2003 Feb;18(2):120–31.
152. Kiffmeyer T, Kube C, Opiolka S, Schmidt K, Schöppe G, Sessink P. Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: implications for occupational safety - Schmidt KG, Schöppe G, Sessink PJ. Pharmaceutical Journal. 2002;331–7.
153. Fent KW, Durgam S, Mueller C. Pharmaceutical dust exposure at pharmacies using automatic dispensing machines: a preliminary study. J Occup Environ Hyg. 2014;11(11):695–705.
154. 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.
155. Delhorme J-B, Klipfel A, D'Antonio F, Greget M-C, Diemunsch P, Rohr S, et al. Occupational safety of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in an operating room without laminar airflow. J Visc Surg. 2019 Dec;156(6):485–8.

156. Sottani C, Turci R, Schierl R, Gaggeri R, Barbieri A, Violante FS, et al. Simultaneous determination of gemcitabine, taxol, cyclophosphamide and ifosfamide in wipe samples by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry: protocol of validation and uncertainty of measurement. Rapid Commun Mass Spectrom. 2007;21(7):1289–96.
157. 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 Jan;189(2):52.
158. 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 Sep;13(9):658–67.
159. Connor TH, Smith JP. New approaches to wipe sampling methods for antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. Pharm Technol Hosp Pharm. 2016 Sep;1(3):107–14.
160. EPA. A Literature Review of Wipe Sampling Methods for Chemical Warfare Agents and Toxic Industrial Chemicals. Environmental Protection Agency (EPA), Office of Research and Development; 2007 p. 59. Report No.: EPA/600/R-07/004.
161. Kosjek T, Perko S, Žigon D, Heath E. Fluorouracil in the environment: analysis, occurrence, degradation and transformation. J Chromatogr A. 2013 May 17;1290:62–72.
162. Gilles L, Favier B, Catillon F, Dussart C, Peyron F, Simoens X, et al. [Improvement of quality of practices for the preparation of cytotoxic drugs: results of a 'before-after' study]. Bull Cancer. 2009 Sep;96(9):839–49.
163. Castiglia L, Miraglia N, Pieri M, Simonelli A, Basilicata P, Genovese G, et al. Evaluation of occupational exposure to antiblastic drugs in an Italian hospital oncological department. J Occup Health. 2008;50(1):48–56.
164. Brouwers EEM, Huitema ADR, Bakker EN, Douma JW, Schimmel KJM, van Weringh G, et al. Monitoring of platinum surface contamination in seven Dutch hospital pharmacies using inductively coupled plasma mass spectrometry. Int Arch Occup Environ Health. 2007 Aug;80(8):689–99.
165. Nussbaumer S, Fleury-Souverain S, Antinori P, Sadeghipour F, Hochstrasser DF, Bonnabry P, et al. Simultaneous quantification of ten cytotoxic drugs by a validated LC-ESI-MS/MS method. Anal Bioanal Chem. 2010 Dec;398(7–8):3033–42.
166. Nussbaumer S, Geiser L, Sadeghipour F, Hochstrasser D, Bonnabry P, Veuthey J-L, et al. Wipe sampling procedure coupled to LC-MS/MS analysis for the simultaneous determination of 10 cytotoxic drugs on different surfaces. Anal Bioanal Chem. 2012 Mar;402(8):2499–509.
167. Sabatini L, Barbieri A, Tosi M, Violante FS. A new high-performance liquid chromatographic/electrospray ionization tandem mass spectrometric method for the simultaneous determination of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil as markers of surface contamination for occupational exposure monitoring. J Mass Spectrom. 2005 May;40(5):669–74.
168. Siderov J, Kirsa S, McLauchlan R. Reducing workplace cytotoxic surface contamination using a closed-system drug transfer device. J Oncol Pharm Pract. 2010 Mar;16(1):19–25.
169. Sessink PJ, Boer KA, Scheefhals AP, Anzion RB, Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. Int Arch Occup Environ Health. 1992;64(2):105–12.
170. 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 Oct;52(10):1019–27.

171. Kiffmeyer TK, Tuerk J, Hahn M, Stuetzer H, Hadtstein C, Heinemann A, et al. Application and assessment of a regular environmental monitoring of the antineoplastic drug contamination level in pharmacies - the MEWIP project. Ann Occup Hyg. 2013 May;57(4):444–55.
172. Guichard N, Boccard J, Rudaz S, Bonnabry P, Fleury Souverain S. Wipe-sampling procedure optimisation for the determination of 23 antineoplastic drugs used in the hospital pharmacy. Eur J Hosp Pharm. 2021 Mar;28(2):94–9.
173. Rossignol E, Amiand MB, Sorrieul J, Bard JM, Bobin-Dubigeon C. A fully validated simple new method for environmental monitoring by surface sampling for cytotoxics. J Pharmacol Toxicol Methods. 2020 Feb;101:106652.
174. Colombo M, Jeronimo M, Astrakianakis G, Apte C, Hon C-Y. Wipe Sampling Method and Evaluation of Environmental Variables for Assessing Surface Contamination of 10 Antineoplastic Drugs by Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry. Ann Work Expo Health. 2017 Oct 1;61(8):1003–14.
175. da Silva CBP, Julio IP, Donadel GE, Martins I. UPLC-MS/MS method for simultaneous determination of cyclophosphamide, docetaxel, doxorubicin and 5-fluorouracil in surface samples. J Pharmacol Toxicol Methods. 2016 Dec;82:68–73.
176. Hetzel T, Vom Eyser C, Tuerk J, Teutenberg T, Schmidt TC. Micro-liquid chromatography mass spectrometry for the analysis of antineoplastic drugs from wipe samples. Anal Bioanal Chem. 2016 Nov;408(28):8221–9.
177. Dal Bello F, Santoro V, Scarpino V, Martano C, Aigotti R, Chiappa A, et al. Antineoplastic drugs determination by HPLC-HRMS(n) to monitor occupational exposure. Drug Test Anal. 2016 Jul;8(7):730–7.
178. Martín Lancharro P, De Castro-Acuña Iglesias N, González-Barcala F-J, Moure González JD. Evidence of exposure to cytostatic drugs in healthcare staff: a review of recent literature. Farm Hosp. 2016 Nov 1;40(n06):604–21.
179. 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 Dec 18;69(6):589–604.
180. Chabut C, Tanguay C, Gagné S, Caron N, Bussières J-F. Surface contamination with nine antineoplastic drugs in 109 canadian centers; 10 years of a monitoring program. J Oncol Pharm Pract. 2021 Feb 10;1078155221992103.
181. Crauste-Manciet S, Sessink PJM, Ferrari S, Jomier J-Y, Brossard D. Environmental contamination with cytotoxic drugs in healthcare using positive air pressure isolators. Ann Occup Hyg. 2005 Oct;49(7):619–28.
182. Favier B, Rull F, Bertucat H, Pivot C, Leboucher G, Charléty D, et al. Evaluation de la contamination de l'environnement matériel et humain par le 5-fluoro-uracile lors de la manipulation en unités de reconstitution des chimiothérapies. Journal de Pharmacie Clinique. 2001 Nov 23;20(3):157–62.
183. Favier B, Gilles L, Latour J-F. Mise en place d'un système d'évaluation des manipulateurs dans une unité de reconstitution de cytotoxiques. Journal de Pharmacie Clinique. 2003 Apr 1;22(2):107–12.
184. Leboucher G, Serratrice F, Bertholle V, Thore L, Bost M. Evaluation de la contamination par le platine d'une unité centralisée de préparation des médicaments cytotoxiques. Bulletin du Cancer. 2002 Dec 20;89(11):949–55.
185. Kopp B, Crauste-Manciet S, Guibert A, Mourier W, Guerrault-Moro M-N, Ferrari S, et al. Environmental and biological monitoring of platinum-containing drugs in two hospital pharmacies using positive air pressure isolators. Ann Occup Hyg. 2013 Apr;57(3):374–83.
186. Simon N, Vasseur M, Pinturaud M, Soichot M, Richeval C, Humbert L, et al. Effectiveness of a Closed-System Transfer Device in Reducing Surface Contamination in a

New Antineoplastic Drug-Compounding Unit: A Prospective, Controlled, Parallel Study. Ahmad A, editor. PLoS ONE. 2016 Jul 8;11(7):e0159052.
187. Ndaw S, Denis F, Marsan P, Rémy A, Robert A. Exposition professionnelle des personnels de santé hospitaliers aux médicaments cytotoxiques. Biométrologie et mesure de la contamination des surfaces. Références en santé au travail - TF 255. 2018;N°154:81–92.
188. Atgé B, Léger C, Trémolet K, Mouilleron C, Martinez B, Molimard M, et al. Contamination des surfaces par les médicaments anticancéreux au sein d'un service de soins. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement. 2020;81(5):452 (résumé).
189. Atgé B, Dhersin A, Da Silva Cacao O, Martinez B, Ducint D, Verdun-Esquer C, et al. Développement d'un outil pour l'évaluation de la contamination surfacique aux médicaments anticancéreux en milieu professionnel. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement. 2018;79(3):393-394 (résumé).
190. Cotteret C, Secretan P-H, Gilles-Afchain L, Rousseau J, Vidal F, Salguero-Hernandez G, et al. External contamination of antineoplastic drug vials: an occupational risk to consider. Eur J Hosp Pharm. 2020 Sep 25;
191. Mason HJ, Blair S, Sams C, Jones K, Garfitt SJ, Cuschieri MJ, et al. Exposure to antineoplastic drugs in two UK hospital pharmacy units. Ann Occup Hyg. 2005 Oct;49(7):603–10.
192. Hilliquin D, Bussières JF. External contamination of antineoplastic drug containers from a Canadian wholesaler. J Oncol Pharm Pract. 2019 Aug 25;1078155219868525.
193. Naito T, Osawa T, Suzuki N, Goto T, Takada A, Nakamichi H, et al. Comparison of contamination levels on the exterior surfaces of vials containing platinum anticancer drugs in Japan. Biol Pharm Bull. 2012;35(11):2043–9.
194. 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 Jun;18(2):201–6.
195. 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 Mar 15;67(6):428–9.
196. Touzin K, Bussières J-F, Langlois E, Lefebvre M, Gallant C. Cyclophosphamide contamination observed on the external surfaces of drug vials and the efficacy of cleaning on vial contamination. Ann Occup Hyg. 2008 Nov;52(8):765–71.
197. Iglesias F. [Detection of external contamination of methotrexate vials in an Argentine hospital]. Farm Hosp. 2006 Oct;30(5):300–3.
198. Nygren O, Gustavsson B, Eriksson R. A test method for assessment of spill and leakage from drug preparation systems. Ann Occup Hyg. 2005 Nov;49(8):711–8.
199. Nygren O, Gustavsson B, Ström L, Friberg A. Cisplatin contamination observed on the outside of drug vials. Ann Occup Hyg. 2002 Aug;46(6):555–7.
200. Connor TH, Sessink PJM, Harrison BR, Pretty JR, Peters BG, Alfaro RM, et al. Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: results of three studies. Am J Health Syst Pharm. 2005 Mar 1;62(5):475–84.
201. Bobin-Dubigeon C, Amiand M, Percheron C, Audeval C, Rochard S, Leynia P, et al. A new, validated wipe-sampling procedure coupled to LC-MS analysis for the simultaneous determination of 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide in surface contamination. J Anal Toxicol. 2013 Sep;37(7):433–9.
202. Fleury-Souverain S, Nussbaumer S, Mattiuzzo M, Bonnabry P. Determination of the external contamination and cross-contamination by cytotoxic drugs on the surfaces of vials available on the Swiss market. J Oncol Pharm Pract. 2014 Apr;20(2):100–11.
203. Canal-Raffin M, Léger C, Atgé B, Trémolet K, Mouilleron C, Martinez B, et al. Contamination des surfaces par les médicaments anticancéreux au sein d'Unités de

Reconstitutions Centralisées des Chimiothérapies. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement. 2020;81(5):457-458 (résumé).
204. Ensslin AS, Pethran A, Schierl R, Fruhmann G. Urinary platinum in hospital personnel occupationally exposed to platinum-containing antineoplastic drugs. Int Arch Occup Environ Health. 1994;65(5):339–42.
205. Ensslin AS, Huber R, Pethran A, Römmelt H, Schierl R, Kulka U, et al. Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs: urinary excretion and cytogenetics studies. Int Arch Occup Environ Health. 1997;70(3):205–8.
206. Sottani C, Tranfo G, Faranda P, Minoia C. Highly sensitive high-performance liquid chromatography/selective reaction monitoring mass spectrometry method for the determination of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of health care workers exposed to antineoplastic agents. Rapid Commun Mass Spectrom. 2005;19(19):2794–800.
207. 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 Jun;130(6):903–10.
208. Sottani C, Turci R, Perbellini L, Minoia C. Liquid-liquid extraction procedure for trace determination of cyclophosphamide in human urine by high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom. 1998;12(16):1063–8.
209. Hedmer M, Höglund P, Cavallin-Ståhl E, Albin M, Jönsson BAG. Validation of urinary excretion of cyclophosphamide as a biomarker of exposure by studying its renal clearance at high and low plasma concentrations in cancer patients. Int Arch Occup Environ Health. 2008 Jan;81(3):285–93.
210. Canal-Raffin M, Khennoufa K, Martinez B, Goujon Y, Folch C, Ducint D, et al. Highly sensitive LC-MS/MS methods for urinary biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate antineoplastic drugs and routine application. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2016 Oct 21;
211. 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 Analyt Technol Biomed Life Sci. 2003 Jun 15;789(2):169–209.
212. Turci R, Sottani C, Ronchi A, Minoia C. Biological monitoring of hospital personnel occupationally exposed to antineoplastic agents. Toxicol Lett. 2002 Aug 5;134(1–3):57–64.
213. B'Hymer C, Cheever KL. Evaluation of a procedure for the simultaneous quantification of 4-ketocyclophosphamide, cyclophosphamide, and Ifosfamide in human urine. J Chromatogr Sci. 2010 Jun;48(5):328–33.
214. Sottani C, Rinaldi P, Leoni E, Poggi G, Teragni C, Delmonte A, et al. Simultaneous determination of cyclophosphamide, ifosfamide, doxorubicin, epirubicin and daunorubicin in human urine using high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry: bioanalytical method validation. Rapid Commun Mass Spectrom. 2008 Sep;22(17):2645–59.
215. Mathias PI, Connor TH, B'Hymer C. A review of high performance liquid chromatographic-mass spectrometric urinary methods for anticancer drug exposure of health care workers. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2017 Aug 15;1060:316–24.
216. Stokvis E, Rosing H, Beijnen JH. Liquid chromatography-mass spectrometry for the quantitative bioanalysis of anticancer drugs. Mass Spectrom Rev. 2005 Dec;24(6):887–917.
217. Nussbaumer S, Bonnabry P, Veuthey J-L, Fleury-Souverain S. Analysis of anticancer drugs: a review. Talanta. 2011 Oct 15;85(5):2265–89.
218. Mathias PI, Connor TH, B'Hymer C. A review of high performance liquid chromatographic-mass spectrometric urinary methods for anticancer drug exposure of health care workers. Journal of Chromatography B. 2017 Aug;1060:316–24.

219. Izzo V, Charlier B, Bloise E, Pingeon M, Romano M, Finelli A, et al. A UHPLC–MS/MS-based method for the simultaneous monitoring of eight antiblastic drugs in plasma and urine of exposed healthcare workers. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2018 May;154:245–51.
220. Sottani C, Grignani E, Zaratin L, Santorelli D, Studioso E, Lonati D, et al. A new, sensitive and versatile assay for quantitative determination of α-fluoro-β-alanine (AFBA) in human urine by using the reversed-phase ultrahigh performance-tandem mass spectrometry (rp-UHPLC–MS/MS) system. Toxicology Letters. 2018 Dec;298:164–70.
221. Yoshida J, Koda S, Nishida S, Nakano H, Tei G, Kumagai S. Association between occupational exposure and control measures for antineoplastic drugs in a pharmacy of a hospital. Ann Occup Hyg. 2013 Mar;57(2):251–60.
222. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009 Jul 21;6(7):e1000097.
223. Hon C-Y, Teschke K, Shen H, Demers PA, Venners S. Antineoplastic drug contamination in the urine of Canadian healthcare workers. Int Arch Occup Environ Health. 2015 Oct;88(7):933–41.
224. Ndaw S, Denis F, Marsan P, d'Almeida A, Robert A. Biological monitoring of occupational exposure to 5-fluorouracil: urinary α-fluoro-β-alanine assay by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in health care personnel. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2010 Oct 1;878(27):2630–4.
225. 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 Mar;17(1):20–8.
226. 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 Mar;17(1):14–9.
227. Stuart OA, Stephens AD, Welch L, Sugarbaker PH. Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. Ann Surg Oncol. 2002 Mar;9(2):186–91.
228. 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.
229. Evelo CT, Bos RP, Peters JG, Henderson PT. Urinary cyclophosphamide assay as a method for biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. Int Arch Occup Environ Health. 1986;58(2):151–5.
230. Dhersin A, Atgé B, Martinez B, Titier K, Rousset M, Sidatt Cheikh El Moustaph M, et al. Biomonitoring of occupational exposure to 5-FU by assaying α-fluoro-β-alanine in urine with a highly sensitive UHPLC-MS/MS method. Analyst. 2018;143(17):4110–7.
231. Canal-Raffin M, Khennoufa K, Martinez B, Goujon Y, Folch C, Ducint D, et al. Highly sensitive LC–MS/MS methods for urinary biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate antineoplastic drugs and routine application. Journal of Chromatography B. 2016 Dec;1038:109–17.
232. Villa A, Tremolet K, Martinez B, Da Silva Cacao O, Atgé B, Ducint D, et al. A highly sensitive UHPLC-MS/MS method for urine biological monitoring of occupational exposure to anthracycline antineoplastic drugs and routine application. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2020 Nov 1;1156:122305.
233. Villa A, Tremolet K, Martinez B, Da Silva Cacao O, Atgé B, Ducint D, et al. A highly sensitive UHPLC-MS/MS method for urine biological monitoring of occupational exposure to

anthracycline antineoplastic drugs and routine application. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2020 Nov 1;1156:122305.
234. 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.
235. Fransman W, Peelen S, Hilhorst S, Roeleveld N, Heederik D, Kromhout H. A pooled analysis to study trends in exposure to antineoplastic drugs among nurses. Ann Occup Hyg. 2007 Apr;51(3):231–9.
236. Sottani C, Porro B, Comelli M, Imbriani M, Minoia C. An analysis to study trends in occupational exposure to antineoplastic drugs among health care workers. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2010 Oct 1;878(27):2593–605.
237. Bryant PA. Communicating radiation risk, the role of public engagement in reaching ALARA. J Radiol Prot. 2020 Dec 14;
238. Mathias PI, MacKenzie BA, Toennis CA, Connor TH. Survey of guidelines and current practices for safe handling of antineoplastic and other hazardous drugs used in 24 countries. J Oncol Pharm Pract. 2019 Jan;25(1):148–62.
239. ANSM. Bonnes pratiques de préparation [Internet]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.; 2020. Available from: https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-preparation/(offset)/6
240. CNHIM. Anticancéreux : utilisation pratique (7ème édition). Dossier du CNHIM. CNHIM; 2013.
241. INRS. Administration. Travailler en sécurité avec les médicaments cytotoxiques. Paris: INRS; 2018 p. 1. Report No.: AZ 818.
242. INRS. Soins au patient et entretien de la chambre. Travailler en sécurité avec les médicaments cytotoxiques. Paris: INRS; 2018 p. 1. Report No.: AZ 819.
243. INRS. Décontamination en cas de renversement accidentel. Travailler en sécurité avec les médicaments cytotoxiques. Paris: INRS; 2018 p. 1. Report No.: AZ 820.
244. Yoshida J, Tei G, Mochizuki C, Masu Y, Koda S, Kumagai S. Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. Ann Occup Hyg. 2009 Mar;53(2):153–60.
245. Harrison BR, Peters BG, Bing MR. Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. Am J Health Syst Pharm. 2006 Sep 15;63(18):1736–44.
246. Gurusamy KS, Best LM, Tanguay C, Lennan E, Korva M, Bussières J-F. 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 Work Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2018 Mar 27 [cited 2019 Jul 16]; Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012860.pub2
247. Gilles L, Favier B, Lombard I, Ardiet C, Boufercha R, Catros F, et al. Médicaments cytotoxiques : évaluation de l'impact de la purge des lignes de perfusion sur l'exposition du personnel infirmier. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement. 2004;65(1):9–17.
248. Wallemacq PE, Capron A, Vanbinst R, Boeckmans E, Gillard J, Favier B. Permeability of 13 different gloves to 13 cytotoxic agents under controlled dynamic conditions. Am J Health Syst Pharm. 2006 Mar 15;63(6):547–56.
249. Oriyama T, Yamamoto T, Yanagihara Y, Nara K, Abe T, Nakajima K, et al. Evaluation of the permeation of antineoplastic agents through medical gloves of varying materials and thickness and with varying surface treatments. J Pharm Health Care Sci. 2017;3:13.
250. Gross ER, Groce DF. An evaluation of nitrile gloves as an alternative to natural rubber

latex for handling chemotherapeutic agents. J Oncol Pharm Pract. 1998 Sep 1;4(3):165–8.
251. Landeck L, Gonzalez E, Koch OM. Handling chemotherapy drugs-Do medical gloves really protect? Int J Cancer. 2015 Oct 15;137(8):1800–5.
252. WHO. WHO list of priority medical devices for cancer management [Internet]. World Health Organization; 2017 [cited 2021 Jun 1]. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/255262
253. Capron A, Destree J, Jacobs P, Wallemacq P. Permeability of gloves to selected chemotherapeutic agents after treatment with alcohol or isopropyl alcohol. Am J Health Syst Pharm. 2012 Oct 1;69(19):1665–70.
254. Falcy M, Ndaw S, Pilière F. Cytotoxiques : évaluation des risques professionnels. EMC - Pathologie professionnelle et de l'environnement. 2014;16-545-A-05:1–11.
255. Easty AC, Coakley N, Cheng R, Cividino M, Savage P, Tozer R, et al. Safe handling of cytotoxics: guideline recommendations. Curr Oncol. 2015 Feb;22(1):e27-37.
256. Anonymous. Cytotoxics WorkGroup, South Australia Department for Health and Ageing, Pharmaceutical Services and Strategy Branch. Safe handling: cytotoxic drugs and related wastes: guidelines for South Australian health services. . Adelaide: Pharmaceutical Services and Strategy Branch. 2012.
257. Kevekordes S, Gebel TW, Hellwig M, Dames W, Dunkelberg H. Human effect monitoring in cases of occupational exposure to antineoplastic drugs: a method comparison. Occup Environ Med. 1998 Mar;55(3):145–9.
258. Jakab MG, Major J, Tompa A. Follow-up genotoxicological monitoring of nurses handling antineoplastic drugs. J Toxicol Environ Health A. 2001 Mar 9;62(5):307–18.
259. Mader RM, Kokalj A, Kratochvil E, Pilger A, Rüdiger HW. Longitudinal biomonitoring of nurses handling antineoplastic drugs. J Clin Nurs. 2009 Jan;18(2):263–9.
260. Kopjar N, Kasuba V, Rozgaj R, Zeljezic D, Milic M, Ramic S, et al. The genotoxic risk in health care workers occupationally exposed to cytotoxic drugs--a comprehensive evaluation by the SCE assay. J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng. 2009 Apr;44(5):462–79.
261. Janes A, Tanguay C, Caron NJ, Bussières J-F. Environmental Contamination with Cyclophosphamide, Ifosfamide, and Methotrexate: A Study of 51 Canadian Centres. Can J Hosp Pharm. 2015 Aug;68(4):279–89.
262. Odraska P, Dolezalova L, Kuta J, Oravec M, Piler P, Blaha L. Evaluation of the efficacy of additional measures introduced for the protection of healthcare personnel handling antineoplastic drugs. Ann Occup Hyg. 2013 Mar;57(2):240–50.
263. Ndaw S, Robert A, Ricolfi C, Denis F, Marsan P. Soignants et médicaments cytotoxiques. Place de la biométrologie dans la maîtrise des risques dans le temps. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. 2018;12–13:252–7.
264. Villa A, Kiffer N, Bibolet S, Canal-Raffin M, Lehucher-Michel M. Enquête sur les connaissances des infirmières vis-à-vis du risque chimique aux médicaments anticancéreux. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement. 2020;81(5):464-465 (résumé).
265. Anonymous. Arrêté du 31 juillet 2009 relatif au diplôme d'Etat d'infirmier. 2009.
266. Bláhová L, Kuta J, Doležalová L, Kozáková Š, Krovová T, Bláha L. The efficiency of antineoplastic drug contamination removal by widely used disinfectants-laboratory and hospital studies. Int Arch Occup Environ Health. 2021 Mar 18;
267. Passeron C, Canal-Raffin M. Contamination par les médicaments anticancéreux. Quand et Comment réaliser des frottis de surface ? Questions/Réponses 122. INRS. Références en Santé au Travail. 2017;151:121–3.
268. Newman MA, Valanis BG, Schoeny RS, Hee SQ. Urinary biological monitoring markers of anticancer drug exposure in oncology nurses. Am J Public Health. 1994 May;84(5):852–5.

