

PREPARATION & ADMINISTRATION DE CYTOTOXIQUES

EXPOSITION AUX MEDICAMENTS ANTICANCEREUX

@IRCB

SOURCES D'ÉMISSION 1,2,3,4

- Contamination directe
- Contamination indirecte via les surfaces/l'environnement

ACTIVITÉS POLLUANTES

- Préparation des chimiothérapies (Unités de Reconstitution Centralisée des Cytotoxiques (URCC))
- Administration des chimiothérapies (unités de soins)

VARIABLES IMPORTANTES

Au niveau des procédés 5,6 : préparation en circuit fermé (URCC), gestion des déchets, gestion des incidents (protocoles en cas de bris de poche...)

A noter : Pas de bénéfice des transports par dispositifs fermés 7.

Au niveau individuel :

Traitement médicamenteux personnel par MTX

Concernant chaque cytotoxiques analysables :

- 5-FU & MTX : Variabilité inter- et intra-individuelles de la pharmacocinétique ++ (et fonction de la voie d'administration) + pour le MTX : certains médicaments de la famille des pénicillines diminuent la clairance rénale
- Ifosfamide & Cyclophosphamide : induction ou du métabolisme par certains médicaments

VOIES D'ABSORPTION



Respiratoire



Cutanée : retard d'élimination jusqu'à 14h lors des contamination par voie cutanée



Orale indirecte (contamination des mains et de la nourriture)

RISQUES SANITAIRES



* 18 substances sont retenues sur la base de leurs classifications CLP ou CIRC :



-11 alkylants (busulfan, carmustine, chlorambucile, chlorméthine, cisplatine, **cyclophosphamide**, lomustine, melphalan, procarbazine, thiotépa, tréosulfan),

-3 anti-topoisomérases II (adriamycine ou **doxorubicine**, étoposide, téniposide),

-1 inhibiteur de l'ADN méthyl-transférase (azacitidine), 1 anti-métabolite (azathioprine) et le trioxyde d'arsenic.

* La leucémie est le cancer chimio-induit le plus couramment rencontré et pour lequel les preuves s'accumulent sur l'implication des alkylants et des anti-topoisomérases à dose thérapeutique ! 9

* **Cytotoxicité avérée mais aucun excès de risque de cancer mis en évidence pour une utilisation professionnelle des anti-cancéreux 8**

SURVEILLANCE BIOLOGIQUE DE L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

BIOMARQUEURS URINAIRES ET ½ VIES

- **Fluoro Béta-Alanine (FBAL)** : ½ vie plasmatique (voie IV) : 33h
- **Cyclophosphamide** : ½ vie d'élimination (voie IV ou PO thérapeutique) : 5 heures (entre 1,3 et 16 heures)
- **Doxorubicine** : ½ vie plasmatique triphasique (voie IV) : 5 minutes, 1 heure et 24 à 48 heures
- **Ifosfamide** : ½ vie d'élimination si thérapeutique : entre 4 et 6 heures (valeurs publiées entre 2 et 15heures).
- **Méthotrexate** : ½ vie d'élimination de 10h (entre 3 et 15h selon la dose), ½ vie plasmatique triphasique (<1h, 2 à 3 heures et 8 à 10h)

PROTOCOLE



échantillon urinaire

Minimum 10 ml sur flacon ou tube plastique

Transport réfrigéré (2-8°C) voire congelé (-20°C)
(FBAL, doxorubicine et MTX)

Fin de Poste (FP) après plusieurs postes

Pour Cyclophosphamide & Ifosfamide:
prélèvement en début de poste (DP) et fin de poste (FP)

VALEURS BIOLOGIQUES D'INTERPRÉTATION

VBI EN MILIEU PROFESSIONNEL

Aucune

VBR EN POPULATION GÉNÉRALE

Indétectable (<2,5 à 20 ng/L selon les seuils de détection analytique des cytotoxiques)

POSTES À SUIVRE EN PRIORITÉ

Pharmacien & Préparateur en pharmacie
Infirmière +/- aide-soignante et médecins
ASH et agent de nettoyage

AUTRES RISQUES À SURVEILLER

Accident d'Exposition au Sang (AES)

BIBLIOGRAPHIE

1. Ndaw S, Remy A. Occupational Exposure to Antineoplastic Drugs in Twelve French Health Care Setting: Biological Monitoring and Surface Contamination. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Mar 11;20(6):4952. doi: 10.3390/ijerph20064952. PMID: 36981860; PMCID: PMC10049707.
2. Roland C, Caron N, Bussièrès JF. Multicenter study of environmental contamination with cyclophosphamide, ifosfamide, and methotrexate in 66 Canadian hospitals: A 2016 follow-up study. *J Occup Environ Hyg*. 2017 Aug;14(8):661-669. doi: 10.1080/15459624.2017.1316389. PMID: 28574754.
3. Kibby T. A review of surface wipe sampling compared to biologic monitoring for occupational exposure to antineoplastic drugs. *J Occup Environ Hyg*. 2017 Mar;14(3):159-174. doi: 10.1080/15459624.2016.1237026. PMID: 27676216.
4. Leso V, Sottani C, Santocono C, Russo F, Grignani E, Iavicoli I. Exposure to Antineoplastic Drugs in Occupational Settings: A Systematic Review of Biological Monitoring Data. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Mar 21;19(6):3737. doi: 10.3390/ijerph19063737. PMID: 35329423; PMCID: PMC8952240.
5. Kennedy K, Vu K, Coakley N, Daley-Morris J, Forbes L, Hartzell R, Lessels D. Safe handling of hazardous drugs. *J Oncol Pharm Pract*. 2023 Mar;29(2):401-412. doi: 10.1177/10781552221135121. Epub 2022 Nov 13. PMID: 36373754; PMCID: PMC9900183.
6. Crul M, Breukels O, Ng S, Le Feber M, Kuijpers E, Smeets O. Limited Health Risks in Performing Drug Reconstitution and Handling Tasks in Pharmacies-Results of an Occupational Risk Assessment Study. *J Occup Environ Med*. 2023 Apr 1;65(4):e204-e210. doi: 10.1097/JOM.0000000000002781. PMID: 36728178; PMCID: PMC10090273.
7. Gurusamy KS, Best LM, Tanguay C, Lennan E, Korva M, Bussièrès JF. Closed-system drug-transfer devices plus safe handling of hazardous drugs versus safe handling alone for reducing exposure to infusional hazardous drugs in healthcare staff. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar 27;3(3):CD012860. doi: 10.1002/14651858.CD012860.pub2. PMID: 29582940; PMCID: PMC6360647
8. Gerding J, Anhäuser L, Eickmann U, Nienhaus A. A simple approach to assess the cancer risk of occupational exposure to genotoxic drugs in healthcare settings. *J Occup Med Toxicol*. 2022 Apr 1;17(1):8. doi: 10.1186/s12995-022-00349-z. PMID: 35365163; PMCID: PMC8973544.
9. Avis de l'Anses : Rapport d'expertise collective de mars 2021 sur « Travaux exposant aux cytostatiques »