269. WHO. Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace. Guidelines. Volume n°1. Geneva: World Health Organization; 1996 p. 1–300. Report No.: WHO/HPR/OCH 96.1.
270. Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, Needham LL, Pirkle JL. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. Environ Health Perspect. 2005 Feb;113(2):192–200.
271. EMEA. Guideline on bioanalytical method validation - EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMEA; 2012 p. 23.
272. Chasson AL, Grady HJ, Stanley MA. Determination of creatinine by means of automatic chemical analysis. Tech Bull Regist Med Technol. 1960 Dec;30:207–12.
273. Booser DJ, Hortobagyi GN. Anthracycline antibiotics in cancer therapy. Focus on drug resistance. Drugs. 1994 Feb;47(2):223–58.
274. 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 Jun;54(4):368–76.
275. Maudens KE, Stove CP, Lambert WE. Quantitative liquid chromatographic analysis of anthracyclines in biological fluids. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2011 Sep 1;879(25):2471–86.
276. Sottani C, Tranfo G, Bettinelli M, Faranda P, Spagnoli M, Minoia C. Trace determination of anthracyclines in urine: a new high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for assessing exposure of hospital personnel. Rapid Commun Mass Spectrom. 2004;18(20):2426–36.
277. Fabrizi G, Fioretti M, Mainero Rocca L. Dispersive solid-phase extraction procedure coupled to UPLC-ESI-MS/MS analysis for the simultaneous determination of thirteen cytotoxic drugs in human urine. Biomed Chromatogr. 2016 Aug;30(8):1297–308.
278. Pethran A, Schierl R, Hauff K, Grimm C-H, Boos K-S, Nowak D. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. Int Arch Occup Environ Health. 2003 Feb;76(1):5–10.
279. Koller M, Böhlandt A, Haberl C, Nowak D, Schierl R. Environmental and biological monitoring on an oncology ward during a complete working week. Toxicology Letters. 2018 Dec;298:158–63.
280. Poupeau C, Tanguay C, Plante C, Gagné S, Caron N, Bussières J-F. Pilot study of biological monitoring of four antineoplastic drugs among Canadian healthcare workers. J Oncol Pharm Pract. 2017 Jul;23(5):323–32.
281. 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 [Internet]. 2018 Nov 29 [cited 2019 Jul 16]; Available from: http://www.journalssystem.com/medpr/ANALYTICAL-STRATEGIES-FOR-ASSESSING-OCCUPATIONAL-EXPOSURE-TO-ANTINEOPLASTIC-DRUGS,92263,0,2.html
282. Ursini CL, Omodeo Salè E, Fresegna AM, Ciervo A, Jemos C, Maiello R, et al. Antineoplastic drug occupational exposure: a new integrated approach to evaluate exposure and early genotoxic and cytotoxic effects by no-invasive Buccal Micronucleus Cytome Assay biomarker. Toxicol Lett. 2019 Nov;316:20–6.
283. 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 Dec;17(4):320–32.
284. Cambon L, Alla F. Current challenges in population health intervention research. J Epidemiol Community Health. 2019 Nov;73(11):990–2.
285. Law R, Bozzo P, Koren G, Einarson A. FDA pregnancy risk categories and the CPS.

Can Fam Physician. 2010 Mar;56(3):239–41.
286. Villa A, Molimard M, Bignon E, Martinez B, Rouyer M, Mathoulin-Pelissier S, et al. Study protocol for the assessment of nurses internal contamination by antineoplastic drugs in hospital centres: a cross-sectional multicentre descriptive study. BMJ Open. 2019 Nov 10;9(11):e033040.
287. Willaert W, Sessink P, Ceelen W. Occupational safety of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). Pleura Peritoneum. 2017 Sep 1;2(3):121–8.
288. Ametsbichler P, Böhlandt A, Nowak D, Schierl R. Occupational exposure to cisplatin/oxaliplatin during Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC)? European Journal of Surgical Oncology. 2018 Nov;44(11):1793–9.
289. Solass W, Giger-Pabst U, Zieren J, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): occupational health and safety aspects. Ann Surg Oncol. 2013 Oct;20(11):3504–11.
290. Graversen M, Pedersen PB, Mortensen MB. Environmental safety during the administration of Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). Pleura Peritoneum. 2016 Dec 1;1(4):203–8.
291. 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 Aug;40(8):925–9.
292. Wittgen BPH, Kunst PWA, Perkins WR, Lee JK, Postmus PE. Assessing a system to capture stray aerosol during inhalation of nebulized liposomal cisplatin. J Aerosol Med. 2006;19(3):385–91.
293. Kushnir CL, Fleury AC, Couch J, Hill MC, Spirtos NM. Evaluation of exposures to healthcare personnel from cisplatin during a mock demonstration of intra-operative intraperitoneal chemotherapy administration. Gynecol Oncol. 2013 Aug;130(2):350–3.
294. Huang YW, Jian L, Zhang MB, Zhou Q, Yan XF, Hua XD, et al. An investigation of oxidative DNA damage in pharmacy technicians exposed to antineoplastic drugs in two Chinese hospitals using the urinary 8-OHdG assay. Biomed Environ Sci. 2012 Feb;25(1):109–16.
295. Schmid K, Boettcher MI, Pelz JOW, Meyer T, Korinth G, Angerer J, et al. Investigations on safety of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with Mitomycin C. Eur J Surg Oncol. 2006 Dec;32(10):1222–5.
296. Snell J, Lillquist DR, Lewis-Younger C, Wallace DO. Exposure at home to airborne concentrations of nitrogen mustard during topical application for the treatment of mycosis fungoides: a case study. Dermatology. 2000;200(2):124–8.

ANNEXES

Annexe 1 : Données de reprotoxicité

Tableau 23 : Évaluation de l'infertilité chez les professionnels de santé exposés aux MAC

Auteurs (année de publication) (Année de l'étude)	**Type d'effet(s)**	**Professionnels**	**Résultats**
B. Valanis *et al.* 1997 (<1985)	Infertilité (questionnaire)	Infirmières Pharmaciennes	OR : 1,5* (IC : 1,1-2,0)
W. Fransman *et al.* 2007 (1990-1997)	Allongement du temps pour concevoir (questionnaire) Diminution de la fécondabilité	Infirmières	RR : 0,8 (IC : 0,6-0,9)*
X. Zhang *et al.* 2016 (Avant 2011 – 2013)	Nombre d'infertilité (Questionnaire) avant (2011) et après ouverture de l'URCC (2013) Nombre de grosesses à terme (Questionnaire) avant (2011) et après ouverture URCC (2013)	Infirmières	26,8% Vs 13,8% ($p < 0,01$)* 15,9% Vs 33,3% ($p < 0,05$)*
F.L. Nassan *et al.* 2019 (2010-2017)	Infertilité (questionnaire)	Infirmières	TR : 1,01 (IC : 0.85-1.21)

*significatif

Tableau 24 : Évaluation des avortements au cours des grossesses des professionnels de santé exposés aux MAC

Auteurs, année de publication (année de l'étude)	Type d'effet(s)	Professionnels	Résultats
S. Selevan et al., 1985 (< 1985)	Avortement 1er trimestre (cas-témoin)	Infirmières	OR : 2,3 (IC : 1,21 – 4,39)*
B. Rogers et al., 1987 (<1985)	Avortement / mort-né	Infirmières	OR : 2,5 (p < 0,04)* 12 avortements
I. Stucker et al., 1990 (1985)	Avortement (cohorte rétrospective)	Infirmières	OR : 1,7 (IC : 1,1 – 2,5)*
B. Valanis et al., 1999 (1985)	Avortement (cas témoins)	Infirmières, Pharmaciennes	OR : 1,5 (IC : 1,25– 1,80)*
G. Dranitsaris et al., 2005 (meta-analyse)	Avortement (Méta-analyse)	Infirmières, Pharmaciennes	OR : 1,46 (IC : 1,11 – 1,92)*
C. Lawson et al., 2012 (1993-2001)	Avortement précoce < 12 semaines (cas-témoin)	Infirmières	OR : 1,94 (IC : 1,32 – 2,86)*
X. Zhang et al., 2016 (Avant 2011 – 2013)	Nombre d'avortement avant (2011) et après mise en place d'un URCC (2013) (Questionnaire)	Infirmières	14,6% Vs 4,6% P<0,05*
Nassan et al., 2021 (à partir de 2010)	Avortement après 12 semaines	Infirmières	HR : 2,39 (IC : 1,13-5,07)*

K. Hemminki et al., 1985 (<1985)	Avortement (cas –témoin)	Infirmières	OR : 0,8 IC : 0,3 – 1,7
A.D. Mc Donald et al., 1988 (1982-1984)	Avortement / mort-né	Infirmières, médecins	13 observés pour 13,4 attendus
T. Skov et al., 1992 (1985)	Avortement (cohorte rétrospective)	Infirmières exposées et non exposées	OR : 0,74 IC : 0,40 – 1,38
R. Mc Abee et al., 1993 (1985)	Avortement / mort-né (questionnaire)	Infirmières	OR : 0,67 IC : < 0,01-5,56
S. Peelen et Al., 1999 (1990-1997)	Mort-né (questionnaire)	Infirmières	OR : 1,2 IC : 0,65-2,2
W. Fransman et al., 2007 (1990-1997)	Avortement (questionnaire)	Infirmières	RR : 1,2 IC : 0,6 – 2,7
P. Ratner et al., 2010 (1974-2000)	Mort-né (cohorte rétrospective)	Infirmières exposées et non exposées	OR : 0,67 IC : 0,21 – 2,13
R. Quantsah & J Jaakkola., 2010 (Méta-analyse)	Avortement (Méta-analyse)	Infirmières Pharmaciennes	OR : 1,35 IC : 0,91 – 2,01

OR : odds ratio (rapport de côte), IC : intervalle de confiance, RR : risque relatif, HR : hazard ratio (rapport de risque) ; * résultat significatif

Tableau 25 : Évaluation des malformations au cours des grossesses des professionnels de santé exposés aux MAC

Auteurs, année de publication (année de l'étude)	Type d'effet(s)	**Professionnels**	Résultats
K. Hemminki et al., 1985 (< 1985)	Malformations (registre)	Infirmières	OR : 4,7* (IC : 1,2 – 18,1)
A.D. Mc Donald, 1988 (1982-1984)	Malformations (questionnaire)	Infirmières, médecins	8 contre 4,05 attendus (p : 0,05)*
R. Mc Abee et al., 1993 (1985)	Malformations (questionnaire)	Infirmières	10 (groupe exposés) vs 1 (groupe non exposés) p : 0,02*
C. Lorente et al., 2000 (1989-1992)	Malformations (registre)	Infirmières et autres professions de santé	OR : 11,25 (IC: 1,98-63,7)*
P. Ratner et al., 2010 (1974-2000)	Malformations oculaires (registre)	Infirmières	OR : 3,46 (IC : 1,08 – 11,14)*
T. Skov et al., 1992 (1985)	Malformations (registre)	Infirmières	OR : 1,02 (IC : 0,47 – 2,06)
W. Fransman et al., 2007 (1990-1997)	Malformations (questionnaire)	Infirmières	RR : 0,9 IC : 0,3–3,3

OR : odd ratio, IC : intervalle de confiance, RR : risque relatif ; * résultat significatif

Annexe 2

Publication n°1 : Proposition pour la mise en œuvre d'une surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux

Toxicologie Analytique & Clinique (2018) **29**, 387–417

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE GÉNÉRALE

Propositions pour la mise en œuvre d'une surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux

Occupational exposure to antineoplastic drugs: Informations for biological monitoring

Nadège Lepage[a,b], **Mireille Canal-Raffin**[c,d], **Antoine Villa**[e,*]

[a] *EA 4483, IMPECS-IMPact de l'environnement chimique sur la santé humaine, université de Lille, 59045 Lille cedex, France*
[b] *Pôle de Santé publique, service de pathologies professionnelles et environnement — maintien dans l'emploi, CHU de Lille, 59037 Lille cedex, France*
[c] *Inserm, équipe Epicene, UMR 1219, Bordeaux population health research center, université de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France*
[d] *Pôle de biologie et pathologie, laboratoire de pharmacologie clinique et de toxicologie, CHU de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France*
[e] *Consultation de pathologie professionnelle et de l'environnement, groupe hospitalier Fernand-Widal-Lariboisière-Saint-Louis, 200, rue du Faubourg-Saint-Denis, 75010 Paris, France*

Reçu le 25 juillet 2017 ; reçu sous la forme révisée le 21 septembre 2017 ; accepté le 3 octobre 2017
Disponible sur Internet le 27 novembre 2017

MOTS CLÉS
Médicaments anticancéreux ;
Urine ;
Exposition professionnelle ;
Biométrologie

Résumé L'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux (MAC) constitue une préoccupation pour les médecins du travail, en raison de leur utilisation très répandue, de leurs effets cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques avérés ou suspectés et des données récentes publiées de cas de contamination de travailleurs, et ce, malgré l'amélioration des mesures de prévention collectives et individuelles. Son évaluation est donc essentielle, d'autant que l'exposition semble encore sous-estimée et méconnue de certaines catégories de travailleurs. Cet article, qui s'adresse prioritairement aux médecins du travail et à leur équipe pluridisciplinaire, mais aussi aux biologistes, aux médecins cancérologues et aux cadres des services

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : antoine.villa@aphp.fr (A. Villa).

https://doi.org/10.1016/j.toxac.2017.10.001
2352-0078/© 2017 Société Française de Toxicologie Analytique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

de soins, a pour objectif d'élaborer des propositions pour la mise en œuvre d'une surveillance biologique de l'exposition professionnelle (SBEP) aux MAC, qui semble être l'outil de choix pour l'évaluation de cette exposition. Il s'inscrit dans les suites des recommandations françaises de bonne pratique pour la SBEP émises en 2016, par trois sociétés savantes. Après avoir défini les 4 intérêts majeurs que représentent la SBEP aux MAC, les différentes étapes nécessaires à sa mise en œuvre pratique sont présentées avec notamment l'élaboration du plan de prélèvement (type de prélèvement ; choix des Indicateurs biologiques de l'exposition, du moment de prélèvement et du laboratoire) ainsi que les éléments à prendre en compte pour l'interprétation des résultats. En l'absence de recommandations françaises sur la SBEP aux MAC, cet article constitue donc une aide pour les médecins du travail s'engageant dans une démarche de prévention des risques professionnels liés aux MAC.
© 2017 Société Française de Toxicologie Analytique. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS
Antineoplastic agents;
Urine;
Occupational exposure;
Biological monitoring

Summary Occupational exposure to antineoplastic drugs (AD) is a concern for occupational physicians, because of their widespread use, of their known or suspected carcinogenic, mutagenic and reprotoxic effects and of recent published data on workers contamination cases, despite the improvement of collective and individual prevention measures. Its evaluation is therefore essential, especially since the exposure seems still underestimated and misunderstood by certain categories of workers. This article is dedicated in priority to occupational physicians and their multidisciplinary team, but also to biologists and oncologists and health framework. It aims to develop proposals for the implementation of a AD biological monitoring of occupational exposure (SBEP), which seems to be the tool of choice for exposure assessment. It is in line with the French recommendations of good practice for the SBEP issued in 2016, by three learned societies. After describing the four major interests represented by the SBEP to AD, the different steps necessary for its practical implementation are presented in this manuscript, including the sample strategy and assay (type of sample, choice of biological indicators of exposure, time for sample collection and laboratory) as well as elements to be taken into account for results interpretations. In the absence of French recommendations on SBEP to AD, this article is therefore an aid for occupational physicians engaged in a process of prevention of occupational risks related to AD.
© 2017 Société Française de Toxicologie Analytique. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abréviations

ALARA *as low as reasonably possible*
AMM autorisation de mise sur le marché
AS aide-soignante
ASH agent de service hospitalier
CHIP chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale
CHSCT comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail
CIRC centre international de recherche sur le cancer
CLP *classification labelling packaging*
CMR cancérogène, mutagène, reprotoxique
CP cyclophosphamide
CRRMP comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles
DASRI déchets d'activité de soins à risque infectieux
DMST dossier médical en santé au travail
ECHA *European chemicals agency*
EHPAD établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EPI équipement de protection individuelle
EPC équipement de protection collective
FBAL alpha-fluoro-bêta-alanine
5-FU 5 fluorouracile
FRMP fiche de renseignements médicaux et professionnels
GEH groupe d'exposition homogène
HAD hospitalisation à domicile
IBE indicateur biologique d'exposition
ICP-MS spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif
IDE infirmière diplômée d'État
IF ifosfamide
LC-MS/MS chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem
LDD limite de détection
LDQ limite de quantification

Tableau 1 Classification des médicaments anticancéreux (Dénomination commune internationale [DCI]) par le CIRC [70—73].

Groupe 1		Groupe 2A		Groupe 2B		Groupe 3	
DCI	Numéro CAS	DCI	Numéro CAS	DCI	Numéro CAS	DCI	Numéro CAS
Busulfan	55-98-1	Azacitidine	320-67-2	Amsacrine	51264-14-3	Actinomicine D	50-76-0
Chlornaphazine	494-03-1	BCNU (Bischlorethyl nitrourea) ou carmustine	154-93-8	Bléomycine	11056-06-7	5-Fluorouracile	51-21-8
Chlorambucil	305-03-3	CCNU (1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea) ou lomustine	13010-47-4	Dacarbazine	4342-03-4	Ifosfamide	3778-73-2
Cyclophosphamide	50-18-0	Chlorozotocine	54749-90-5	Daunorubicine	20830-81-3	6-Mercaptopurine	50-44-2
ECB (Etoposide -Cisplatine — Bleomycine)	3419-42-0 / 15663-27-1 / 11056-06-7	Chorméthine ou Mechlorethamine	51-75-2	Mitomycine C	50-07-7	Méthotrexate	59-05-2
Etoposide	33419-42-0	Cisplatine	15663-27-1	Mitoxantrone	65271-80-9	Vinblastine	143-67-9
Melphalan	148-82-3	Doxorubicine	23214-92-8				
Methyl-CCNU (Semustine)	13909-09-6	N-éthyl-N-nitrosouréa	759-73-9	Streptozocine	18883-66-4	Vincristine	2068-78-2
MOPP (Methylchlore-thamine -oncovin - procarbazine prednisolone)	C014553000	N-méthyl-N-nitrosouréa	684-93-5				
Tamoxifène	10540-29-1	Procarbazine	366-70-1				
Thiotepa	52-24-4	Teniposide	29767-20-2				
Threosulfan	299-75-2						
Trioxyde d'arsenic	1327-53-3						

Groupe 1 : cancérogènes pour l'homme ; groupe 2A : probablement cancérogènes pour l'homme ; groupe 2B : peut-être cancérogènes pour l'homme ; groupe 3 : inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'homme.

Plusieurs études épidémiologiques et des études de génotoxicité ont permis de mettre en évidence la « dangerosité » des MAC. La génotoxicité des MAC a été évaluée dans un grand nombre de travaux scientifiques appliquant des tests de génotoxicité sur des prélèvements biologiques de travailleurs issus de milieu de soins. Ces travaux, prenant en compte la consommation du tabac, donnent des résultats en faveur d'un potentiel génotoxique des MAC, en utilisant divers types de tests :

- tests de mutagénicité des urines [34—36] ;
- tests des comètes [37—50] ;
- recherche d'échange entre chromatides sœurs [51—57] ;
- recherche d'aberrations chromosomiques [47,53,58—66] ;
- recherche de formation de micronoyaux [40,42,43,45—47,52,56,60,61,64,65,67—69].

Concernant la cancérogénicité des MAC, celle-ci a surtout été évaluée chez l'animal et chez des patients traités. Dans ce dernier cas, plusieurs études rapportent des excès de risque, notamment de cancers de la vessie et du poumon, ainsi que de leucémies aiguës myéloïdes [70—73]. Trente-huit MAC ont, par ailleurs, été évalués par le CIRC (Tableau 1) : 13 d'entre eux sont classés cancérogènes pour l'homme (groupe 1), 11 probablement cancérogènes (groupe 2A), 7 peut être cancérogènes (groupe 2B), 7 sont inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'homme (groupe 3). En milieu de travail, la cancérogénicité des MAC est difficile à évaluer et n'a été que très peu étudiée. Le Garlantezec et al. [16], en 2011, ont repris les 7 études recensées par Falcy et al. entre 1984 et 1997 [74]. Il y aurait, chez les personnes exposées, un excès de risque significatif de cancers du sein, de leucémies et de tumeurs cutanées et une augmentation non significative de lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, de cancers du foie et de la vessie. Une étude plus récente a calculé par modélisation un maximum d'excès de risque de leucémie à l'âge de 80 ans qui serait de 154 par million, chez des infirmières exposées professionnellement pendant 40 ans au cyclophosphamide [75]. L'étude de Ratner et al., en 2010, mettait en évidence chez 56 213 infirmières ayant été exposées aux MAC, une augmentation statistiquement significative du risque de cancer du sein (RR = 1,83 ; IC 95 % [1,03—3,23]) et chez les 7635 infirmières les plus exposées, une augmentation de celui du rectum (RR = 1,87 ; IC 95 % [1,07—3,29]) [7].

Certains MAC sont classés toxiques pour la reproduction par la Food and Drug Administration [76,77] avec notamment des effets tératogènes rapportés chez des patients traités. En milieu professionnel, des études montrent un excès de risque de diminution de la fertilité chez les infirmières et les pharmaciens exposés à des MAC [8,9], avec notamment un allongement du temps pour concevoir [9]. Deux études rapportent également un excès de risque de malformations [6,7] oculaires [7], de l'oreille, du visage, du cou, cardiaques, de l'arbre urinaire et des membres [6]. Dans une autre étude, cet excès de risque n'était pas significatif [78].

Concernant, les avortements spontanés, cinq études dont une méta-analyse ont mis en évidence chez des personnels de santé exposés aux MAC, un excès de risque significatif [10—14]. Pour deux autres études dont une méta-analyse, l'excès de risque n'était pas statistiquement significatif [6,79]. Il n'y avait aucun excès de risque pour deux autres dernières études [7,78].

En ce qui concerne les grossesses extra-utérines, une étude mettait en évidence un excès de risque statistiquement significatif [15].

Identifier les groupes à risque

La SBEP aux MAC permet également d'identifier des groupes à risque, qui ne sont pas exclusivement des personnels en milieu hospitalier. En effet, l'enquête SUMER [2] de 2010 a recensé 10 catégories professionnelles exposées à ces médicaments. Il s'agit des techniciens, des agents de maîtrise, des cadres du bâtiment et des travaux publics, des techniciens et agents de maîtrise des industries de *process*, des ouvriers qualifiés de la maintenance, des ouvriers qualifiés de la manutention, des personnels d'études et de recherche, des agents d'entretien, des aides-soignantes, des infirmières, des sages-femmes, des médecins, des professions paramédicales. Cette enquête a estimé à 49 400 le nombre de salariés potentiellement exposés en France à ces médicaments dont 32 200 infirmières et aides-soignantes [2].

Les catégories de personnels ayant été les plus étudiées sont celles rentrant le plus souvent en contact de manière directe avec un MAC, telles que les infirmières, les pharmaciens et les préparateurs en pharmacie pour lesquels des dosages urinaires de MAC ont été publiés. Les études les plus récentes, au-delà de l'année 2010, rapportent encore une contamination du personnel infirmier par diverses molécules anticancéreuses telles que l'étoposide [80], le docétaxel [80], le cyclophosphamide [32,81—85], le méthotrexate [32], les dérivés du platine [86], le 5-fluorouracile [87], la doxorubicine et l'épirubicine [88]. Elles mettent également en évidence une contamination des pharmaciens et des préparateurs en pharmacie par du cyclophosphamide [81—83,89—94], des dérivés du platine [95], du 5-fluorouracile [87,96] et par du paclitaxel [93]. D'autres professions telles que les employés de l'industrie pharmaceutique fabriquant des MAC n'ont été que très peu étudiés [97]. Dans un cas, un travailleur chargé du pesage du 5-fluorouracile avait un prélèvement urinaire contenant son métabolite, l'alpha-fluoro-bêta-alanine (FBAL) [97]. Les publications concernant les vétérinaires manipulant des MAC n'ont fait l'objet d'aucun travail utilisant la SBEP pour évaluer leurs expositions, malgré la détection de MAC dans l'environnement de travail, contaminé notamment par les excréta des animaux [98—100].

Les professions pouvant rentrer en contact avec un MAC de manière le plus souvent indirecte via les excréta de patients traités ou des surfaces de travail contaminées, sont principalement les métiers d'aide-soignant, médecin et personnel administratif. Mais très peu d'études se sont intéressées à ces catégories de personnel. Pour les aides-soignantes, une étude française rapporte une contamination par du 5-fluorouracile [87]. Une autre évoque la contamination d'un médecin par du cyclophosphamide [84]. Pour le personnel administratif, Mader et al. rapportent le cas d'un employé administratif présent pendant 2 heures dans la salle

de préparation des MAC et pour lequel du méthotrexate a été détecté dans ses urines [101].

Plusieurs catégories de personnels n'ont fait l'objet d'aucune publication, à ce jour, avec des données de biométrologie : le personnel dans les EHPAD, les infirmières en HAD, les aides-vétérinaires, les agents de service hospitalier (ASH), les agents d'entretien, les sages-femmes, les masseurs-kinésithérapeutes, le personnel des blanchisseries, ainsi que toutes les autres catégories de travailleurs exposées aux MAC citées dans l'enquête SUMER [2]. Parmi ces dernières, certaines ne sont pas surveillées pour ce type de nuisance car elles ne manipulent pas directement les MAC. De plus, pour la plupart de ces personnels, il existe probablement une méconnaissance du risque encouru et un manque de sensibilisation vis-à-vis du danger. Par ailleurs, des données récentes rapportent des cas de contamination chez des proches vivant au domicile de patients ayant été traités en milieu hospitalier par cyclophosphamide ou 5-fluorouracile, ce qui témoigne d'un risque de contamination au contact d'un patient [102,103].

Traçer les expositions aux MAC

Selon les recommandations R34 et R35 de la SBEP [33], il est rappelé au médecin du travail qu'il doit intégrer dans le dossier médical en santé au travail (DMST), l'ensemble des éléments utiles à la traçabilité individuelle de l'exposition (...) et il lui est recommandé de conserver l'ensemble des données collectives correspondants aux groupes d'exposition homogène. Dans ce contexte, au regard des effets avérés ou suspectés des MAC sur la santé des travailleurs exposés (Tableau 1), la traçabilité individuelle et collective à ces substances parait essentielle et devient encore plus pertinente lorsqu'elle peut être étayée par des données de biométrologie à des MAC.

Sur le plan individuel, la SBEP permettra d'assurer une traçabilité de l'exposition professionnelle, de vérifier le respect des règles d'hygiène industrielle, la bonne adéquation des équipements de protection individuelle et collective, le cas échéant, d'aider à la décision d'aptitude. Éventuellement, elle pourra permettre d'argumenter sur le caractère professionnel d'une maladie, en complément des données scientifiques relatives au risque de survenue de cette pathologie.

Sur un plan collectif, la SBEP permet d'établir un constat à un instant T, mais aussi pourra être utile à l'élaboration d'un suivi longitudinal à l'échelle du ou des groupes d'exposition homogène (GEH). Si la biométrologie témoigne d'une contamination, elle constituera alors un élément essentiel à la justification de la mise en œuvre ou de l'amélioration de la prévention, qui sera alors, tracée par des données objectives de biométrologie. De plus, celle-ci contribue à la traçabilité des données expositions encore trop peu nombreuses sur le sujet, en particulier en France [104—106].

Cette traçabilité, assurée par le médecin du travail, est d'autant plus importante concernant les MAC, que ces substances ou mélanges, en tant que médicaments à l'état fini destinés à l'utilisateur final, ne sont pas soumis à la règlementation CLP. Ils ne peuvent donc être étiquetés cancérogènes mutagènes et/ou reprotoxiques et échappent au cadre réglementaire qui en découle.

Évaluer l'efficacité des mesures de prévention

La SBEP permet d'identifier des situations à risques et de les hiérarchiser, afin de prioriser les actions de prévention à mettre en place pour réduire les risques et surtout, pour évaluer l'efficacité des actions mises en œuvre [33]. Concernant les MAC et selon Berruyer et al. [107], leur présence dans les urines doit constituer un signal d'alarme incitant à évaluer et renforcer les dispositifs de protection ainsi que l'information et la formation qui accompagnent leur utilisation. Grâce à l'usage de la biométrologie, plusieurs études ont ainsi permis de démontrer :

- une insuffisance d'équipement de protection lors de l'exposition aux MAC. Ainsi, Rekhadevi et al. [43] ont rapporté des taux élevés de cyclophosphamide (CP) urinaire chez 42 infirmières d'un hôpital indien (entre 0,08—0,9 μg/mL), en lien, d'après les auteurs, avec une insuffisance de mesures de protection ;
- une insuffisance de formation de certaines catégories de personnel. Ndaw et al. [87] dans une étude réalisée dans plusieurs hôpitaux français, ont trouvé que le pourcentage de prélèvements positifs en métabolite du 5-fluorouracile (alpha-fluoro-bêta-alanine, FBAL) urinaire était proche de 37 % chez les aides-soignantes, alors qu'il était de 15 % chez les infirmières. Les auteurs suggèrent que certains travailleurs comme les aides-soignantes sont insuffisamment informés des risques liés à la manipulation des MAC et des modalités d'exposition à ces produits.

À l'inverse, la biométrologie peut démontrer l'efficacité des mesures de protection mises en œuvre, que celles-ci soient collectives ou individuelles : Mader et al. [101] ont observé que l'implantation d'une pharmacie centrale pour la préparation de MAC avait permis une diminution du nombre de travailleurs ayant des échantillons urinaires positifs au méthotrexate passant de 60 % (6/10) à 8 % (1/13). Mikaye et al. [90] ont rapporté la diminution de la contamination urinaire des pharmaciens dans un hôpital japonais, suite à l'utilisation d'un système de transfert clos, après 7 mois d'utilisation. Yoshida et al. [96] ont étudié l'impact de l'application de mesures de prévention définies en 5 items : équipement de protection et maintenance, formation et information, dispositifs pour une manipulation sans danger, équipements de protection individuel et protocoles de soins d'urgence. Au cours de la première période durant laquelle les mesures de prévention n'étaient pas respectées, le CP urinaire et la FBAL étaient détectés, respectivement chez 45 % (5/11) et 55 % (6/11) des pharmaciens. Durant la deuxième période pendant laquelle les recommandations étaient respectées, le CP urinaire et la FBAL étaient détectés chez 0 % (0/6) et 17 % (1/6) des pharmaciens, respectivement. Sottani et al. ont fait le même constat, suite à la mise en place, en 2003, d'une campagne d'information dans 5 pharmacies hospitalières italiennes, les résultats de prélèvements urinaires positifs passant de 30 % dans les années 1990 à 2 % dans les années 2000, avant

de devenir indétectables lors de la dernière évaluation de 2006 et 2007 [108].

Pour tous ces motifs, la SBEP aux MAC contribuerait à améliorer les connaissances relatives à l'exposition des travailleurs exposés en milieu de soins et dans d'autres secteurs d'activité.

Articulation de la SBEP aux MAC avec la surveillance de l'exposition externe

En complément de la SBEP, deux autres outils d'évaluation de l'exposition professionnelle sont disponibles concernant les MAC. Il s'agit de la métrologie atmosphérique et de l'évaluation de la contamination des surfaces de travail à l'aide de frottis surfaciques. La mise en œuvre éventuelle de ces outils nécessite, en premier lieu, une bonne connaissance des sources et des voies d'exposition aux MAC, ces dernières pouvant être la voie cutanée, digestive et/ou respiratoire.

L'exposition par voie respiratoire lors de l'inhalation de gouttelettes ou de poussières de MAC a longtemps été jugée comme la voie d'exposition principale aux MAC, mais il est dorénavant établi que la voie d'exposition principale est la voie cutanée en particulier lors d'un contact des mains et des avant-bras avec des surfaces contaminées et/ou lors de projections de MAC, la peau étant perméable à presque tous les MAC [16].

L'exposition par voie digestive peut être le résultat d'une ingestion lors d'évènements accidentels, d'un non-respect des règles d'hygiène industrielle. Lorsque des aliments ou des boissons sont préparés, entreposés ou consommés dans les zones de travail, ils peuvent être contaminés par des particules aéroportées de MAC ou par contact cutané. L'exposition par voie orale du fait d'une activité mains — bouche (tabac, onychophagie, prise de repas en milieu du travail) est une voie très probable, ce d'autant que la présence de MAC sur les surfaces a été signalée également en dehors des zones où ils sont manipulés. L'exposition peut donc se dérouler dans des zones adjacentes où des aliments ou des boissons sont présents [109], telles que les salles de pause par exemple.

Dans ce contexte, la littérature s'est donc attachée, depuis des décennies, à analyser les différentes voies et sources d'exposition aux MAC, à l'aide de prélèvements atmosphériques et surfaciques.

L'évaluation surfacique de l'exposition aux MAC

Lorsque les travailleurs sont contaminés par des MAC et qu'une exposition par voie cutanée et/ou digestive est suspectée, les prélèvements surfaciques peuvent s'avérer utiles à l'identification des sources et des modalités de la contamination. Ils s'avèrent d'autant plus utiles lorsqu'il s'agit de travailleurs n'étant pas en contact direct avec des MAC (exemple : ASH, coursiers, masseur-kinésithérapeutes...).

Des données solides, dès les années 1990, ont renforcé l'hypothèse que la positivité des urines des préparateurs et des infirmières administrant des MAC était due à une pénétration par voie cutanée [17,110,111]. En effet, selon les auteurs, les quantités de MAC présents dans l'air ne peuvent expliquer les concentrations urinaires retrouvées, à l'inverse de ce qui est observé après un contact cutané avec une surface ou un objet contaminé. La littérature s'est enrichie de travaux démontrant de façon incontestable une contamination de l'environnement hospitalier, source potentielle d'exposition par voie cutanée. En 2016, Connor et al. relèvent plus d'une centaine d'études sur le sujet dans la littérature internationale [112]. Hon et al. recensent 50 études entre 2004 et 2012 en Amérique du nord et en Europe dont 75 % ont été publiées en Europe [113]. Une revue de la littérature récente (2016) comportant 13 articles publiés durant les 5 dernières années à travers le monde (États-Unis, Canada, Japon, Australie, Espagne, Portugal et Allemagne) confirme la présence de MAC sur les surfaces, malgré l'amélioration des mesures de prévention, avec des concentrations comprises entre 1,69 ng/cm^2 à 4,784 µg/cm^2. Les substances identifiées le plus fréquemment étaient le cyclophosphamide, l'ifosfamide, le 5-fluorouracile, le méthotrexate, le paclitaxel, le cisplatine, la gemcitabine et le docétaxel [114].

La bibliographique, riche sur le sujet, démontre incontestablement encore à l'heure actuelle une contamination ubiquitaire des surfaces de travail, tant dans les pharmacies hospitalières, que dans les services de soins. Les données concernant les autres secteurs d'activités (hospitalisation à domicile, médecine vétérinaire...) [99] sont plus limitées, mais les modalités d'exposition sont similaires.

L'évaluation atmosphérique de l'exposition aux MAC

L'exposition par voie respiratoire est possible notamment lors de l'utilisation de médicaments sous forme de poudre qui peut être une source de contamination par inhalation. Mais en réalité, les MAC sous forme pulvérulente sont peu employés à l'hôpital et leur emploi nécessite des règles de protection drastiques comme par exemple leur manipulation dans un isolateur en dépression [16]. Selon Connor et al, l'exposition par inhalation peut se produire par des gouttelettes, des particules et des vapeurs. De nombreuses procédures pourraient générer des aérosols telles que l'injection de médicament dans une perfusion intraveineuse, la purge d'air de la seringue ou de la ligne de perfusion, des fuites au niveau du tube, de la seringue, des percuteurs, des clapets de raccords, ou par écrasement des aiguilles usées. Les particules de médicament peuvent devenir aéroportées après séchage [109]. Wakui et al. [115] ont également étudié l'exposition atmosphérique de préparateurs écrasant et manipulant des comprimés de cyclophosphamide. Des prélèvements passifs ont été effectués scotchés au masque du préparateur et dans l'air ambiant, retrouvant des niveaux entre 7,6—157,7 ng/prélèvement.

De grandes variations des niveaux de concentration atmosphérique de MAC [74,116] ont été observées en lien avec les différentes méthodes de prélèvements utilisées (individuels ou d'ambiance), les types de support de prélèvement,

le débit des pompes, la durée de prélèvements (...), en fonction des lieux de prélèvements (industrie pharmaceutique, URCC, locaux de soins, blanchisserie...), selon la galénique des MAC (liquide, comprimés, poudre), leur mode d'utilisation (quantités, administration, fréquence) et les méthodes de travail (préparation sous hotte, en URCC, utilisation de système de transfert clos...) [74]. Des études complémentaires doivent être menées et les méthodes de prélèvements d'air optimisées pour être davantage standardisées et donc utilisées en pratique courante.

Comme souligné au paragraphe « L'évaluation surfacique de l'exposition aux MAC », si les études rapportent en général des concentrations de MAC mesurables dans les frottis de surface, au contraire, les études concernant l'analyse des prélèvements d'air ne les détectent pas [54,89,117—121] ou que très rarement [89,110,111,115,122—124] et avec de faibles niveaux [116,125]. Ces résultats négatifs observés peuvent être en partie attribués à l'inefficacité des techniques d'échantillonnage et d'analyse utilisées dans le passé. En effet, des auteurs ont confirmé l'utilité d'évaluer à la fois la phase gazeuse et particulaire des molécules par des méthodes adaptées, ce qui n'a pas toujours été réalisé [109,125—127].

Place de la métrologie surfacique et atmosphérique

La contamination des surfaces est donc reconnue comme source significative de l'exposition et de contamination des travailleurs aux MAC. Or, seule la SBEP permet d'évaluer la dose réellement absorbée par les individus en tenant compte également de toutes les voies d'exposition et du port ou non des EPI. C'est pourquoi, les frottis surfaciques ne peuvent pas être recommandés en première intention, mais ils peuvent s'avérer utiles et complémentaires à la SBEP. En particulier, lorsque les résultats de la SBEP confirment une contamination des travailleurs par des MAC, la mesure des contaminations surfaciques peut être considérée comme un outil pertinent permettant l'identification des sources d'exposition et des modalités d'exposition. Le suivi métrologique surfacique peut également permettre une évaluation de l'efficacité des mesures de prévention mises en œuvre.

Dans ce contexte, il serait intéressant de disposer de recommandations françaises relatives à la méthodologie de réalisation des prélèvements surfaciques (nombres, moment, sites, modalités d'essuyage...), ainsi qu'aux méthodes pré-analytiques et analytiques, puisqu'il n'y a pas, à ce jour de standardisation en France.

Concernant les prélèvements atmosphériques, leur indication reste plus rare, voire exceptionnelle (CHIP ou chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosols) et plutôt réservée au domaine de la recherche en raison des difficultés liées aux méthodes de prélèvements et de dosages et des variations observées dans la littérature.

La SBEP aux médicaments anticancéreux « en pratique »

La stratégie de mise en œuvre de la SBEP aux MAC sera en tout point conforme à celle élaborée dans les recommandations de la SBEP [33]. Cependant, nous pouvons relever différentes spécificités applicables à l'exposition aux MAC et décrites ci-après.

Actes préparatoires

En raison de l'inquiétude que peut générer la présence de MAC dans les urines des soignants, il convient d'aborder le sujet avec précaution et sans précipitation. Comme le proposent Berruyer et al., en 2013 pour les gestionnaires des établissements de soins, le médecin du travail doit mener, de son côté, une réflexion préalable, sous la forme d'interrogations, que nous avons adaptées à la structure des établissements français [107] :

- suis-je suffisamment informé pour répondre aux questions du personnel, notamment sur les dangers et les risques liés à l'exposition professionnelle des MAC ?
- le personnel que je surveille est-il au courant de ces données ?
- suis-je au fait de la littérature relative à la présence de médicaments dangereux dans les urines des travailleurs de la santé ?
- existe-t-il au sein de l'établissement, un groupe de réflexion sur le sujet ?
- existe-t-il au sein de l'établissement, des recommandations de prévention de l'exposition par secteur et par population exposée ?
- les acteurs décisionnels, le CHSCT se sont-ils assurés de l'optimisation des mesures de protection du personnel et du respect des politiques et procédures tout au long du circuit du médicament ?
- les écarts notés entre les recommandations et le travail réel ont-ils été corrigés au fil du temps ?

Évaluation des risques

L'évaluation des risques est légalement du ressort de l'employeur. Son adhésion est souhaitable, voire indispensable avant d'obtenir celles des cadres de soins et des travailleurs. Celle-ci consistera dans un premier temps à identifier et caractériser les dangers. Il s'agira de [33] :

- faire l'inventaire des produits. Dans ce cadre, dans les structures hospitalières, le pharmacien responsable de la reconstitution des MAC pourra fournir une liste exhaustive des produits reconstitués et manipulés par service de soins. Cela permettra dans un premier temps d'identifier les services de soins concernés par la mise en œuvre de la SBEP et de savoir quels MAC sont les plus manipulés en termes de quantité et de fréquence. Dans les autres secteurs d'activité (industrie pharmaceutique, par exemple), cette démarche n'aura pas de spécificité particulière à celle appliquée habituellement à l'évaluation des risques chimiques en entreprise. Pour la médecine vétérinaire, le vétérinaire responsable pourra fournir cette liste. Par contre, cela sera naturellement plus complexe pour les travailleurs à domicile, dans le secteur du traitement des déchets ou en blanchisserie hospitalière, par exemple car ils ne connaissent pas forcément le nom des MAC présents dans les déchets ou le linge souillé ;
- identifier la nature des produits. Cet article concerne uniquement les MAC, mais il faut savoir que toutes les molécules reconstituées dans les pharmacies hospitalières

en URCC ne sont pas nécessairement des MAC et il peut également y avoir des médicaments d'autres natures tels que les antiviraux. Par analogie aux MAC, l'évaluation de l'exposition professionnelle à certains médicaments tels que le ganciclovir, dont les effets reprotoxiques sont connus, peut avoir également son utilité [128] ;
- déterminer les effets toxiques aigus et chroniques des produits. Pour ce qui est des MAC et comme cela a été détaillé au paragraphe « Évaluer l'exposition professionnelle dans le cadre de la démarche d'évaluation des risques pour la santé des travailleurs », les préoccupations relatives aux effets sur la santé des personnels exposés concernent plus particulièrement le risque cancérogène, mutagène et toxique pour la reproduction.

La deuxième étape sera celle de l'évaluation de l'exposition dont le préalable consiste à réaliser une étude de poste, secteur par secteur, qui devra comporter dans le cas de l'exposition aux MAC un suivi du circuit complet du MAC depuis son arrivée au sein de l'établissement jusqu'à son élimination, ainsi que celui des excréta et linges souillés de patients traités. Ceci permettra de caractériser les modalités de l'exposition, d'identifier les tâches potentiellement exposantes, d'observer les pratiques, de recueillir les éléments indispensables à la mise en œuvre de la SBEP et de cibler les zones à prélever si l'on souhaite analyser des frottis de surface. Sans pouvoir établir un listing exhaustif de l'ensemble des éléments à rassembler, étant donné la spécificité de chaque service ou établissement, il est néanmoins indispensable de répertorier, au minimum, les données décrites dans les Tableaux 2a et 2b.

Constitution d'un groupe de travail

En application de la recommandation R7 de la SBEP [33], il est conseillé de mettre en place un groupe de travail concernant l'exposition professionnelle aux MAC au sein de l'établissement. C'est le médecin du travail qui animera ce groupe, puisqu'il est responsable de la mise en œuvre de la SBEP. Dans ce groupe pourront être inclus les autres membres de l'équipe pluridisciplinaire qu'il aura missionné (infirmière en Santé travail, assistant en Santé travail, préventeur, ergonome, toxicologue), mais également, en fonction de la structure de l'établissement, pharmaciens, cadres de santé, médecins, infirmières et autres personnels des services concernés, responsable du service des transports, membres du service d'hygiène et sécurité [129], afin d'obtenir la collaboration participative de tous les acteurs.

En s'appuyant sur l'évaluation des risques, ce groupe de travail définira la priorité des actions et identifiera les services et les professions pour lesquels la SBEP devra être réalisée en priorité.

Au sein d'un établissement de soins, les professions susceptibles d'être exposées sont nombreuses et des groupes d'exposition homogène (GEH) pourront être constitués (IDE, AS, ASH, médecins et internes, agents de pharmacie, préparateurs en pharmacie, pharmaciens et internes, agents de nettoyage, personnels s'occupant du transport), après étude de poste. Dans l'idéal, un GEH ne devrait pas comprendre moins de 6 sujets. Une mise en œuvre par service de soins serait à privilégier, sauf si les procédures, organisation, prévention s'avèrent totalement superposables d'un service à l'autre, ce qui est rarement le cas.

Au sein de ce groupe de travail, le rôle de chacun des intervenants devra être clairement défini et notamment aux étapes de la délivrance de l'information initiale, de l'organisation pratique du recueil des échantillons biologiques, de l'interprétation des résultats et de leur rendu individuel et collectif.

Élaboration d'un plan de prélèvements

Selon l'article R.4412-51 du Code du travail, le médecin du travail prescrit les examens médicaux nécessaires à la surveillance biologique des expositions aux agents chimiques. Pour la mise en œuvre de la SBEP, c'est donc lui qui définit un plan de prélèvements qui décrit l'organisation pratique du recueil des échantillons biologiques, ainsi que le rôle des intervenants précédemment cités. Le financement de la SBEP est à la charge de l'employeur s'il dispose d'un service autonome de santé au travail et à la charge du service de santé au travail interentreprises dans les autres cas (article R.4624.36 du Code du travail). Il est à aborder dès la phase d'élaboration du plan de prélèvements.

Le plan de prélèvements devra prévoir l'élaboration d'une Fiche de renseignements médicaux et professionnels (FRMP, Annexe 1) nécessaires pour l'interprétation des résultats des analyses biologiques (cf. chapitre « éléments à prendre en compte lors de l'interprétation des résultats d'une SBEP aux MAC ») et d'une feuille de consignes destinée au travailleur pour un bon recueil des prélèvements (Annexe 2). Cette FRMP doit être remise nominativement, pré-remplie avec le nom du participant.

Type de prélèvements

La SBEP va permettre la recherche, l'identification et le dosage d'indicateurs spécifiques de l'exposition aux MAC dans un milieu biologique. L'urine est la matrice biologique de choix. En effet, contrairement au prélèvement sanguin, un recueil d'urine permettra :
- une meilleure adhésion des travailleurs car les urines sont plus faciles à recueillir que le sang : le prélèvement est non invasif, sans risque infectieux, indolore et ne nécessite pas l'intervention d'une tierce personne ;
- selon les demi-vies d'élimination des molécules, un reflet de la contamination cumulée de la journée de travail voire des derniers jours travaillés (Tableau 3).

Indicateurs biologiques de l'exposition (IBE) : choix et disponibilité

Le choix des MAC à dépister est orienté par plusieurs critères :
- leur fréquence d'utilisation dans les services, évaluée par la réalisation d'une étude de consommation ;
- leur quantité administrée au patient (g ou mg) ;
- leur voie d'élimination et leur présence dans les urines ou celle d'un métabolite ;
- leur toxicité potentielle ;

Tableau 2a Éléments indispensables à recueillir lors de l'étude de poste en milieu hospitalier (circuit du MAC et circuit des excréta et linges de patients traités) pour l'évaluation des risques et en vue de la mise en œuvre de la SBEP et des prélèvements de surface (liste non exhaustive).

	Secteurs		
Éléments à recueillir	Pharmacie	Service de soins	Transport
Plans des locaux : localiser le mobilier en contact avec les MAC ou excréta de patients traités	Salles ou espaces spécialement dédiés pour la gestion des MAC, zone de réception, zone de stockage dédiée, URCC, salle de réunion, salle de pause, local de déchets, réfrigérateur, modalités d'accès des locaux (réservé aux personnels autorisés, signaux d'avertissement limitant l'accès)	Salle de reconstitution dédiée, salle de soins, salle d'administration, zone de stockage des MAC, chambres ou pièces dédiées d'hôpital de jour recevant plusieurs patients, pièces de stockage des déchets, salle de réunion, salle de pause, local de déchets	Circuit de transport des MAC entre l'URCC et les services des soins, circuit de transport des déchets contaminés par les MAC (linges, excréta, DASRI...)
Équipements de protection collectifs	Ventilation dédiée ou commune à l'hôpital, isolateur, hotte(s) à flux laminaire (horizontal, vertical, poste de sécurité microbiologique PSM de type I, II ou III) Type de filtres (hepa), périodicité du changement de filtre	En cas de reconstitution : hotte(s) à flux laminaire	Mode de transport, matériel de transport utilisé, contenant
Nombre et type de professions exposées	Agents de pharmacie, préparateurs en pharmacie, internes en pharmacie, pharmaciens, agents de nettoyage	IDE, AS, ASH, médecins et internes en médecine	Agents du service transport, parfois IDE, AS, ASH
Horaires de travail (horaires de jour et/ou postés)	En lien avec le pharmacien référent	En lien avec la cadre de santé	En lien avec le responsable de secteur
Organisation des repas	À l'extérieur ou dans le service	À l'extérieur ou dans le service	À l'extérieur ou dans le service
Listing des MAC reconstitués et/ou manipulés	En lien avec le pharmacien référent	En lien avec le pharmacien référent et la cadre de santé	En lien avec le pharmacien référent et le responsable de secteur
Nombres de chimiothérapies reconstituées ou administrées (par semaine, mois ou par an), Variabilité de l'activité dans la semaine ou dans l'année	En lien avec le pharmacien référent	En lien avec le pharmacien référent et la cadre de santé	En lien avec le pharmacien référent et le responsable de secteur
Tâches exposantes	Réception, nettoyage des flacons primaires, reconstitution (avec ou sans dispositif fermé de transfert de médicament, système avec ou sans aiguille [spike]), réception après reconstitution (des poches avec ou sans essuyage préalable avant leur sortie de l'isolateur ou de la hotte, avec ou sans suremballage avant leur sortie de l'isolateur ou de la hotte), gestion des déchets, nettoyage des plans de travail, matériel, et des locaux	Description et localisation de la réception des poches, du déballage, de la reconstitution, préparation, branchement, purge des perfusions, débranchement, autres modalités d'administration (par voie topique, orale, ou injection intrathécale, CHIP...), soins aux malades (toilettes, excrétas), modalités de gestion du linge et des déchets, nettoyage des plans de travail, matériel, et des locaux)	Description des modalités de transport des MAC Description des modalités de transport des déchets contenant des MAC

Tableau 2b (*Suite*)

Éléments à recueillir	Secteurs Pharmacie/service de soins/transport
Équipements de protection individuels	Description précise du port des EPI lors de chaque tâche exposante : Charlotte, calots, gants (type, nombre, périodicité de changement), blouse, surblouse, lunettes, masque, chaussures, surchaussures : description précise du port des EPI lors de chaque tache exposante Périodicité de changement des gants (y compris de l'isolateur)
Lavage des mains	Description précise du lavage des mains après chaque tache exposante (lavage des mains classique, solution hydro-alcoolique) Localisation des lavabos (présence dans les zones de manipulation des MAC)
Procédure d'entretien des locaux, des surfaces (toilettes, accoudoirs de fauteuil, salle de bain, poignées de porte, téléphone, clavier d'ordinateur, étagère de stockage...) et du matériel (exemple : flacons primaires, hotte (changement de filtre), chariot, urinoir...) : type d'agents de désactivation ou décontamination employés ; modalités et périodicité en fonction des zones et du matériel, type de personnel concerné : personnel de l'hôpital ou entreprise extérieure	
Listing des accidents exposants aux MAC ou aux excréta de patients traités	
Recueil des recommandations et procédures internes notamment en cas d'accident exposant aux MAC et déversement de MAC (cahier de protocole, affichage)	
Campagnes de formation et information de tout le personnel (quand, comment, par qui), y compris celui participant au nettoyage	

Tableau 3 Métabolisation et demi-vie d'élimination des médicaments anticancéreux et IBE disponibles pour la SBEP [20,148,149].

Médicaments anticancéreux	IBE	Demi-vie d'élimination terminale	% quantité urinaire/dose administrée	% quantité urinaire/dose administrée selon le temps
Carboplatine	Platine	16 à 125 h	60 à 80 %	—
Cisplatine	Platine	72 à 192 h	—	30 % sur 24 h
Cyclophosphamide	Cyclophosphamide	6 à 10 h	5 à 20 %	—
Dacarbazine	Dacarbazine	0,5 à 3,5 h	—	50 % en 6 h
Daunorubicine	Daunorubicine	14 à 21 h	Élimination principalement biliaire	10 % en 24 h
Doxorubicine	Doxorubicine	24 à 48 h	Élimination principalement biliaire	10 % en 5 jours
Épirubicine	Épirubicine	20 à 40 h	Élimination principalement biliaire	9 à 10 % en 48 h
5-fluorouracile	Alpha-fluoro-bêta-alanine (FBAL)	33 h	1,5 %	60 à 95 % en 24 h
Gemcitabine	Gemcitabine	4 à 10,5 h	< 10 %	—
	2′-dexoxy-2′-2'difluororuidine (dFdU)	33 à 84 h	91—98 %	—
Ifosfamide	Ifosfamide	4 à 8 h	Moins de 30 % (entre 2 et 56 %)	—
Irinotécan	Irinotécan	12 à 15 h	—	17 à 25 % en 24 h
Méthotrexate	Méthotrexate	10 h	—	> 70 % en 24 h
Oxaliplatine	Platine	270 h	—	50 % en 1 à 5 jours

- leur dépistage possible à l'aide de techniques analytiques disponibles et adaptées, c'est à dire possédant des limites de quantification très basses pour éviter un nombre trop important de faux négatifs et donc une sous-estimation des contaminations.

Selon, la pharmacocinétique des médicaments recherchés et notamment selon leurs métabolisation et voies d'élimination (Tableau 3), les IBE choisis pourront être soit le médicament lui-même s'il est éliminé tel quel dans les urines, soit un métabolite spécifique comme c'est le cas par exemple pour le 5-fluorouracile dont le métabolite à rechercher est l'alpha-fluoro-bêta-alanine (FBAL). La recherche d'un métabolite en tant qu'IBE permet d'éviter les cas de contamination externe de l'échantillon. Dans le cas d'une recherche urinaire du MAC lui-même, selon les précautions prises au moment du prélèvement, des contaminations externes peuvent survenir, d'où la nécessité de fournir une feuille de consignes accompagnant les pots de prélèvements urinaires pour un bon recueil. Cette feuille devra spécifier les heures pour le recueil du prélèvement et des recommandations pour éviter toute contamination externe (Annexe 2) : recueil en tenue de ville, en dehors du lieu de travail et si possible après une douche ou à défaut après au moins un lavage de mains.

Il existe actuellement 12 IBE identifiés dans la littérature qui ont été utilisés pour la SBEP aux MAC [130,131] :

- les MAC eux-mêmes : le cyclophosphamide, l'étoposide, le docétaxel, la doxorubicine, l'épirubicine, la gemcitabine, l'ifosfamide, le méthotrexate, le paclitaxel le pémétrexed et les sels de platine (carboplatine, cisplatine, oxaliplatine) ;
- ou des métabolites urinaires tels que :
  - l'alpha-fluoro-bêta-alanine (FBAL ; métabolite du 5-fluorouracile).

Afin de recenser les IBE disponibles pour la SBEP aux MAC en France et dans les pays frontaliers, un auto-questionnaire a été envoyé à trois listes françaises de diffusion permettant de contacter les laboratoires de biologie et de pharmacologie et de toxicologie. À ce jour, 11 IBE disponibles dont un métabolite spécifique (Tableau 4) permettant la SBEP à 13 MAC différents ont été répertoriés. Par rapport aux IBE déjà publiés, il est à noter que l'on retrouve en plus, un IBE pour l'exposition à la dacarbazine, la daunorubicine et l'irinotecan. En revanche, il n'existe pas de laboratoire français ou frontalier permettant l'analyse urinaire d'IBE pour l'étoposide, le docétaxel, le paclitaxel et le pémétrexed.

Le Tableau 5 se propose de classer ces IBE disponibles selon leurs indications thérapeutiques c'est-à-dire selon la localisation des tumeurs et donc indirectement selon les spécialités médicales des services de soins. Dans le cadre de la mise en œuvre pratique, il ne dispense pas cependant d'une étude de consommation du service à évaluer afin de déterminer le ou les meilleurs IBE représentatifs de l'activité en termes de fréquence et d'intensité d'exposition aux MAC.

Tableau 4 Informations pratiques sur les méthodes de dosage disponibles pour les IBE aux médicaments anticancéreux.

Laboratoires[d]	Limite de quantification (ng/L)	Technique employée	Prélèvement		
			Volume d'urine minimum (mL)	Contenant	Conditions de transport et stockage
Cyclophosphamide					
-CHU de Bordeaux	2,5	UHPLC-MS/MS	5	Flacon plastique sans conservateur	+4 °C[a]/−20 °C[b]
-CHU de Liège	500	UHPLC-MS/MS	1	Flacon plastique	+4 °C
-CHRU de Lille	100	UHPLC-MS/MS	5	Flacon stérile sans conservateur	+4 °C/−20 °C
-Cliniques universitaires Saint-Luc—Bruxelles	100	HPLC-MS/MS	1	Tube de collecte en polypropylène sans conservateur	−20 °C[b]
-Institut de cancérologie de l'Ouest — Saint-Herblain	10	UHPLC-MS/MS	10	Pot collecte d'urine de 24 h	−20 °C
Dacarbazine					
-CHRU de Lille	1000	UHPLC-MS/MS	5	Flacon stérile sans conservateur	+4 °C/−20 °C
Daunorubicine					
-CHU de Bordeaux	10	UHPLC-MS/MS	12	Flacon plastique sans conservateur	+4 °C[a]/−20 °C[b]
Doxorubicine					
-CHU de Bordeaux	10	UHPLC-MS/MS	12	Flacon plastique sans conservateur	+4 °C[a]/−20 °C[b]
-CHRU de Lille	1000	UHPLC-MS/MS	5	Flacon stérile sans conservateur	+ 4 °C/−20 °C
Epirubicine					
-CHU de Bordeaux	10	UHPLC-MS/MS	12	Flacon plastique sans conservateur	+4 °C[a]/−20 °C[b]
Alpha-fluoro-beta-alanine (FBAL, métabolite du 5-fluorouracile)					
-CHU de Bordeaux	20	UHPLC-MS/MS	3	Flacon plastique sans conservateur	+4 °C[a]/−20 °C[c]
-Centre hospitalier Lyon Sud	1000	LC-HRMS	2	Flacon plastique	−20 °C
-ToxiLabo — Nantes	1000	UHPLC-MS/MS	2	Flacon plastique	+4 °C

Tableau 4 (*Suite*)

Laboratoires[d]	Limite de quantification (ng/L)	Technique employée	Prélèvement		
			Volume d'urine minimum (mL)	Contenant	Conditions de transport et stockage
Gemcitabine					
-CHRU de Lille	1000	UHPLC-MS/MS	5	Flacon stérile sans conservateur	+4 °C/−20 °C
Ifosfamide					
-CHU de Bordeaux	2,5	UHPLC-MS/MS	5	Flacon plastique sans conservateur	+4 °C[a]/−20 °C[b]
-CHRU de Lille	100	UHPLC-MS/MS	5	Flacon stérile sans conservateur	+4 °C/−20 °C
-Cliniques universitaires Saint-Luc—Bruxelles	100	HPLC-MS/MS	1	Tube en polypropylène sans conservateur	−20 °C[b]
Irinotecan					
-CHRU de Lille	2500	UHPLC-MS/MS	5	Flacon stérile sans conservateur	+4 °C/−20 °C
Méthotrexate					
-CHU de Bordeaux	2,5	UHPLC-MS/MS	12	Flacon stérile sans conservateur	+4 °C[a]/−20 °C[b]
Sels de platine (carboplatine, cisplatine, oxaliplatine)					
-Centre hospitalier Lariboisière—Paris	1	ICP-MS	10	Flacon plastique	+4 °C
-CHU Liège	262,4	ICP-MS	0,5	Flacon plastique	+4 °C
-CHU de Limoges	5	ICP-MS	1	Flacon plastique	+4 °C
-Toxilabo—Nantes	5	ICP-MS	1	Flacon plastique	+4 °C

[a] 72 h.
[b] 3 mois.
[c] 1 an.
[d] Coordonnées des laboratoires dans le Tableau 6.

Tableau 5 Médicaments anticancéreux disposant d'un IBE pour la SBEP : utilisation selon la localisation des tumeurs [20,149].

IBE	Localisation des tumeurs								
	Gynécologique	Digestive	Pneumologique	Hématologique	Sarcomes osseux et tissus mous	Urologique	ORL	Dermatologique	Neurologique
Nombre total d'IBE par localisation de tumeurs	9	8	8	7	6	5	3	1	1
Carboplatine	x	x	x						
Cisplatine	x	x	x			x	x		
Cyclophosphamide	x		x	x	x	x			x
Dacarbazine				x	x			x	
Daunorubicine				x					
Doxorubicine	x	x	x	x	x	x			
Epirubicine	x	x	x	x	x		x		
5-fluorouracile (FBAL)	x	x							
Ifosfamide	x		x	x	x	x	x		
Irinotecan									
Méthotrexate	x	x	x	x	x	x			
Oxaliplatine	x[a]	x	x[a]						

[a] Hors AMM, en cours d'évaluation.

Choix du laboratoire

Le médecin du travail est libre de choisir le laboratoire qui réalisera les analyses biologiques (article R.4624-36 du Code du travail). Les éléments à prendre en compte dans le choix de ce dernier sont une bonne qualité analytique adaptée à cette SBEP assurée par le laboratoire et un accompagnement de qualité.

Concernant la qualité analytique, il est préférable de choisir un laboratoire qui ne sous traite pas l'analyse demandée. L'utilisation d'outils analytiques performants en termes de sensibilité et de spécificité est indispensable en Santé au Travail et notamment dans le cadre de la SBEP aux MAC. En effet, étant donné l'absence de valeur biologique d'interprétation (VBI) en milieu professionnel et également en population générale et compte tenu de la dangerosité de ces molécules, le principe ALARA s'applique. C'est à dire que les techniques analytiques doivent permettre d'atteindre des seuils de sensibilité (limite de quantification) suffisamment bas pour éviter un nombre trop important de faux négatifs et donc une sous-estimation de la contamination.

La méthode de dosage choisie doit donc être :

- spécifique par l'utilisation de technique analytique de pointe comprenant une partie chromatographique (liquide [LC] ou gazeuse [GC]) et une partie de spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) ;
- de haute sensibilité pour réduire le nombre de cas faussement négatifs. La sensibilité est évaluée par la valeur de la limite de quantification de la méthode exprimée pour les MAC le plus souvent en ng/L.

Pour l'évaluation de la contamination aux sels de platine, l'analyse spécifique et sensible du platine passe par une technique de dosage adaptée aux métaux lourds telle que la spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS). La limite de quantification de la méthode est également exprimée pour le platine en ng/L.

Dans le cadre de l'accompagnement, le laboratoire doit pouvoir fournir des conseils pour la mise en place de la SBEP notamment sur les conditions de prélèvements (heures, contenant), de conservation et d'acheminement des échantillons vers le laboratoire, puis des conseils pour l'interprétation des résultats.

Méthodes analytiques

Plusieurs méthodes analytiques plus ou moins anciennes ont été publiées et sont recensées dans deux revues de la littérature : l'une datant de 2003 [132] et l'autre toute récente de juin 2017 [133]. Les méthodes d'analyse permettant de détecter des IBE aux MAC sont des techniques de LC-MS/MS sauf pour la détection du platine urinaire pour lequel il est nécessaire d'utiliser l'ICP-MS. Les limites de quantification (LDQ) des méthodes publiées présentent des valeurs variables selon l'IBE dosé et l'appareil utilisé mais elles doivent être adaptées à la détection de trace. Depuis quelques années, de nouvelles générations d'équipement de LC-MS/MS dit de « haute sensibilité » sont mis en place dans les laboratoires, permettant d'abaisser considérablement les limites de quantification des méthodes en diminuant parfois ces limites jusqu'à un facteur 50 comme c'est le cas pour l'IBE du 5-fluorouracile (FBAL) pour lequel la LDQ publiée était de 1000 ng/L en 2010 [87] et elle a pu être abaissée à 20 ng/L en 2016 [134]. Il existe deux types de méthodes : les méthodes dites « multi-résidus », c'est-à-dire recherchant plusieurs IBE à la fois et celles ne dosant qu'un à deux ou trois IBE de propriétés physico-chimiques très proches (tels que des analogues structuraux comme le cyclophosphamide et l'ifosfamide ; la doxorubicine et l'épirubicine). Il est à noter que les méthodes « multi-résidus » présentent un avantage puisqu'elles détectent plusieurs IBE à la fois sur le même prélèvement urinaire permettant un gain de temps pré-analytique et analytique, mais l'inconvénient est que les LDQ sont de moins bonne sensibilité que des méthodes dédiées à un IBE du fait de la différence de propriétés physico-chimiques entre les molécules. Par exemple pour le cyclophosphamide, la LDQ la plus basse rapportée est à 20 ng/L [81] tandis que, en mode multi-résidu, elle est rapportée à 100 ng/L [135] et 333 ng/L [136].

Laboratoires disponibles

Dans la mesure où il n'existe pas, à ce jour, de réglementation pour la SBEP aux médicaments anticancéreux et qu'il n'y a pas de recommandations jusqu'à présent pour cette dernière, la SBEP à ces molécules n'est pas une pratique courante des médecins du travail. Le nombre limité de demandes explique le nombre restreint de laboratoires disponibles proposant ces analyses.

Lors de l'enquête par auto-questionnaire réalisée auprès des laboratoires français et frontaliers, neuf laboratoires Français et Belges (Tableau 6) ont pu être référencés, à ce jour, comme laboratoires disposant d'une ou plusieurs méthodes validées et en routine pour le dosage d'IBE aux MAC. Aucun de ces laboratoires ne sous-traite les analyses. L'exposition à treize médicaments anticancéreux différents peut être évaluée à l'aide d'IBE correspondants, soit au médicament lui-même ou soit à un métabolite urinaire.

Actuellement, en dehors du cas des sels de platine, il n'existe pas de contrôle qualité externe pour le dosage des MAC urinaires en tant qu'IBE pour une SBEP. Ceci rend difficile l'accréditation des laboratoires pour ces dosages.

Les résultats sont rendus par rapport à la LDQ qui est exprimée en ng/L d'urine. Puis, si la concentration dépasse la LDQ, d'un point de vue quantitatif, la valeur sera rendue en ng/g de créatinine urinaire pour tenir compte de la diurèse de chaque individu. Les limites de quantification des méthodes sont très variables selon les laboratoires et les IBE : les valeurs varient entre 2,5 ng/L et 2500 ng/L (Tableau 4). Elles peuvent être comparées aux données de la littérature scientifique qui montrent des valeurs de LDQ variant entre 10 ng/L et 5000 ng/L [133], ce qui montre que la plupart des laboratoires français proposent des techniques performantes en terme de sensibilité et adaptées à la SBEP (Tableau 4). Il est à préciser que ces données issues des laboratoires ne sont que le reflet d'une évaluation instantanée et sont donc susceptibles d'évoluer au cours du temps, notamment en termes d'IBE étudié(s) et/ou de limite de quantification. Il est donc recommandé de se renseigner auprès des laboratoires avant toute mise en œuvre de la SBEP.

Tableau 6 Laboratoires disponibles disposant d'une ou plusieurs méthodes pour le dosage urinaire d'IBE aux médicaments anticancéreux et pour le dosage de frottis de surface.

Nom de la structure et du laboratoire	Adresse	Contacts
France		
-**CHU de Bordeaux** Laboratoire de pharmacologie et de toxicologie	Plateau technique 2e étage, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex	Dr M. Canal-Raffin mireille.canal-raffin@u-bordeaux.fr Tél. : 05 56 79 59 91 ou 05 57 57 15 60
-**CH Lariboisière** Laboratoire de toxicologie biologique	Bâtiment Victor Morax — Section Orange, Porte 1, 2, rue Ambroise-Paré, 75475 Paris cedex 10	Dr J. Poupon joel.poupon@lrb.aphp.fr Tél. : 01 49 95 66 00
-**CHRU de Lille** Unité fonctionnelle de toxicologie — Centre de biologie pathologie	Boulevard du Pr-J.-Leclercq, CS 70001, 59037 Lille cedex	Pr D. Allorge delphine.allorge@chru-lille.fr Tél. : 03 20 44 49 60
-**CHU de Limoges** Service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance	Bâtiment CBRS, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges cedex	Dr S. El Balkhi/Pr F. Saint-Marcoux Souleiman.ElBalkhi@chu-limoges.fr Tél. : 05 55 05 61 40
-**CH Lyon Sud** Laboratoire de pharmacotoxicologie	Centre de biologie-Sud, centre hospitalier Lyon-Sud, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69310 Pierre-Bénite	Pr J. Guitton jerome.guitton@chu-lyon.fr Tél. : 04 78 86 16 01
-**Institut de cancérologie de l'Ouest** Département de biopathologie	Centre Gauducheau, boulevard Jacques-Monod, 44800 Saint-Herblain	Dr C. Bobin-Dubigeon christine.bobin-dubigeon@univ-nantes.fr Tél. : 02 40 67 99 60
-**ToxiLabo**	Rue Pierre-Adolphe-Bobière, 44328 Nantes	A. Seche/J. Rousseau Direction@toxilabo.fr Tél. : 02 51 77 70 82
Belgique		
-**CHU de Liège** Service de toxicologie clinique, médicolégale, de l'environnement et en entreprise	Domaine universitaire du Sart-Tilman, B35, Tour 2, 5e étage, 4000 Liège, Belgique	N. Dubois c.charlier@chu.ulg.ac.be Tél. : 00 32 43 66 76 83
-**Cliniques universitaires Saint-Luc** Unité de toxicologie industrielle et environnementale	Tour Franklin, niveau 2 Nord, avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, Belgique	Pr V. Haufroid vincent.haufroid@uclouvain.be Tél. : 00 32 2 764 67 28 ou 67 25

Un sujet est dit « contaminé » dès lors que dans ses urines la concentration de l'IBE est supérieure ou égale à la limite de quantification (LDQ) de la méthode ou si l'IBE est présent à l'état de traces, c'est-à-dire détecté entre la limite de détection (LDD) et la LDQ de la méthode analytique.

Comme évoqué précédemment, il est intéressant, en cas de travailleur dépisté contaminé, d'étudier son environnement de travail et donc de coupler la SBEP avec des analyses de prélèvements de surface. L'ensemble des laboratoires listés au Tableau 6 propose, en parallèle, des méthodes analytiques pour le dosage des MAC dans les prélèvements surfaciques. Il existe des méthodes de dosage disponibles pour les prélèvements surfaciques correspondant aux 13 MAC dont l'exposition peut être surveillée par un IBE urinaire et également, des méthodes de dosage pour des prélèvements surfaciques pour d'autres MAC ne possédant pas encore de technique pour la SBEP.

Avant toute mise en œuvre de SBEP, il est recommandé de prendre contact avec le laboratoire choisi pour des questions d'ordre organisationnel et pour demander un devis qui peut varier selon les techniques employées par les laboratoires, le nombre de prélèvements envisagés et le nombre de molécules à rechercher. Il faudra également discuter du délai de rendu de résultats et des conditions d'acheminements et de transport des échantillons. Puis, le médecin du travail devra obtenir du laboratoire une Fiche de renseignements médicaux et professionnels (dont un modèle est proposé dans l'Annexe 1) devant accompagner chaque

échantillon pour une bonne traçabilité. Le laboratoire devra également lui fournir une feuille de consignes pour le bon recueil des prélèvements dont un modèle est proposé dans l'Annexe 2.

Choix du moment de prélèvement

Pour le moment du recueil du prélèvement urinaire, il faut tenir compte de plusieurs critères dont :

- la demi-vie d'élimination des IBE (Tableau 3) ou leur durée de détection dans les urines ;
- le caractère continu/discontinu des expositions (manipulation, administration des chimiothérapies tout au long de la journée ou plutôt en début de poste ou en fin de poste, contacts avec les excréta de patients).

Le recueil des urines des 24 heures n'est pas conseillé car il génère beaucoup de contraintes pour chaque participant, donnant lieu souvent à des oublis de recueil ou à des contaminations externes du prélèvement. De plus, la sensibilité sera probablement moins bonne car l'échantillon des urines des 24 heures sera certainement dilué, rendant la détection des IBE plus difficile.

Les recommandations sur la SBEP [33] précisent les moments de prélèvement des urines au cours de la semaine de travail selon les demi-vies d'élimination :

- quand la demi-vie est comprise entre 2 et 10 heures, la concentration sera mesurée en fin de poste ; elle informe sur l'exposition de la journée ;
- la signification des concentrations mesurées pour les IBE de demi-vie supérieure à 10 heures, dépend des horaires de prélèvements ; les 16—17 heures séparant un poste d'un autre ne suffisent pas à l'élimination de l'IBE qui s'accumule d'un jour à l'autre, tout au long de la semaine de travail ; mesurée en début de poste, en fin de semaine de travail, elle témoigne de l'exposition de la semaine ;
- quand la demi-vie excède 50 heures, les deux jours consécutifs de repos hebdomadaire sont insuffisants pour permettre une élimination complète et il y a une accumulation de semaine en semaine ; l'état d'équilibre ne sera atteint qu'après plusieurs semaines d'exposition à condition d'une exposition continue ; passé ce délai le moment de prélèvement aura une importance moindre pour l'interprétation.

Cependant, ces recommandations précisent que le moment du pic sanguin ou urinaire de l'IBE choisi peut différer selon la voie d'absorption majoritaire (respiratoire ou cutanée), ce qui peut justifier de faire varier l'horaire du prélèvement [33].

Les demi-vies d'élimination des IBE disponibles pour les MAC sont inférieures à 50 heures en dehors de celle du platine (Tableau 3). Compte tenu du caractère bien souvent discontinu de l'exposition à un MAC et de l'absorption majoritaire par voie cutanée qui retarde le pic d'absorption, il est préconisé de réaliser le prélèvement urinaire à distance de la fin de poste, soit dans une fourchette comprise entre 6 à 10 heures après cette fin de poste ou bien au réveil. Cela est d'autant plus nécessaire que si la contamination a lieu à un moment proche de la fin de poste, il va s'écouler quelques heures pour que se fassent l'absorption par voie cutanée, la distribution, la métabolisation et l'élimination urinaire de l'IBE.

Des prélèvements en début de poste, fin de cycle de travail pourront être proposés pour les MAC (doxorubicine, épirubicine, 5-fluorouracile [FBAL]) dont la demi-vie d'élimination est comprise entre 20 et 50 heures sous réserve d'une exposition régulière de ce MAC au cours de la semaine. Le même moment de prélèvement sera réalisé également pour les sels de platine dont la demi-vie d'élimination est supérieure à 50 heures. En cas d'exposition à plusieurs MAC de demi-vies d'élimination différentes, on choisira le moment de prélèvement adapté à celui ayant la demi-vie la plus courte (soit entre 6 à 10 heures après la fin de poste) car actuellement il n'existe pas de VBI.

Dans tous les cas, il est fortement recommandé d'effectuer le recueil de prélèvements après plusieurs journées consécutives de travail [129] durant lesquelles les travailleurs auront manipulés et/ou administrés et/ou pris en charge des patients traités par des MAC correspondant aux IBE prescrits et analysés afin d'assurer une durée suffisante d'exposition.

Le choix du moment de prélèvement doit également prendre en compte la variabilité de l'activité dans la semaine (le vendredi et les congés scolaires sont à éviter en particulier pour les hôpitaux de jour ou de semaine car il existe une baisse d'activité). Les prélèvements doivent être stockés à +4 °C dès le recueil du prélèvement et acheminés le plus rapidement possible au laboratoire. Une conservation au maximum de 72 h à +4 °C est possible pour certaines molécules dont la stabilité a été étudiée (Tableau 4). Puis, les échantillons seront stockés à −20 °C jusqu'à leur analyse au laboratoire. La stabilité à −20 °C est bonne pour la plupart des IBE pendant au moins 3 mois à 1 an (Tableau 4).

Répétition et périodicité des prélèvements

Il n'y a pas, à ce jour, de réglementation ni de recommandation fixant une périodicité pour la réalisation des campagnes de SBEP, y compris pour les MAC. Dans le cadre de la traçabilité d'une exposition professionnelle à une substance cancérogène, une SBEP périodique et systématique sera laissée à la libre appréciation du médecin du travail [33].

Dans la littérature, la répétition des prélèvements a démontré son utilité, lorsqu'ils encadrent des campagnes d'information et de sensibilisation des personnels ou lors l'utilisation de nouveaux systèmes de prévention [90,118]. Lors d'un résultat témoignant d'une contamination chez un travailleur et après l'en avoir informé en entretien individuel, il est recommandé d'effectuer un nouveau prélèvement après la mise en place de mesures correctives. En fonction de la demi-vie de la molécule, il convient de respecter un intervalle de temps entre deux prélèvements pour éviter l'autocorrélation des résultats. En fonction des MAC étudiés, s'agissant de molécules à demi-vie plutôt courte, l'intervalle à respecter sera de 5 demi—vies. Il sera bien entendu à adapter en fonction de chaque molécule (Tableau 3) et selon les préconisations de la SBEP [33].

Modalités de recueil et de transport des prélèvements

Pour les modalités de prélèvement, un pot plastique ou flacon plastique ne contenant aucun conservateur (exemple : de type acide borique...) sera utilisé. Chaque prélèvement devra être étiqueté avec l'inscription du nom, prénom et date de naissance du travailleur, la date et l'heure du prélèvement. Puis, chaque prélèvement devra être placé dans une pochette plastique fermée, accompagné d'une FRMP et d'une ordonnance isolée de l'échantillon.

Pour éviter toute contamination externe de l'échantillon, notamment dans le cas de la recherche du MAC lui-même, des consignes écrites doivent être données avant tout recueil, dans une feuille de consignes (Annexe 2) destinée au travailleur : le recueil doit s'effectuer en tenue de ville, en dehors du lieu du travail et si possible après une douche ou à défaut après un lavage de mains.

En attendant la prise en charge des échantillons urinaires par le transporteur spécialisé, il faut prévoir un réfrigérateur dédié ou des glacières réfrigérées avec deux packs congelés pour un stockage temporaire.

Le transport des échantillons vers le laboratoire doit s'effectuer avec un transporteur spécialisé et selon les recommandations R14, R15 de la SBEP [33]. Les conditions de température pendant le transport doivent pouvoir être respectées et tracées. Il est conseillé de contacter le laboratoire pour discuter ensemble d'un envoi à −20 °C de prélèvements groupés, ce qui limitera le coût du transport, ou bien d'un envoi au fil de l'eau à +4 °C dans un délai qui devra être court (< 24 h, voire 72 h selon les MAC ; Tableau 4). Il est préférable d'éviter les envois en fin de semaine pour lesquels le délai de transport et la réception au laboratoire pourront poser problème en ce qui concerne la conservation des échantillons. En France, l'infirmière en Santé travail devrait être l'acteur principal du recueil, de la conservation et de l'envoi des prélèvements biologiques, ce qui demande rigueur, réactivité et présence sur le terrain.

Phase d'information

La réalisation pratique des prélèvements doit être précédée d'une information, dont le médecin du travail est l'interlocuteur privilégié. Le rôle de l'encadrement est également primordial et il convient d'obtenir sa coopération, l'intervention n'en sera que facilitée sur le plan pratique. Il convient d'informer les travailleurs individuellement et collectivement sur les objectifs, les modalités pratiques de recueil et de rendu des résultats. Ils devront être éclairés sur la signification de la présence éventuelle de MAC dans les urines et de l'absence de corrélation possible en termes d'impact sur la santé. À l'heure actuelle, la présence de MAC dans les urines d'un travailleur permet de mettre en évidence l'existence d'une exposition professionnelle mal maîtrisée mais pas de quantifier un risque pour sa santé comme par exemple le sur-risque de cancer qu'il pourrait encourir. Dans ce contexte, le niveau de contamination devra être le plus faible possible. Enfin, lors de cette phase d'information, il est primordial d'insister auprès des travailleurs de ne pas modifier leurs pratiques (exemple : port des EPI) au cours de la journée de travail, de bien respecter les consignes (le jour et le moment du recueil des urines) et de renseigner avec précision et lisibilité la FRMP afin de permettre une évaluation correcte d'une éventuelle contamination et un bon rendu individuel.

Dans le cadre de l'exposition professionnelle aux MAC, l'INRS recommande d'écarter toute femme enceinte des postes de travail exposants aux MAC, par conséquent il n'y a pas lieu de faire une SBEP chez ce personnel.

Prescription de la SBEP

Pour ce qui est de la prescription, tout échantillon urinaire doit être impérativement accompagné d'une prescription médicale dont les éléments essentiels sont spécifiés dans la R9 de la SBEP [33]. Il peut être également judicieux de se mettre d'accord avec le laboratoire sur la forme de cette prescription et sur l'envoi des FRMP.

Cas particulier de l'exposition accidentelle

On entend par exposition accidentelle aux MAC, tout contact perceptible par le travailleur avec un MAC et/ou des excréta de patients traités par un MAC, soit directement sur la peau, les muqueuses, soit lors d'une exposition par voie aérienne et/ou digestive principalement sans port d'EPI. Cela peut survenir en cas de déversement de poches de MAC reconstitués, de brisure de flacon, de piqure d'aiguille, de projection de MAC lors d'une purge ou débranchement de perfusion, lors de projection d'excréta sans port d'EPI...

En cas d'exposition accidentelle à un ou plusieurs MAC, l'utilisation de la SBEP pourra s'avérer utile afin de confirmer la contamination réelle du travailleur et son niveau de contamination et de fournir une surveillance médicolégale [33]. Là-encore, aucun lien avec les effets éventuels sur la santé à court ou long terme ne pourra être établi. Par ailleurs, la SBEP ne pourra se substituer à une surveillance clinique adaptée à la situation (telle que la surveillance de l'état local cutané par exemple). Les informations à recueillir pour la mise en œuvre du dosage urinaire devront comporter les modalités de l'incident/accident (mécanisme, EPC, EPI, prévention post-accident), la date et l'heure de l'accident et du prélèvement, les molécules incriminées, la voie d'exposition (contact cutané sur peau lésée, projection muqueuse, piqure, coupure...). Dans l'idéal, la procédure écrite décrivant l'organisation d'une SBEP à réaliser en urgence devra être établie en amont, disponible et connue des personnels et des cadres de santé. Il sera conseillé à l'intéressé de prendre contact avec le médecin du travail, au plus tôt, afin de définir les modalités de réalisation du recueil urinaire. À défaut, il peut être conseillé d'effectuer à titre systématique un recueil urinaire 6 à 10 heures après l'accident (ou au réveil) surtout si la contamination a eu lieu pour voie cutanée et de le conserver à +4 °C, dans l'attente du contact avec le médecin du travail. Il est bien entendu que le dosage devra concerner précisément la molécule en cause lors de l'exposition accidentelle. Cependant, il n'existe pas encore de méthodes analytiques disponibles pour tous les MAC manipulés par les professionnels. Il est donc conseillé au médecin du travail, une fois informé de l'accident, de prendre contact avec l'un des laboratoires susceptibles de réaliser un tel dosage afin de connaître les modalités de réalisation du recueil (moment après l'exposition, en fonction de la demi-vie d'élimination

de la substance) et du transport. En cas de prélèvement positif, il pourra être intéressant de suivre la décroissance et de contrôler à distance par un nouveau prélèvement afin de s'assurer que le niveau de concentration de l'IBE est inférieur à la limite de quantification.

Éléments à prendre en compte lors de l'interprétation des résultats de la SBEP aux MAC

L'interprétation des résultats de la SBEP sera d'autant plus facile que le plan de prélèvements, aura été respecté. Il faut s'attendre à des changements survenus dans le plan de prélèvements en raison notamment de modifications inopinées de planning des travailleurs (changement de poste, arrêt de travail, congés...) ou de changements ou annulation de protocoles thérapeutiques prescrits lors du jour des prélèvements (selon l'état des malades). Dans ce contexte, la collaboration des cadres des services est essentielle pour obtenir le maximum d'informations le jour des prélèvements. Les FRMP sont également indispensables pour renseigner précisément l'activité sur ce même jour.

Conformément à la recommandation R21 de la SBEP et en vue d'une interprétation optimale, il est recommandé au médecin du travail de prendre en compte notamment les paramètres ayant guidé le choix de l'IBE, les conditions de prélèvements, de transport et d'analyse des échantillons, dont les éléments ont déjà été détaillés dans les chapitres précédents. D'autres paramètres sont également essentiels et sont détaillés ci-après concernant la SBEP aux MAC.

Les conditions relatives à l'exposition aux MAC et les paramètres liés à l'individu

Les conditions relatives à l'exposition aux MAC et les paramètres liés à l'individu devront être pris en compte, en vue de l'identification des facteurs pouvant influencer le niveau de concentration de l'IBE choisi. Ces paramètres seront colligés dans la Fiche de renseignements médicaux et professionnels (FRMP), qu'il est conseillé de joindre aux échantillons. Un exemple de FRMP est proposé pour la SBEP aux MAC (Annexe 1). Elle est un élément essentiel pour l'interprétation des résultats biologiques et permet d'établir un lien entre le praticien prescripteur et le laboratoire d'analyse. Elle est pré-remplie par le médecin prescripteur ou l'infirmière de santé au travail puis sera complétée par le travailleur pendant sa journée de travail et après le recueil de l'échantillon. La FRMP accompagne l'ordonnance pour chaque échantillon.

S'agissant des paramètres relatifs à l'individu identifiés pour la SBEP aux MAC, il s'agira essentiellement de repérer les facteurs liés au mode de vie et à l'hygiène pouvant influencer l'absorption des MAC (tabagisme, onychophagie et alimentation sur le lieu de travail), ainsi que les expositions extraprofessionnelles potentielles (la prise personnelle de MAC ou au sein du foyer [proche ou animal]). Concernant la SBEP des sels de platines, il peut exister un relargage de platine lié au port de prothèse mammaire ou dentaire, qu'il conviendra donc de rechercher [137—143].

Lorsque que l'IBE d'un MAC est détecté dans les urines d'un travailleur, la contamination de ce dernier est avérée. Cependant, si la valeur de la créatinine urinaire n'est pas conforme, celle-ci devant être comprise entre 0,3 et 3 g/L, il est préférable de ne pas interpréter de manière quantitative le résultat de la concentration urinaire de l'IBE. En effet, en dehors de cette fourchette, la valeur de la concentration mesurée de MAC ne pourra être prise en compte car l'échantillon urinaire sera, soit trop dilué ou soit trop concentré. Cependant, si la présence d'un MAC est malgré tout détectée dans ce prélèvement, la contamination du travailleur est bien confirmée. Si aucun IBE n'est détecté et que la créatinine urinaire est inférieure à 0,3 g/L, l'urine étant trop diluée, dans ce cas, il conviendra de refaire un prélèvement [33].

Les éléments essentiels sur les conditions relatives à l'exposition, seront colligés dans la FRMP. Cette fiche est indicative et pourra être complétée suite à une étude de poste par des questions plus précises (cf. ci-dessous) afin de mieux appréhender les modalités d'expositions des travailleurs selon leur fonction. Pour chacune des tâches exposantes, il pourra être demandé le type d'EPI porté et les mesures d'hygiène mises en œuvre (lavage de mains et/ou utilisation de solution hydro-alcoolique). Il sera nécessaire de préciser les MAC concernés par la biométrologie, afin que les réponses ne concernent que ces molécules. Les questions complémentaires pour évaluer les modalités d'exposition des infirmières aux MAC sont détaillées ci-après :

- *avez-vous au cours des 7 jours précédents vécu un événement accidentel exposant aux MAC étudiés ?* (cette question pourra être également posée aux autres professions) :
  - piqûre d'aiguille,
  - renversement ou fuite de poche de chimiothérapie,
  - projection de gouttes de médicament anticancéreux,
  - projection cutanée sans port d'équipement de protection,
  - projection oculaire sans port d'équipement de protection,
  - contact sur un équipement de protection (gant, blouse),
  - autre : _____.

Le jour du prélèvement :

- *avez-vous réceptionné les poches emballées des MAC étudiés ?*
- *avez-vous ouvert l'emballage des poches des MAC étudiés ?*
- *avez-vous réalisé une reconstitution de MAC étudiés ?*
- *avez-vous réalisé une administration de MAC étudiés ?*
- *avez-vous purgé les tubulures de MAC étudiés ?*
- *avez-vous réalisé le réglage du débit des tubulures de MAC étudiés ?*
- *avez-vous débranché la poche à perfusion de MAC étudiés ?*
- *en fin d'injection de MAC étudiés : si seringue, avez-vous dévissé l'aiguille ?*
- *avez-vous jeté le matériel utilisé pour l'administration de MAC étudiés dans une poubelle DASRI (poche ou boîte jaune) ?*
- *avez-vous évacué une poubelle DASRI (poche ou boîte jaune) contenant du matériel utilisé pour l'administration de MAC étudiés ?*
- *avez-vous nettoyé la tablette et/ou le chariot de soins pour y poser une poche de MAC étudiés ?*

- *avez-vous manipulé des matériaux ou objets contenant des excréta (urines, selles, vomissures) de patients traités par des MAC étudiés (dévidoirs, bassins, haricots, pots de chambre...) ?*
- *avez-vous posé/déposé une sonde urinaire à des patients traités par les MAC étudiés ?*

Les questions utiles qui pourront apparaître dans le questionnaire pour évaluer les modalités d'exposition des aides-soignantes sont les suivantes :

- *avez-vous réceptionné les poches emballées des MAC ?*
- *avez-vous ouvert l'emballage des poches des MAC ?*
- *avez-vous directement aidé à la toilette ou pratiqué un soin à des patients traités par les MAC étudiés ?*
- *avez-vous manipulé des matériaux ou objets contenant des excréta (urines, selles, vomissures) de patients traités par des MAC étudiés (dévidoirs, bassins, haricots, pots de chambre...) ?*
- *avez-vous aidé au transport et/ou au repositionnement de patients traités par les MAC étudiés ?*
- *avez-vous fermé les poubelles DASRI (poches ou boîtes jaunes) contenant des excréta de patients traités par les MAC étudiés ?*
- *avez-vous évacué les poubelles DASRI au local déchet ?*
- *avez-vous nettoyé la salle de soin où la chimiothérapie a été posée, administrée ?*
- *avez-vous nettoyé la chambre d'un patient traité par un MAC étudié ?*
- *avez-vous nettoyé les sanitaires (WC et/ou salle de bain) d'un patient traité par un MAC étudié ?*
- *avez-vous effectué un changement de draps et/ou une réfection de lit d'un patient traité par un MAC étudié ?*

D'autres questions pourront être élaborées pour évaluer les modalités d'expositions des catégories de personnel notamment les pharmaciens et les préparateurs en pharmacie :

Le jour du prélèvement :

- *à leur arrivée dans la pharmacie, avez-vous réceptionné les flaconnages primaires de MAC ?*
- *avez-vous décontaminé les flaconnages primaires de MAC ?*
- *avez-vous effectué la reconstitution de MAC sous PSM ou isolateur ?*
- *avez-vous monté la tubulure sur la poche de MAC ?*
- *avez-vous réceptionné les poches à la sortie de l'isolateur ou du PSM ?*
- *avez-vous nettoyé les hottes, isolateurs ?*
- *avez-vous évacué les poubelles DASRI (boîte ou sac plastique) ?*
- *avez-vous réalisé le contrôle du dosage des préparations de MAC par HPLC ou autre technique (microdom...) ?*
  - *Si oui, avez-vous manipulé les déchets liquides de l'HPLC ?*
- *Avez-vous changé régulièrement de gants (toutes les 3—5 reconstitutions ou toutes les 30 minutes) ?*

Interprétation des résultats de la SBEP compte tenu de l'absence de valeur biologique d'interprétation (VBI)

Conformément à la recommandation R22 et R23 de la SBEP, il est recommandé de comparer les résultats de la SBEP à la VBI professionnelle quand elle existe (R22) et à la VBI en population générale (R23) quand les concentrations mesurées chez les travailleurs sont inférieures aux VBI professionnelles ou quand cette dernière n'existe pas. Concernant les MAC, il n'en existe pas, en dehors du platine pour lequel il existe une VBI en population générale car il s'agit d'un polluant ubiquitaire [142,144—146] et pouvant être relargué dans l'organisme à partir de prothèses mammaires et dentaires [137—141,143].

En l'état actuel des connaissances, aucune interprétation ne peut être faite en termes de risque pour la santé des personnels exposés. Cependant, étant donnée, la dangerosité de ces molécules, la prévention est une priorité et la SBEP est un outil indispensable pour tracer les expositions insuffisamment maîtrisées et constitue un signal d'alarme. Le principe ALARA (*as low as reasonably achievable*) s'applique, l'objectif étant d'atteindre des niveaux de contamination les plus bas possibles. En l'absence de VBI, les résultats des concentrations urinaires ne peuvent être comparés qu'aux limites de quantification des méthodes analytiques qui doivent être les plus basses possibles. L'interprétation est qualitative et le travailleur est considéré comme ayant été contaminé si la concentration d'un MAC dans ses urines est égale ou supérieure à la limite de quantification (LDQ), ou s'il est présent à l'état de traces, c'est-à-dire détecté entre la limite de détection et de quantification.

Après avoir éliminé les facteurs personnels précédemment évoqués, cela confirme l'existence d'une exposition professionnelle aux MAC insuffisamment maîtrisée. Cela démontre la nécessité de sensibiliser les travailleurs aux risques liés à la manipulation de ces molécules et l'importance d'engager des discussions avec le personnel autour des pratiques professionnelles et des conditions de travail. Il est indispensable également de revoir et de renforcer les mesures de protections collectives et/ou individuelles et de mettre en place un suivi médical longitudinal en tenant compte de l'état actuel des connaissances scientifiques et des recommandations de bonne pratique.

L'interprétation des résultats individuels devra également tenir compte de ceux obtenus au sein du groupe homogène d'exposition (GEH) auquel appartient le travailleur (R25 des recommandations sur la SBEP [33]). En effet, lorsque l'on dispose d'une série d'analyses du même IBE dans un GEH de travailleurs, il est intéressant de vérifier la dispersion/homogénéité des résultats dans le GEH présumé. Cela permet d'identifier les travailleurs ayant un niveau aberrant par rapport au groupe et de rechercher les facteurs de risque explicatifs. L'analyse comparative apporte au médecin du travail des éléments pour la restitution des résultats et les conseils de prévention individuels et collectifs. Dans le cas de l'exposition aux MAC, les GEH sont en général facilement constitués. Dans les secteurs de soins, il s'agit la plupart du temps du GEH des « infirmières », de celui des « aides-soignantes » et des « personnels d'entretien ». Dans les pharmacies hospitalières, les GEH sont plus difficiles à composer, souvent en raison d'effectifs insuffisants dans chaque groupe (aide-préparateurs, préparateurs en pharmacie, pharmaciens et personnel d'entretien).

Enfin, les résultats individuels et collectifs pourront être comparés aux données de la littérature en fonction des molécules recherchées et du poste de travail occupé. Ci-dessous, sont présentés les résultats des concentrations urinaires d'IBE aux MAC dépistés lors des différentes études de terrain internationales et françaises.

Poupeau et al. [130] ont fait une revue de la littérature scientifique récente de 2010 à 2015 concernant la SBEP des professionnels de santé exposés aux MAC dans le cadre de leur travail. Vingt-quatre articles ont été retenus. Il s'agissait d'études en Europe, Amérique du Nord et au Japon. Douze MAC différents ont été quantifiés, ainsi qu'un métabolite, soit : le cyclophosphamide ($n=16$), les sels de platine ($n=7$), la FBAL, métabolite urinaire du 5-FU ($n=3$), la doxorubicine ($n=2$), l'épirubicine ($n=2$), l'ifosfamide ($n=2$), le 5-fluorouracile (5-FU) ($n=1$), la gemcitabine ($n=1$), le méthotrexate ($n=1$), l'étoposide ($n=1$), le docétaxel ($n=1$), le pémétrexed ($n=1$) et le paclitaxel ($n=1$). Dans cette revue, la proportion totale de travailleurs comportant au moins un prélèvement urinaire positif était de 21 % (173/809), toutes molécules et méthodes analytiques confondues [130]. Dans les 11 études portant sur le cyclophosphamide, la proportion totale de travailleurs ayant au moins un prélèvement urinaire positif était de 38 % (103/270). Dans les six études portant sur les sels de platine, la proportion totale de travailleurs était de 19 % (13/70). Les concentrations détectables en cyclophosphamide variaient de 0,06 μg/L à 474 μg/L, celles des platines de 0,8 à 4,6 ng/L, celles de la FBAL de 1 μg/L à 22,7 μg/L, celles de la doxorubicine de 17 à 33,9 μg/L, celles de l'épirubicine de 42,0 à 84,1 μg/L, celles du méthotrexate de 0,3 à 2,01 μg/L et celles du docétaxel variaient entre la limite de détection (non communiquée) et 0,58 μg/L. L'étoposide avait une concentration urinaire comprise entre la limite de détection (non communiquée) et la LDQ (0,02 ng/L). L'ifosfamide (selon les études : LDD : 0,4 ng/L, LDQ : 0,4 ng/L ; LDD : non communiquée, LDQ : 0,2 ng/L), la gemcitabine (LDD : non communiqué, LDQ : 0,2 ng/L) et la pémétrexed (LDD : non communiquée, LDQ : 0,10 ng/L) avaient des concentrations inférieures aux limites de détection/quantification et le paclitaxel avait une concentration urinaire inférieure aux limites de quantification (LDQ du paclitaxel : non communiquée) ; pour le 5-FU (LDD : non communiquée, LDQ : 2 μg/L), les concentrations étaient inférieures aux limites de détection/quantification [130] mais le dosage urinaire du 5-FU ne semble pas pertinent étant donné sa demi-vie d'élimination très brève (15 minutes), la recherche de son métabolite urinaire, l'alpha-fluoro-bêta-alanine dont la demi-vie est plus longue (33 h) est, par conséquent, à privilégier.

En France, les données d'expositions professionnelles des travailleurs aux MAC sont peu nombreuses [30,81,86,87,95,104,106,128,134,147]. Elles sont cependant assez récentes et confirment l'existence encore de cas de contamination chez les professionnels de santé.

Caillaud et al. [106] ont évalué dans deux études anciennes (1999—2001), l'exposition de professionnels de santé (51 IDE, 21 ASH, 1 médecin,) aux MAC dans deux hôpitaux français. Des détections de MAC dans les urines ont été effectuées (vindésine, cyclophosphamide, épirubicine, méthotrexate, vinorelbine, paclitaxel) à l'aide du système Toxi-Lab®. Il s'agit d'une méthode de chromatographie par couche mince qui est peu spécifique et qui donne des résultats uniquement qualitatifs, ne permettant pas de tenir compte de la diurèse. Dans le premier hôpital, 10 prélèvements ont été réalisés en 1999 et 10 en 2000 (10 professionnels dont 8/10 ayant déjà participé à la 1re campagne). Tous les prélèvements étaient positifs au cours de ces deux campagnes de dosage. Dans le second hôpital, 9 prélèvements ont été réalisés en 2000 et 44 en 2001 (5/44 professionnels ayant déjà participé à la 1re campagne). Tous les résultats étaient positifs en 2000 ; en 2001, tous les résultats étaient également positifs, sauf pour 3 personnes dont 2 ayant eu un résultat positif lors de la 1re campagne en 2000 [106].

Roussel et al. ont évalué l'exposition aux MAC de 80 salariés d'un hôpital français. Le dosage du platine urinaire a été réalisé par ICP-MS. La LDD était de 1 ng/L et la LDQ n'était pas communiquée. Le dosage du cyclophosphamide, de la doxorubicine et de l'épirubicine était réalisé par HPLC-MS et/ou HPLC-fluorimétrie. La LDD était de 1 μg/L, la LDQ était de 5 μg/L. La doxorubicine et l'épirubicine n'ont pas été détectées. Le cyclophosphamide n'a été détecté que chez une salariée du groupe IDE/ASH avec une concentration comprise entre la LDD et la LDQ. Un résultat observé de platine urinaire chez une personne du groupe IDE/ASH s'est franchement distingué du GEH (35 ng/g de créatinine) [105].

Ndaw et al. ont prélevé dans une pharmacie hospitalière et un service d'oncologie français des échantillons d'urine avant et après la prise de poste auprès de 19 travailleurs exposés au 5-fluorouracile sur une période de 5 jours. La méthode utilisée était l'HPLC—MS/MS. La LDD de la FBAL urinaire n'était pas connue et la LDQ était de 1 μg/L. Sur un total de 121 échantillons analysés, des quantités mesurables de FBAL ont été détectées jusqu'à 29 % des prélèvements. Les concentrations variaient de 1 μg/L (la LDQ) à 22,7 μg/L. Cette étude mettait en évidence une contamination des salariés par le 5-FU [87].

Konate et al. ont évalué la contamination de onze salariés d'un bloc opératoire d'un CHU français par le platine (Pt) au cours d'une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) réalisée avec de l'oxaliplatine. Les concentrations urinaires de platine étaient déterminées par ICP-MS. Cinq salariés avaient une concentration urinaire en platine comprise entre la LDD (1,5 ng/L) et la LDQ (5 ng/L) avant l'exposition. Après l'exposition, 3 salariés avaient une concentration urinaire en platine comprise entre la LDD (1,5 ng/L) et la LDQ (5 ng/L) dont un seul avait du platine détectable avant l'exposition [86]. De même, Villa et al. ont évalué la contamination urinaire de salariés de blocs opératoires exposés à l'oxaliplatine au cours de CHIP. Les concentrations urinaires de platine étaient déterminées par ICP-MS. Un seul des 42 prélèvements avant la CHIP était compris entre la LDD (5 ng/L) et la LDQ (16 ng/L) et aucun des 29 après la CHIP [120].

Griesemann et al. ont évalué l'exposition professionnelle aux MAC des salariés d'un centre hospitalier français en mesurant dans les urines du personnel, quatre MAC choisis comme traceurs à l'aide d'une méthode par LC-MS/MS ; les LDD et les LDQ n'étaient pas communiquées, de même que les résultats chiffrés. Cependant, les auteurs ont conclu que les résultats montraient des niveaux de concentration très

variables en fonction de la catégorie professionnelle : peu fréquemment détectés avec des niveaux de concentration très faibles pour le personnel en charge de la préparation des chimiothérapies dans l'URCC, les MAC étaient plus fréquemment détectés mais avec des concentrations toujours d'un faible niveau pour les IDE en charge de l'administration des chimiothérapies. Les niveaux de concentration des MAC étaient plus importants chez les aides-soignants et les ASH en charge des tâches d'intendance, de nettoyage et de l'élimination des vomissements et excréta de patients [104].

Ndaw et al. ont évalué l'exposition à des MAC de 300 personnels soignants répartis sur 13 établissements hospitaliers français. Des prélèvements urinaires ont été effectués en début et en fin de poste de travail et durant cinq jours auprès de ces salariés (10 prélèvements par salariés) à la recherche de 4 MAC marqueurs (cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate et la FBAL, IBE du 5-fluorouracile). Les méthodes de dosage utilisées n'étaient pas communiquées, de même que les LDD et LDQ. Cependant les auteurs rapportent que plus de la moitié des soignants suivis a excrété un ou plusieurs traceurs urinaires et au vu du pourcentage de prélèvements positifs (jusqu'à 30 % des prélèvements) dans certains hôpitaux, ils ont conclu que cette contamination était plutôt sporadique [30].

Kopp et al. ont évalué dans deux pharmacies hospitalières françaises l'exposition professionnelle de 30 travailleurs au platine. La méthode de dosage utilisée était une analyse voltamétrique après UV photolyse. La LDD n'était pas connue et la LDQ était de 2 ng/L. Trente-sept échantillons d'urine ont été analysés provenant de 30 sujets exposés et 7 témoins. Tous les échantillons contenaient une quantité de platine détectable ou quantifiable (0,8 à 4,6 ng/L) mais il n'a pas été retrouvé de différence significative de la concentration urinaire de platine entre le personnel de la pharmacie exposé et les témoins [95].

Canal-Raffin et al. ont évalué l'exposition de 116 professionnels de santé exposés aux MAC (cyclophosphamide [CP], ifosfamide [IF] et méthotrexate [MTX]) dans le cadre de leur travail. Les méthodes de dosage utilisées étaient la LC—MS/MS. La LDD et la LDQ étaient respectivement de 10 ng/L et 20 ng/L pour les trois MAC. Au total, 635 prélèvements d'urines ont été analysés. Onze professionnels de santé (9,5 %) ont été détectés comme contaminés à au moins l'un des trois MAC mesurés. Parmi les urines analysées, 28 échantillons étaient positifs. Les concentrations mesurées variaient de 20,1 à 1850 ng/L et pour six des 28 échantillons positifs, les concentrations étaient comprises entre les valeurs de la LDD et de la LDQ (10—20 ng/L) [81].

Dhersin et al. ont recherché et dosé la FBAL dans les urines de 25 travailleurs professionnellement exposés au 5-fluorouracile. Trente-sept urines ont été recueillies. La méthode utilisée était l'UHPLC-MS/MS avec une LDQ de 20 ng/L. Au total, 4 personnes sur 25 (soit 16 % des sujets) étaient contaminées. Sur les 37 urines analysées, 4 étaient positives avec des niveaux de concentrations faibles, compris entre 44 et 301 ng/L (médiane à 87 ng/L) [134].

Lepage et al. ont réalisé l'évaluation de l'exposition aux MAC des 38 travailleurs d'une URCC et de 4 services de soins administrant des MAC. Des dosages de cyclophosphamide, d'ifosfamide, de gemcitabine, de 5-fluorouracile, de méthotrexate, de dacarbazine, de doxorubicine, d'irinotécan et de ganciclovir (ce dernier n'étant pas un MAC mais un antiviral) ont été réalisés dans les urines de ces travailleurs. La technique de dosage utilisée n'était pas indiquée de même que les limites de détection et de quantification. D'après les auteurs, les résultats des dosages urinaires étaient tous inférieurs à la limite de détection [128].

Canal-Raffin et al. ont évalué l'exposition de 17 professionnels de santé exposés professionnellement à la doxorubicine, l'épirubicine et la daunorubicine. La technique de dosage était l'UHPLC-MS/MS avec une LDD non précisée et une LDQ de 10 ng/L. Dix-sept urines provenant de 17 personnels de santé exposés aux anthracyclines ont été recueillies. Au total, 1 échantillon sur 17 (soit 5,9 % des sujets) était contaminé par la doxorubicine avec une concentration urinaire de 218 ng/L [147].

Restitution des résultats de la SBEP aux MAC

La restitution des résultats se fera de manière individuelle et collective comme préconisé dans les recommandations R26 à R32 de la SBEP [33]. Certains points sont rappelés ci-après.

Dans le cas de l'exposition aux MAC, il est préconisé de restituer les résultats individuels en les rapportant à la LDQ, puisqu'ils ne peuvent être comparés à une VBI, mais aussi en les comparant à d'éventuels résultats antérieurs, ainsi qu'aux valeurs rendues anonymes des autres sujets du même GEH. La restitution individuelle est essentielle et il est vivement conseillé qu'elle se fasse au cours d'une visite médicale, plus particulièrement si le résultat témoigne d'une contamination. Cela permettra de rechercher la ou les cause(s) de cette contamination. Les informations de FRMP sont des éléments utiles dans ce contexte. Même si cela peut s'avérer complexe, l'enquête autour d'un cas témoignant d'une contamination ne doit jamais permettre l'identification du sujet par l'employeur, l'encadrement, les responsables de l'hygiène ou les collègues. En effet, les résultats individuels relèvent du secret médical et le médecin du travail doit s'assurer du respect de la confidentialité, à toutes les étapes de la SBEP.

Ce rendu des résultats peut être source chez les travailleurs d'une certaine anxiété. C'est pourquoi, le médecin du travail doit favoriser la compréhension de l'objectif et des bénéfices attendus de la SBEP pour améliorer ses conditions de travail. Cette étape sera facilitée si le travailleur a correctement été informé au préalable, notamment lors de la phase d'information initiale. Si les résultats ne révèlent aucune présence d'IBE aux MAC dans les urines et qu'ils ne peuvent pas être rendus en personne par le médecin du travail, ces derniers seront adressés au domicile du travailleur sous pli confidentiel, accompagnés d'un courrier explicatif. Celui-ci reprendra les informations relatives à l'interprétation individuelle. Cependant, cette modalité de rendu des résultats doit rester exceptionnelle. En effet, un résultat individuel ne témoignant d'aucune contamination interne pourrait avoir un effet pernicieux pour le travailleur se trouvant rassuré, lequel pourrait alors modifier

ses méthodes de travail et négliger les mesures de prévention. C'est pourquoi, l'entretien individuel reste donc essentiel, ne serait-ce que pour éviter ce type de déviance. Par ailleurs, il sera alors plus facile d'expliquer au travailleur que les résultats individuels restent d'interprétation complexe et qu'il est également important de se référer aux résultats collectifs du GEH. Si l'entretien individuel ne peut se faire lors du rendu des résultats, il paraît important de consacrer un moment d'échange sur les résultats lors d'une prochaine visite, afin de rappeler l'importance du maintien d'une prévention efficace au fil du temps.

Les résultats, leur interprétation et les éléments ayant permis l'interprétation (notamment la FRMP), les modalités et les dates de restitution sont consignés dans le dossier médical individuel de santé au travail (DMST) afin d'assurer la traçabilité.

Sur le plan collectif, le médecin du travail doit informer l'employeur de l'interprétation « anonyme et globale » des résultats de la SBEP. Il est souhaitable que l'ensemble des acteurs ayant participé au groupe de travail soit destinataire de cette information et également l'ensemble du collectif de travail concerné (travailleurs). Cela permet de garantir l'engagement de tous les acteurs en vue de l'amélioration des procédures, des conditions de travail et des mesures de prévention, mais également d'assurer le succès d'une campagne ultérieure. Il est conseillé dans un premier temps d'effectuer cette restitution lors d'un entretien avec l'employeur et éventuellement l'ensemble des parties concernées, par exemple le CHSCT, avec remise en main propre d'une synthèse écrite de l'interprétation des résultats globaux et anonymes. Dans un deuxième temps, sera organisée une réunion avec l'ensemble des travailleurs concernés. Le délai entre les restitutions individuelles et collectives devra être le plus court possible.

Conclusion

Suite à l'élaboration récente des recommandations françaises relatives à la surveillance biologique des expositions professionnelles, un exemple d'application à l'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux est proposé dans cet article. Les MAC, dont l'exposition concerne un nombre conséquent de travailleurs en France, sont des substances préoccupantes en raison de leurs effets cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques, suspectés ou avérés, sur la santé des travailleurs. Depuis de nombreuses années, la littérature s'intéresse à la biométrologie des MAC et témoigne de l'amélioration des techniques analytiques, permettant d'obtenir des limites de quantification de plus en plus basses devenant ainsi pertinentes pour une SBEP de qualité. La SBEP aux MAC répond aux 4 critères définis par les recommandations de la SBEP. Elle contribue à l'évaluation des risques liés aux MAC au sein d'un établissement. Elle permet d'identifier les groupes à risques des travailleurs exposés aux MAC au sein d'un service, d'une entreprise, d'une profession ou d'un secteur d'activité. Elle aide à l'évaluation de l'efficacité des mesures de réduction des expositions mises en place. Enfin, elle participe à la traçabilité des expositions professionnelles aux MAC à l'échelon individuel et collectif. Cependant, elle ne peut être considérée comme un outil de choix pour l'évaluation des expositions professionnelles aux MAC que dans la mesure où sa mise en œuvre respecte certaines règles indispensables qui sont rappelées dans cet article. Au regard des données scientifiques actuelles, la présence éventuelle d'une contamination chez les travailleurs exposés ne permet pas de se prononcer sur les effets attendus sur la santé des travailleurs à court terme et à long terme. Dans ce contexte, il ne peut être défini de seuil pour l'interprétation et il n'y a pas de VBI auxquelles se référer. Mais dans ce cas, le médecin du travail peut se référer aux LDQ des laboratoires qui doivent être les plus basses possibles. La prudence invite à appliquer le principe d'ALARA (*as low as reasonably achievable*), visant à réduire les expositions autant qu'il est techniquement possible de le faire.

Un résultat confirmant une contamination nécessitera une analyse minutieuse des données d'interprétation recueillies, afin d'en appréhender les causes qui pourront être en lien notamment avec une exposition professionnelle mal maîtrisée, une déficience des équipements de protection collectifs ou individuels, des problèmes organisationnels et/ou des pratiques professionnelles non sécuritaires. Pour ce faire, la SBEP aux MAC pourra être complétée, si cela s'avère utile dans un second temps, par des outils de l'évaluation externe des expositions que sont les frottis de surface qui permettront d'expliquer les mécanismes de contamination et d'aider à la mise en œuvre ou à l'amélioration des mesures préventives. Lors de la mise en œuvre de la SBEP aux MAC, la phase initiale est primordiale et il est important d'y consacrer le temps nécessaire, en insistant particulièrement sur l'information des travailleurs. De même, la restitution des résultats, qu'elle soit individuelle ou collective est une étape essentielle qui ne doit pas être négligée ni galvaudée. Par ailleurs, même si la SBEP aux MAC s'est notablement améliorée depuis ces dernières décennies, les biologistes aidés des équipes de santé au travail, ne doivent pas relâcher leurs efforts de développement, parce que le recours à la SBEP n'est pas toujours techniquement possible dans tous les secteurs exposant aux MAC. En effet, les avancées thérapeutiques dans le domaine du cancer sont incessantes, entraînant dans certaines spécialités médicales ou chirurgicales, l'utilisation de nouvelles molécules pour lesquelles il n'y a pas encore d'IBE identifiés et/ou de méthodes analytiques publiées.

Pour conclure et à l'instar d'autres pays, des recommandations officielles pour l'évaluation de l'exposition aux MAC (SBEP et frottis surfaciques) seraient utiles aux préventeurs du domaine de la santé au travail.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient l'ensemble des laboratoires français et Belges qui ont répondu au questionnaire pour le recensement des méthodes analytiques permettant le dosage d'IBE aux MAC.

Annexe 1. Modèle de fiche de renseignements médicaux et professionnels pour une surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux MAC (d'après le modèle de la FRMP des recommandations de la SBEP [33]).

Modèle de Fiche de Renseignements Médicaux et Professionnels pour une Surveillance Biologique de l'Exposition Professionnelle aux médicaments anticancéreux (MAC)

Fiche confidentielle destinée au laboratoire (une copie est versée au dossier médical)

VOLET A REMPLIR PAR LE MEDECIN OU L'INFIRMIER(RE) DE SANTE AU TRAVAIL

Type d'analyse à effectuer

IBE(s) à analyser : _____
Milieu biologique collecté : _____
MAC* concerné(s) : _____

Entreprise du lieu d'exposition

Nom de l'entreprise : _____
Nom du responsable : _____
Adresse : _____
Secteur d'activité : _____
Code NAF : _____

Prescripteur de la surveillance biologique

Nom du Médecin du Travail (ou numéro d'identifiant unique) : _____
Nom du Service de Santé au Travail : _____
Adresse : _____
Téléphone : _____/_____/_____/_____/_____
e-mail : _____@_____
Date de la prescription : ____/____/____

Identification du Préleveur de l'échantillon

Nom du préleveur : _____
Qualité du préleveur : _____
Téléphone : _____/_____/_____/_____/_____
e-mail : _____@_____

Recueil et transport de l'échantillon

Date du prélèvement : ____/____/____ Heure du prélèvement : _____H_____
Date d'envoi au laboratoire : ____/____/____
Moment de prélèvement dans la journée : ❒Début ❒Fin de poste + 6 à 10 H
Moment de prélèvement dans la semaine ** : ❒J1 ❒J2 ❒J3 ❒J4 ❒J5
Nature du prélèvement (matrice biologique et matériels utilisés) : _____
Température de stockage : ❒ ambiante ❒4°C ❒ -20°C ❒_____
Température de transport ❒ ambiante ❒4°C ❒ -20°C ❒_____
Mode de transport : _____

Renseignements individuels

Nom : _____
Prénom : _____
Sexe : ❒Féminin ❒Masculin Date de naissance: ___/___/____

Nom et adresse de l'employeur actuel : _____
Tabagisme : ❒Fumeur ❒Non-Fumeur ❒Ex-Fumeur
Nombre de cigarettes fumées dans les 24 heures avant le prélèvement : _____
Alimentation au poste de travail : ❒OUI ❒NON Onychophagie: ❒OUI ❒NON

Exposition extra-professionnelle :

❒Traitement personnel par MAC au cours des 6 derniers mois ❒Traitement par MAC d'un proche au domicile au cours des 6 derniers mois ❒Traitement d'un animal de compagnie par MAC au cours des 6 derniers mois

si dosage du platine urinaire : ❒ port d'une prothèse dentaire ❒ port d'une prothèse mammaire

Nature du poste de travail :

❒ Infirmier ❒ Aide-soignant ❒ Agent d'entretien de surface ❒ Médecin
❒ Pharmacien ❒ Préparateur en pharmacie ❒ Aide-préparateur ❒Transporteur/ Coursier
❒ Employé de l'industrie pharmaceutique ❒vétérinaire ❒Autre : _____
Nombre d'années d'ancienneté au poste de travail : _____

*MAC : médicament anticancéreux ** : ou dans le cycle de travail

Annexe 1. (suite)

VOLET A REMPLIR PAR L'EQUIPE PLURIDISCIPLINAIRE		
Activité professionnelle le jour du prélèvement		
Description des principales tâches exposantes aux MAC ou lors de la prise en charge de patients traités par des MAC	❒ Reconstitution (durée/jour): ____H____min ❒ Administration : ____fois/jour ❒ Toilette des patients : ____fois/jour ❒ Gestion des déchets de MAC : ____fois/jour ❒ Entretien des chambres : ____chambres/jour ❒ Entretien des toilettes/salles de bain : ____fois/jour ❒ Autre : _____	❒ Réception/manipulation de poches de MAC : ____fois/jour ❒ Débranchement : ____fois/jour ❒ Sondage urinaire : ____fois/jour ❒ Gestion des excréta : ____fois/jour
Accident d'exposition*	❒OUI	❒NON
Nombre de patients pris en charge, traités par MAC : _____ MAC (s) utilisé(s) (nom de la molécule ou à défaut nom commercial précis, quantité totale manipulée, nombre de manipulation par molécule) : _____ _____ _____		
Horaire de travail : Horaire de la (des) tâches exposantes aux MAC: Type d'exposition aux MAC :	Début de poste : _____H_____ Début de tache : _____H_____ ❒Habituelle ❒Non habituelle	Fin de poste : _____H____ Fin de tache : _____H____ ❒Accidentelle
Moyens de protection collective utilisés le jour du prélèvement		
Protection collective : Type de protection :	❒OUI ❒ Hotte à flux laminaire horizontal ❒ Hotte à flux laminaire vertical : PSM de type ❒ 1 ❒ 2 ❒ 3 ❒ Isolateur	❒NON
Vérification récente (< 1 an) de son efficacité	❒OUI	❒NON ❒Ne sais pas
Moyens de protection individuelle utilisés le jour du prélèvement		
Masque respiratoire : Etat : Type de masque :	❒OUI, systématiquement ❒ Parfois ❒Neuf ❒chirurgical ❒ P1 ou FFP ❒ P2 ou FFP2 ❒ P3 ou FFP3 ❒ autre : _____	❒NON ❒Usagé
Gants : **Type de gants** **Nombre de paire de gants** **Manches**	❒ OUI, systématiquement ❒ Parfois ❒Latex ❒Nitrile ❒ Néoprène ❒ 1 paire ❒ 2 paires ❒ courtes ❒ longues	❒NON ❒Vinyle ❒PVC
Vêtements de travail : Changé ce jour (blouse) : **Lunettes** (si risque de projection)	❒ blouse ❒ sur-blouse ❒ tablier PVC ❒ charlotte ❒OUI ❒OUI ❒ Parfois	❒NON ❒NON
Activité professionnelle antérieure au jour de prélèvement		
Exposition aux MAC dans les 7 jours avant le prélèvement	❒OUI	❒NON
Type d'exposition :	❒Habituelle ❒Non habituelle ❒ Accidentelle* ❒ Contact avec des excréta de patients traités avec port EPI	❒ Contact avec du linge souillé
Descriptifs des tâches exposantes : _____ _____ _____		
MAC (s) utilisé(s) (nom de la molécule ou à défaut nom commercial précis) : _____ _____		
Nombre de patients pris en charge, traités par MAC : _____par jour ou _____par semaine		
Moyens de protection (si différents du jour de prélèvement) : _____ _____		

***exposition accidentelle** : déversement de poche, brisure de flacon, piqure avec une aiguille, projection de MAC ou d'excréta de patients sans port EPI...

Annexe 2. Feuille de consignes destinée au travailleur pour le bon recueil des prélèvements

Consignes à respecter pour un bon recueil des prélèvements urinaires
Ce document est destiné aux travailleurs.

La surveillance biologique de l'exposition se fait :
Lors d'une journée normale de travail au cours de laquelle vous aurez manipulé un ou des médicaments anticancéreux (*préciser ici les molécules dont une SBEP est possible*) et/ou pris en charge un ou des patients traités par ces molécules et/ou nettoyer les locaux de ces services.

Veuillez ne pas changer vos habitudes de travail, le jour du recueil des urines.

Elle nécessite le recueil d'un prélèvement urinaire

- **Où ?**
  - À domicile (ou en dehors du lieu de travail)
- **Quand ?**
  - dans un délai compris entre **6 h** à **10 h** après la fin de poste (ou au réveil)
- **Comment ?**
  - En tenue de ville,
  - Après une douche si possible ou au moins un lavage de mains *pour éviter toute contamination externe du prélèvement*,
  - Recueillir les urines dans un pot à urine (sans additif) jusqu'au pas de vis du bouchon, ***Attention à bien boucher les pots à urines pour éviter toute fuite !!***
  - Indiquer au stylo bic sur l'étiquette collée sur le pot : votre nom, prénom, date de naissance, la date et l'heure du prélèvement,
  - Mettre le pot à urine dans un sachet plastique, le stocker à +4°C et suivre les recommandations du laboratoire (*à préciser*).
  - Remplir la fiche individuelle de Renseignements Médicaux Professionnels (FRMP) documentant les informations nécessaires à l'interprétation des résultats biologiques

Références

[1] Anonymous. Chimiothérapie anticancéreuse — État des lieux. http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements/Chimiotherapie. Last accessed 16 juillet 2017.

[2] Amira S. Les risques professionnels par métiers. Enquête Sumer 2010. SyntheseStat Direction Anim Recherche Etudes Stat (DARES) 2014;5:1—221.

[3] Gallant C, Auger D, Bérard G, Bertrand G, Boily G, Bussières JF, et al. Guide de prévention. Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux. Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTSAS); 2008. p. 158.

[4] Astier A, Blanc-Leger F, Burtin C, Cazin JL, Chenailler C, Daouphars M, et al. Anticancéreux : utilisation pratique (7e ed.). Dossier CNHIM 2013:XXXIV.

[5] Anonymous. Niosh alert: preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. Centers for disease control and prevention — National institute for occupational safety and health; 2004. p. 58.

[6] Hemminki K, Kyyronen P, Lindbohm ML, Selevan SG. [Pregnancy in health care personnel handling cancer medications]. Katilolehti 1986;91:158—67.

[7] Ratner PA, Spinelli JJ, Beking K, Lorenzi M, Chow Y, Teschke K, et al. Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. BMC Nurs 2010;9:15.

[8] Valanis B, Vollmer W, Labuhn K, Glass A. Occupational exposure to antineoplastic agents and self-reported infertility among nurses and pharmacists. J Occup Environ Med 1997;39:574—80.

[9] Fransman W, Roeleveld N, Peelen S, de Kort W, Kromhout H, Heederik D. Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: reproductive outcomes. Epidemiology 2007;18:112—9.

[10] Selevan SG, Lindbohm ML, Hornung RW, Hemminki K. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. N Engl J Med 1985;313:1173—8.

[11] Stucker I, Caillard JF, Collin R, Gout M, Poyen D, Hemon D. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. Scand J Work Environ Health 1990;16:102—7.

[12] Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. J Occup Environ Med 1999;41:632—8.

[13] Lawson CC, Rocheleau CM, Whelan EA, Lividoti Hibert EN, Grajewski B, Spiegelman D, et al. Occupational exposures among nurses and risk of spontaneous abortion. Am J Obstet Gynecol 2012;206, 327 e1—8.

[14] Dranitsaris G, Johnston M, Poirier S, Schueller T, Milliken D, Green E, et al. Are health care providers who work with cancer drugs at an increased risk for toxic events? A systematic review and meta-analysis of the literature. J Oncol Pharm Pract 2005;11:69—78.

[15] Saurel-Cubizolles MJ, Job-Spira N, Estryn-Behar M. Ectopic pregnancy and occupational exposure to antineoplastic drugs. Lancet 1993;341:1169—71.

[16] 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. Arch Mal Prof Environ 2011;72:24—35.

[17] Sessink PJ, Boer KA, Scheefhals AP, Anzion RB, Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. Int Arch Occup Environ Health 1992;64:105—12.

[18] Sessink PJ, Verplanke AJ, Herber RF, Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents and parameters for renal dysfunction. Int Arch Occup Environ Health 1997;69:215—8.

[19] Ensslin AS, Stoll Y, Pethran A, Pfaller A, Rommelt H, Fruhmann G. Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. Occup Environ Med 1994;51:229—33.

[20] Husson MC, Dardelle D, Debrix I, Demange C, Fontan JE, Guérin C, et al. Médicaments utilisés en cancérologie (4e ed.). Dossier CNHIM 2001;XXII:424.

[21] Anonymous. Recommandations pour la manipulation des médicaments cytotoxiques dans les établissements de santé. CCLIN Sud-Ouest; 2002. p. 45.

[22] Anonymous. Bonnes pratiques de préparation. JO RF nº 270 et BO nº 2007/7 bis. Groupe de travail de l'Afssaps : Afssaps; 2008.

[23] Anonymous. Medical surveillance for healthcare workers exposed to hazardous drugs. Centers for disease control and prevention — National institute for occupational safety and health; 2007. p. 4.

[24] Anonymous. Medical surveillance for healthcare workers exposed to hazardous drugs. Centers for disease control and

prevention — National institute for occupational safety and health; 2013. p. 4.
[25] Anonymous. Pharmaceutical compounding — sterile preparations. USP Compounding: U.S. Pharmacopeial convention; 2008. p. 143.
[26] Anonymous. Personal protective equipment for health care workers who work with hazardous drugs. Centers for disease control and prevention — National institute for occupational safety and health; 2009. p. 4.
[27] Anonymous. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm 2006;63:1172—93.
[28] Connor TH, McDiarmid MA. Preventing occupational exposures to antineoplastic drugs in health care settings. CA Cancer J Clin 2006;56:354—65.
[29] Barbieri A, Nucci MC, Sabatini L, Risi A, Bolognesi C, Colacci A, et al. [Occupational exposure to antineoplastic drugs in a hospital setting: biological and environmental monitoring]. Epidemiol Prevenz 2005;29:87—90.
[30] Ndaw S, Denis SF, Langard E, Marsan P, Robert A. Médicaments cytotoxiques et exposition professionnelle. Bilan de l'étude réalisée auprès de 13 établissements hospitaliers et 300 personnels soignants en France [Résumé]. Arch Mal Prof Environ 2012;73:459.
[31] 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;17:20—8.
[32] Sabatini L, Barbieri A, Lodi V, Violante FS. Biological monitoring of occupational exposure to antineoplastic drugs in hospital settings. Med Lavoro 2012;103:394—401.
[33] Garnier R, Nisse C, Brunet D, El Yamani M, Fontaine B, Goujon Y, et al. Recommandations de bonne pratique — Surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques. France: SFMT, STC, SFTA, INRS, ANSES, Santé publique; 2016. p. 135.
[34] Benhamou S, Callais F, Sancho-Garnier H, Min S, Courtois YA, Festy B. Mutagenicity in urine from nurses handling cytostatic agents. Eur J Cancer Clin Oncol 1986;22:1489—93.
[35] Stucker I, Hirsch A, Doloy T, Bastie-Sigeac I, Hemon D. Urine mutagenicity, chromosomal abnormalities and sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. Int Arch Occup Environ Health 1986;57:195—205.
[36] Courtois YA, Beaubestre C, Benhamou S, Min S, Callais F, Sancho-Garnier H, et al. [Determination of urinary genotoxicity: application to the detection of smoking and/or occupational exposure]. Ann Pharm Fr 1987;45:289—300.
[37] Undeger U, Basaran N, Kars A, Guc D. Assessment of DNA damage in nurses handling antineoplastic drugs by the alkaline COMET assay. Mutation Res 1999;439:277—85.
[38] Kopjar N, Garaj-Vrhovac V. Application of the alkaline comet assay in human biomonitoring for genotoxicity: a study on Croatian medical personnel handling antineoplastic drugs. Mutagenesis 2001;16:71—8.
[39] Laffon B, Teixeira JP, Silva S, Loureiro J, Torres J, Pasaro E, et al. Genotoxic effects in a population of nurses handling antineoplastic drugs, and relationship with genetic polymorphisms in DNA repair enzymes. Am J Industr Med 2005;48:128—36.
[40] Deng H, Zhang M, He J, Wu W, Jin L, Zheng W, et al. Investigating genetic damage in workers occupationally exposed to methotrexate using three genetic end-points. Mutagenesis 2005;20:351—7.
[41] Yoshida J, Kosaka H, Tomioka K, Kumagai S. Genotoxic risks to nurses from contamination of the work environment with antineoplastic drugs in Japan. J Occup Health 2006;48:517—22.
[42] Hongping D, Jianlin L, Meibian Z, Wei W, Lifen J, Shijie C, et al. Detecting the cytogenetic effects in workers occupationally exposed to vincristine with four genetic tests. Mutation Res 2006;599:152—9.
[43] Rekhadevi PV, Sailaja N, Chandrasekhar M, Mahboob M, Rahman MF, Grover P. Genotoxicity assessment in oncology nurses handling antineoplastic drugs. Mutagenesis 2007;22:395—401.
[44] Sasaki M, Dakeishi M, Hoshi S, Ishii N, Murata K. Assessment of DNA damage in Japanese nurses handling antineoplastic drugs by the comet assay. J Occup Health 2008;50:7—12.
[45] Cornetta T, Padua L, Testa A, Ievoli E, Festa F, Tranfo G, et al. Molecular biomonitoring of a population of nurses handling antineoplastic drugs. Mutation Res 2008;638:75—82.
[46] Rombaldi F, Cassini C, Salvador M, Saffi J, Erdtmann B. Occupational risk assessment of genotoxicity and oxidative stress in workers handling anti-neoplastic drugs during a working week. Mutagenesis 2009;24:143—8.
[47] Kopjar N, Garaj-Vrhovac V, Kasuba V, Rozgaj R, Ramic S, Pavlica V, et al. Assessment of genotoxic risks in Croatian health care workers occupationally exposed to cytotoxic drugs: a multi-biomarker approach. Int J Hyg Environ Health 2009;212:414—31.
[48] Izdes S, Sardas S, Kadioglu E, Kaymak C, Ozcagli E. Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to anaesthetic gases or antineoplastic drugs by the comet assay. J Occup Health 2009;51:283—6.
[49] Villarini M, Dominici L, Fatigoni C, Muzi G, Monarca S, Moretti M. Biological effect monitoring in peripheral blood lymphocytes from subjects occupationally exposed to antineoplastic drugs: assessment of micronuclei frequency. J Occup Health 2012;54:405—15.
[50] Moretti M, Villarini M, Dominici L, Fatigoni C, dell'Omo M, Elisei E, et al. [Evaluation of genotoxic effects in subjects occupationally exposed to antineoplastic drugs]. Igiene Sanita Pubbl 2013;69:55—77.
[51] Sardas S, Gok S, Karakaya AE. Sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurses handling antineoplastic drugs. Toxicol Lett 1991;55:311—5.
[52] Kevekordes S, Gebel TW, Hellwig M, Dames W, Dunkelberg H. Human effect monitoring in cases of occupational exposure to antineoplastic drugs: a method comparison. Occup Environ Med 1998;55:145—9.
[53] Jakab MG, Major J, Tompa A. Follow-up genotoxicological monitoring of nurses handling antineoplastic drugs. J Toxicol Environ Health Part A 2001;62:307—18.
[54] Mader RM, Kokalj A, Kratochvil E, Pilger A, Rudiger HW. Longitudinal biomonitoring of nurses handling antineoplastic drugs. J Clin Nurs 2009;18:263—9.
[55] Kopjar N, Kasuba V, Rozgaj R, Zeljezic D, Milic M, Ramic S, et al. The genotoxic risk in health care workers occupationally exposed to cytotoxic drugs — a comprehensive evaluation by the SCE assay. J Environ Sci Health Part A, Toxic Hazard Subst Environ Eng 2009;44:462—79.
[56] Mrdanovic J, Jungic S, Solajic S, Bogdanovic V, Jurisic V. Effects of orally administered antioxidants on micronuclei and sister chromatid exchange frequency in workers professionally exposed to antineoplastic agents. Food Chem Toxicol 2012;50:2937—44.
[57] Santovito A, Cervella P, Delpero M. Chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes from nurses occupationally exposed to chemicals. Hum Exp Toxicol 2014;33:897—903.
[58] Grummt T, Grummt HJ, Schott G. Chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of nurses and physicians handling antineoplastic drugs. Mutation Res 1993;302:19—24.
[59] Sessink PJ, Cerna M, Rossner P, Pastorkova A, Bavarova H, Frankova K, et al. Urinary cyclophosphamide excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antineoplastic agents. Mutation Res 1994;309:193—9.

[60] Yang DP, Xu SJ, Wang JX. Study on chromosome damage among nurses occupationally exposed to antineoplastic drugs in an oncology department. Biomed Environ Sci 2002;15: 268—70.
[61] Cavallo D, Ursini CL, Perniconi B, Francesco AD, Giglio M, Rubino FM, et al. Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees. Mutation Res 2005;587:45—51.
[62] Testa A, Giachelia M, Palma S, Appolloni M, Padua L, Tranfo G, et al. Occupational exposure to antineoplastic agents induces a high level of chromosome damage. Lack of an effect of GST polymorphisms. Toxicol Appl Pharmacol 2007;223:46—55.
[63] McDiarmid MA, Oliver MS, Roth TS, Rogers B, Escalante C. Chromosome 5 and 7 abnormalities in oncology personnel handling anticancer drugs. J Occup Environ Med 2010;52:1028—34.
[64] Boughattas AB, Bouraoui S, Debbabi F, El Ghazel H, Saad A, Mrizak N. [Genotoxic risk assessment of nurses handling antineoplastic drugs]. Ann Biol Clin 2010;68:545—53.
[65] El-Ebiary AA, Abuelfadl AA, Sarhan NI. Evaluation of genotoxicity induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes of oncology nurses and pharmacists. J Appl Toxicol 2013;33:196—201.
[66] Musak L, Smerhovsky Z, Halasova E, Osina O, Letkova L, Vodickova L, et al. Chromosomal damage among medical staff occupationally exposed to volatile anesthetics, antineoplastic drugs, and formaldehyde. Scand J Work Environ Health 2013;39:618—30.
[67] Burgaz S, Karahalil B, Bayrak P, Taskin L, Yavuzaslan F, Bokesoy I, et al. Urinary cyclophosphamide excretion and micronuclei frequencies in peripheral lymphocytes and in exfoliated buccal epithelial cells of nurses handling antineoplastics. Mutation Res 1999;439:97—104.
[68] Kasuba V, Rozgaj R, Garaj-Vrhovac V. Analysis of sister chromatid exchange and micronuclei in peripheral blood lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. J Appl Toxicol 1999;19:401—4.
[69] Cavallo D, Ursini CL, Omodeo-Sale E, Iavicoli S. Micronucleus induction and FISH analysis in buccal cells and lymphocytes of nurses administering antineoplastic drugs. Mutation Res 2007;628:11—8.
[70] Anonymous. Some antineoplastic and immunosuppressive agents. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC; 1981. p. 396.
[71] Anonymous. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs volumes 1 to 42. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC; 1987. p. 449.
[72] Anonymous. Some antiviral and antineoplastic drugs, and other pharmaceutical agents. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; 2000. p. 531.
[73] Anonymous. Pharmaceuticals. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC; 2012. p. 462.
[74] Falcy M, Ndaw S, Pillière F. Cytotoxiques : évaluation des risques professionnels. EMC Pathol Prof Environ 2014;10:1—11.
[75] Fransman W, Kager H, Meijster T, Heederik D, Kromhout H, Portengen L, et al. Leukemia from dermal exposure to cyclophosphamide among nurses in The Netherlands: quantitative assessment of the risk. Ann Occup Hyg 2014;58:271—82.
[76] Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; Requirements for pregnancy and lactation labeling. Food and Drug Administration; 2008.
[77] Anonymous. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. Centers for disease control and prevention - National institute for occupational safety and health; 2016.
[78] Skov T, Maarup B, Olsen J, Rorth M, Winthereik H, Lynge E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. Br J Indus Med 1992;49:855—61.
[79] Quansah R, Jaakkola JJ. Occupational exposures and adverse pregnancy outcomes among nurses: a systematic review and meta-analysis. J Women Health 2010;19:1851—62.
[80] 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 nursing 2015;38:111—7.
[81] Canal-Raffin M, Khennoufa K, Martinez B, Goujon Y, Folch C, Ducint D, et al. Highly sensitive LC-MS/MS methods for urinary biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate antineoplastic drugs and routine application. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2016.
[82] 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;88:933—41.
[83] 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;56:304—12.
[84] 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;17:14—9.
[85] 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;26:359—69.
[86] 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;103:6—9.
[87] 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 Analyt Technol Biomed Life Sci 2010;878:2630—4.
[88] 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;54:368—76.
[89] Sessink PJ, Leclercq GM, Wouters DM, Halbardier L, Hammad C, Kassoul N. Environmental contamination, product contamination and workers exposure using a robotic system for antineoplastic drug preparation. J Oncol Pharm Pract 2015;21:118—27.
[90] 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. Springer Plus 2013;2:273.
[91] 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;18:201—6.
[92] 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;17:29—38.
[93] Connor TH, DeBord DG, Pretty JR, Oliver MS, Roth TS, Lees PS, et al. Evaluation of antineoplastic drug exposure of health

care workers at three university-based US cancer centers. J Occup Environ Med 2010;52:1019—27.
[94] Yoshida J, Tei G, Mochizuki C, Masu Y, Koda S, Kumagai S. Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment. Ann Occup Hyg 2009;53:153—60.
[95] Kopp B, Crauste-Manciet S, Guibert A, Mourier W, Guerrault-Moro MN, Ferrari S, et al. Environmental and biological monitoring of platinum-containing drugs in two hospital pharmacies using positive air pressure isolators. Ann Occup Hyg 2013;57:374—83.
[96] Yoshida J, Koda S, Nishida S, Nakano H, Tei G, Kumagai S. Association between occupational exposure and control measures for antineoplastic drugs in a pharmacy of a hospital. Ann Occup Hyg 2013;57:251—60.
[97] Sessink PJ, Timmersmans JL, Anzion RB, Bos RP. Assessment of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to 5-fluorouracil. Determination of alpha-fluoro-beta-alanine in urine. J Occup Med 1994;36:79—83.
[98] Couch J, Gibbins J, Connor TH. Evaluation of chemotherapy drug exposure at a veterinary teaching hospital in Michigan. J Occup Environ Hyg 2013;10:D45—51.
[99] Meijster T, Fransman W, Veldhof R, Kromhout H. Exposure to antineoplastic drugs outside the hospital environment. Ann Occup Hyg 2006;50:657—64.
[100] Kandel-Tschiederer B, Kessler M, Schwietzer A, Michel A. Reduction of workplace contamination with platinum-containing cytostatic drugs in a veterinary hospital by introduction of a closed system. Veterinary Rec 2010;166:822—5.
[101] Mader RM, Rizovski B, Steger GG, Wachter A, Kotz R, Rainer H. Exposure of oncologic nurses to methotrexate in the treatment of osteosarcoma. Arch Environ Health 1996;51:310—4.
[102] Yuki M, Sekine S, Takase K, Ishida T, Sessink PJ. Exposure of family members to antineoplastic drugs via excreta of treated cancer patients. J Oncol Pharm Pract 2013;19:208—17.
[103] Yuki M, Ishida T, Sekine S. Secondary exposure of family members to cyclophosphamide after chemotherapy of outpatients with cancer: a pilot study. Oncol Nurs Forum 2015;42:665—71.
[104] Griesemann E, NDaw S, Iglesias M. Évaluation biologique de l'exposition professionnelle aux médicaments cytotoxiques au centre hospitalier de La Rochelle (compte-rendu de Congrès). Arch Mal Prof Environ 2012;73:719.
[105] Roussel O, Guibal A, Belhadj-Tahar H, Sadeg N. Exposition aux cytostatiques : risque toxicologique en milieu hospitalier. Doc Med Travail (INRS) 2006;108:18.
[106] Caillaud V, Benegas-Bernard M, Creppy E, Sanchez D, Teulières AM. Exposition du personnel de soins aux cytostatiques. L'expérience des centres hospitaliers de Dax et de Bayonne. Doc Med Travail (INRS) 2002;89:51—64.
[107] Berruyer M, Tanguay C, Merger D, Bussières JF. Dosage urinaire de médicaments dangereux : état des lieux, enjeux et perspectives. Bull Info Toxicol 2013;29:37—55.
[108] Sottani C, Porro B, Comelli M, Imbriani M, Minoia C. An analysis to study trends in occupational exposure to antineoplastic drugs among health care workers. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2010;878:2593—605.
[109] Connor TH. Hazardous anticancer drugs in health care: environmental exposure assessment. Ann New York Acad Sci 2006;1076:615—23.
[110] Sessink PJ, Van de Kerkhof MC, Anzion RB, Noordhoek J, Bos RP. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route? Arch Environ Health 1994;49:165—9.
[111] McDevitt JJ, Lees PS, McDiarmid MA. Exposure of hospital pharmacists and nurses to antineoplastic agents. J Occup Med 1993;35:57—60.
[112] 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;13:658—67.
[113] Hon CY, Barzan C, Astrakianakis G. Identification of knowledge gaps regarding healthcare workers' exposure to antineoplastic drugs: review of literature, North America versus Europe. Safety Health Work 2014;5:169—74.
[114] Martin Lancharro P, De Castro-Acuna Iglesias N, Gonzalez-Barcala FJ, Moure Gonzalez JD. Evidence of exposure to cytostatic drugs in healthcare staff: a review of recent literature. Farm Hosp 2016;40:604—21.
[115] Wakui N, Ookubo T, Iwasaki Y, Ito R, Mitui M, Yano Y, et al. Determination of exposure of dispensary drug preparers to cyclophosphamide by passive sampling and liquid chromatography with tandem mass spectrometry. J Oncol Pharm Pract 2013;19:31—7.
[116] Minoia C, Turci R, Sottani C, Schiavi A, Perbellini L, Angeleri S, et al. Application of high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry in the environmental and biological monitoring of health care personnel occupationally exposed to cyclophosphamide and ifosfamide. Rapid Commun Mass Spectrom 1998;12:1485—93.
[117] Nygren O, Lundgren C. Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff attending patients receiving cisplatin chemotherapy. Int Arch Occup Environ Health 1997;70:209—14.
[118] Fransman W, Huizer D, Tuerk J, Kromhout H. Inhalation and dermal exposure to eight antineoplastic drugs in an industrial laundry facility. Int Arch Occup Environ Health 2007;80:396—403.
[119] Solass W, Giger-Pabst U, Zieren J, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): occupational health and safety aspects. Ann Surg Oncol 2013;20:3504—11.
[120] Villa AF, El Balkhi S, Aboura R, Sageot H, Hasni-Pichard H, Pocard M, et al. Evaluation of oxaliplatin exposure of healthcare workers during heated intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC). Industrial Health 2015;53:28—37.
[121] Kyriazanos I, Kalles V, Stefanopoulos A, Spiliotis J, Mohamed F. Operating personnel safety during the administration of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). Surg Oncol 2016;25:308—14.
[122] Sorsa M, Pyy L, Salomaa S, Nylund L, Yager JW. Biological and environmental monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in industry and hospitals. Mutation Res 1988;204:465—79.
[123] Pyy L, Sorsa M, Hakala E. Ambient monitoring of cyclophosphamide in manufacture and hospitals. Am Industrial Hyg Assoc J 1988;49:314—7.
[124] deWerk Neal A, Wadden RA, Chiou WL. Exposure of hospital workers to airborne antineoplastic agents. Am J Hosp Pharm 1983;40:597—601.
[125] Odraska P, Dolezalova L, Piler P, Oravec M, Blaha L. Utilization of the solid sorbent media in monitoring of airborne cyclophosphamide concentrations and the implications for occupational hygiene. J Environ Monit 2011;13:1480—7.
[126] Kiffmeyer T, Kube C, Opiolka S, Schmidt G, Shöppe G, Sessink J. Vapour pressures, evaporation behavior and airbone concentrations of hazardous drugs: implications for occupational safety. Pharm J 2002;268:331—7.
[127] Larson RR, Khazaeli MB, Dillon HK. A new monitoring method using solid sorbent media for evaluation of airborne cyclophosphamide and other antineoplastic agents. Appl Occup Environ Hyg 2003;18:120—31.
[128] Lepage N, Pires S, Even D, Kassou J, Lartigau I, Lefranc D, et al. Intérêt de la biométrologie et des prélèvements surfaciques dans l'évaluation de l'exposition professionnelle aux

cytotoxiques en milieu hospitalier (Résumé). Arch Mal Prof Environ 2016;77:475.
[129] Poupeau C, Tanguay C, Caron NJ, Bussieres JF. Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate in 48 Canadian hospitals. J Oncol Pharm Pract 2016.
[130] Poupeau C, Roland C, Bussieres JF. Surveillance urinaire des professionnels de la sante exposes aux antineoplasiques dans le cadre de leur travail : revue de la litterature de 2010 à 2015. Can J Hosp Pharm 2016;69:376—87.
[131] Biotox®. INRS; 2017.
[132] 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 Analyt Technol Biomed Life Sci 2003;789:169—209.
[133] Mathias PI, Connor TH, B'Hymer C. A review of high performance liquid chromatographic-mass spectrometric urinary methods for anticancer drug exposure of health care workers. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2017;1060:316—24.
[134] Dhersin A, Martinez B, Verdun Esquer C, Ducint D, Morlat A, Titier K, et al. Santé au travail : recherche et dosage urinaire de l'α-fluoro-ß-alanine, un métabolite du 5-fluoro-uracile pour une surveillance biologique de l'exposition professionnelle aux médicaments anticancéreux [Résumé]. Toxicol Anal Clin 2016;28:S38.
[135] Sottani C, Rinaldi P, Leoni E, Poggi G, Teragni C, Delmonte A, et al. Simultaneous determination of cyclophosphamide, ifosfamide, doxorubicin, epirubicin and daunorubicin in human urine using high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry: bioanalytical method validation. Rapid Commun Mass Spectrom 2008;22:2645—59.
[136] Fabrizi G, Fioretti M, Mainero Rocca L. Dispersive solid-phase extraction procedure coupled to UPLC-ESI-MS/MS analysis for the simultaneous determination of thirteen cytotoxic drugs in human urine. Biomed Chromatogr 2016;30:1297—308.
[137] Maharaj SV. Exposure dose and significance of platinum and platinum salts in breast implants. Arch Environ Occup Health 2007;62:139—46.
[138] Lykissa E, Maharaj S. Platinum concentration and platinum oxidation states in body fluids, tissue, and explants from women exposed to silicone and saline breast implants. J Long Term Eff Med Implants 2006;16:435—9.
[139] Lykissa ED, Maharaj SV. Total platinum concentration and platinum oxidation states in body fluids, tissue, and explants from women exposed to silicone and saline breast implants by IC-ICPMS. Anal Chem 2006;78:2925—33.
[140] Benemann J, Lehmann N, Bromen K, Marr A, Seiwert M, Schulz C, et al. Assessing contamination paths of the German adult population with gold and platinum. The German Environmental Survey 1998 (GerES III). Int J Hyg Environ Health 2005;208:499—508.
[141] Becker K, Schulz C, Kaus S, Seiwert M, Seifert B. German environmental survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in the urine of the German population. Int J Hyg Environ Health 2003;206:15—24.
[142] Begerow J, Sensen U, Wiesmuller GA, Dunemann L. Internal platinum, palladium, and gold exposure in environmentally and occupationally exposed persons. Int J Hyg Environ Health 1999;202:411—24.
[143] Begerow J. Long-term urinary platinum, palladium, and gold excretion of patients after insertion of noble metal dental alloys. Biomarkers 1999;4:27—36.
[144] Rauch S, Hemond HF, Peucker-Ehrenbrink B, Ek KH, Morrison GM. Platinum group element concentrations and osmium isotopic composition in urban airborne particles from Boston, Massachusetts. Environ Sci Technol 2005;39:9464—70.
[145] Rauch S, Hemond HF, Barbante C, Owari M, Morrison GM, Peucker-Ehrenbrink B, et al. Importance of automobile exhaust catalyst emissions for the deposition of platinum, palladium, and rhodium in the northern hemisphere. Environ Sci Technol 2005;39:8156—62.
[146] Platine. Biotox: INRS; 2017. p. 3.
[147] Canal-Raffin M, Dhersin A, Martinez B, Goujon Y, Sidatt Cheikh El Moustaph M, Verdun-Esquer C, et al. Santé au travail : recherche et dosage urinaire des anthracyclines par UHPLC-MS/MS pour une surveillance biologique de l'exposition professionnelle à la doxorubicine, l'épirubicine et la daunorubicine, des médicaments anticancéreux [Résumé]. Toxicol Anal Clin 2017;29:S71.
[148] Drugdex® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, États-Unis. 2017.
[149] Vidal Hoptimail. Version: 2017.07.0 ed: Vidal; 2017.

Annexe 3

Tableau 26 : Résumé des études de terrain n'ayant détecté aucun MAC dans l'air

Analyte	Type d'échantillonnage	Tâche exposante	Nombre de prélèvement	Nombre de prélèvement positif (> LQ)	Références
Cyclophosphamide	Particulaire	Nettoyage	16	0	[115]
Cyclophosphamide	Particulaire	Préparation	11 [145], 30 [191]	0	[145,191]
Cyclophosphamide	Particulaire Gazeux	Préparation	NC	0	[146]
Cyclophosphamide	Gazeux	Préparation	5	0	[140]
Cyclophosphamide	Gazeux	Administration	10	0	[150]
Platine	Particulaire	Préparation	11	0	[145]
Platine	Particulaire	PIPAC	5 [155], 13 [287], 14 [288], 4 [289], NC [290]	0	[155,287–290]
Platine	Particulaire	CHIP	18 [154], 12 [291], 3 [149]	0	[149,154,291]
Platine	Particulaire	SLIT Cisplatine	9	0	[292]
Platine	NC	CNIP	NC	0	[293]
5-Fluorouracile	Particulaire	Nettoyage	16	0	[115]
5-Fluorouracile	Particulaire	Préparation	11	0	[145]
5-Fluorouracile	Particulaire	Administration	89	0	[119]
5-Fluorouracile	Gazeux	NC	NC	0	[259]
5-Fluorouracile	Gazeux	Préparation	6	0	[294]
Ifosfamide	Particulaire	Nettoyage	16	0	[115]
Ifosfamide	Particulaire	Préparation	30	0	[191]

Ifosfamide	Particulaire	Administration	8	0	[119]
Méthotrexate	Particulaire	Nettoyage	16	0	[115]
Méthotrexate	Particulaire	Préparation	30	0	[191]
Chlorambucil	Particulaire	Nettoyage	16	0	[115]
Gemcitabine	Particulaire	Nettoyage	16	0	[115]
Gemcitabine	Particulaire	Préparation	11	0	[145]
Cytarabine	Particulaire	Nettoyage	16	0	[115]
Etoposide	Particulaire	Nettoyage	16	0	[115]
Doxorubicine	Particulaire	PIPAC	5	0	[155]
Mitomycine C	Gazeux	CHIP	3	0	[295]
Epirubicine	Gazeux	NC	NC	0	[259]

NC = Non communiqué ; MAC = Médicaments anticancéreux ; PIPAC = Chimiothérapie intrapéritonéale pressurisée par aérosols ; CHIP = Chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale peropératoire ; CNIP = Chimiothérapie normothermique intrapéritonéale peropératoire ; SLIT Cisplatine = Ciblage par inhalation de lipides à libération prolongée en aérosol de cisplatine ; LQ = Limite de quantification

Tableau 27 : Résumé des études de terrain ayant détecté la présence de MAC dans l'air

Analyte	Type d'échantillonnage	Tâche exposante	Nombre de prélèvement	Nombre de prélèvement positif	Pourcentage de pélèvement positif	Concentration minimale	Concentration maximale	Concentration moyenne	Références
Cyclophosphamide	Gazeux	Zone de stockage	5	0	0%	<0,05 ng/m^3	<0,05 ng/m^3	NC	[148]
		Administration	5	0	0%	<0,05 ng/m^3	<0,05 ng/m^3	NC	
		Préparation (Hôpital de jour)	5	5	100%	0,26 ng/m^3	4,29 ng/m^3	NC	
Cyclophosphamide	Particulaire	Administration	66	11	16,7%	0,46 ng/m^3	1,66 ng/m3	NC	[119]
Cyclophosphamide	Particulaire	Préparation	12	1	8,3%	< LQ	6,2 ng/m^3	NC	[116]
Cyclophosphamide	Gazeux	Préparation	5	5	100%	7,6 ng/échantillon	157,7 ng/échantillon	57,4 ng/échantillon	[141]
Cyclophosphamide	Gazeux	Préparation	NC	NC	NC	NC	NC	350 ng/m^3	[151]
Cyclophosphamide	Gazeux	Préparation	31	13	41,9%	NC	NC	NC	[150]
Cyclophosphamide	Particulaire	Préparation	20	6	30%	2,1 ng//m^3	65 ng//m^3	NC	[152]
Cyclophosphamide	Gazeux	Préparation	15	7	46,7%	45 ng/m^3	13 000 ng/m^3	NC	[152]
Platine	Particulaire	Préparation	11	1	9%	< LQ	42 ng/m^3	NC	[145]
Platine	Particulaire	Préparation	30	NC	NC	0 ng/m^3	5,3 ng/m^3	NC	[191]
Platine	Particulaire	Préparation et Administration	140	39	27,9%	5 ng/m^3	62 ng/m^3	26 ng/m^3	[142]
5-Fluorouracile	Particulaire	Préparation	12	1	8,3%	43 ng/m^3	-	NC	[144]
		Administration	27	3	11,1%	50 ng/m^3	230 ng/m^3	NC	
Méthotrexate	Particulaire	Préparation	2	2	100%	0,2 ng/m^3	7 ng/m^3	3,6 ng/m^3	[153]
Mitomycine C	Gazeux	CHIP	24	4	16,7%	NC	NC	NC	[227]

Chlorméthine	Gazeux	Traitement de mycosis fongoïdes	8	7	87,5%	9,6 ng/m^3	44 ng/m^3	20,2 ng/m^3	[296]

NC = Non communiqué ; MAC = Médicaments anticancéreux ; CHIP = Chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale peropératoire ; LQ = Limite de quantification