

Article original

# Évaluation de la contamination de surface par trois antinéoplasiques dans une clinique externe d'oncologie

Merger D, Mercier G, Tanguay C, Therrien R, Bussièrès JF

Delphine Merger, candidate au D.Pharm., Assistante de recherche, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc

Geneviève Mercier, inf., M.Sc. Cadre conseil en sciences infirmières, hématologie-oncologie, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc

Cynthia Tanguay, B.Sc., M.Sc., Coordonnatrice, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc

Roxane Therrien, B.Pharm., M.Sc., Pharmacienne, Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc

Jean-François Bussièrès, B.Pharm., M.Sc., F.C.S.H.P., Chef, département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Pour toute correspondance : Jean-François Bussièrès, CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada, H3T1C5 – 514.345.4603 – jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca

## Résumé

Deux études multicentriques de surveillance environnementale aux antinéoplasiques dans les établissements de santé québécois ont été réalisées par l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique en 2008 et 2012. L'étude la plus récente a montré que la concentration d'antineoplasiques mesurée sur les surfaces avait diminué de façon importante. Dans la foulée de ce programme de surveillance, des mesures supplémentaires ont été réalisées dans la clinique externe d'oncologie de notre centre. Deux des douze prélèvements réalisés sur les comptoirs de la clinique externe se sont avérés positifs au méthotrexate. Aucun prélèvement positif n'a été obtenu pour le cyclophosphamide ou l'ifosfamide.

## Introduction

L'Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP) a participé au développement d'un programme de surveillance environnementale aux médicaments dangereux dans les établissements de santé du Québec, en collaboration avec l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) et avec l'Association paritaire pour la santé et la sécurité du travail du secteur affaires sociales (ASSTSAS).

Rappelons que, selon l'*American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP) on parle de « médicament dangereux » lorsqu'un médicament présente des propriétés cancérigènes

(substances susceptibles de favoriser ou provoquer le développement d'un cancer), génotoxiques (substances pouvant endommager le matériel génétique et provoquer des mutations), toxiques pour la reproduction (substances ayant un effet sur la fertilité), toxiques pour un organe (substances ayant un effet toxique sur un organe ou sur la santé), tératogènes (substances susceptibles de provoquer des malformations congénitales par action sur l'embryon) ou les substances dont la structure et la toxicité ressemblent à celles d'un autre médicament dangereux [1].

Dans le cadre des travaux de surveillance environnementale de l'URPP, trois antinéoplasiques avec lesquels les travailleurs de la santé sont quotidiennement en contact ont été ciblés, soit le méthotrexate (MTX), l'ifosfamide (IF) et le cyclophosphamide (CP). Cette exposition professionnelle concerne l'ensemble du personnel médical (c.-à-d. personnel de soutien, préposés, infirmiers, assistants-techniques en pharmacie, pharmaciens, personnel soignant). L'exposition est présente à toutes les étapes du circuit du médicament dans les établissements de santé et se fait par différentes voies [2-3]. Le contact direct avec les médicaments dangereux via la voie cutané-muqueuse et la voie par inhalation sont les plus décrites.

De nombreuses études de surveillance environnementales ont été réalisées, entre autre aux États-Unis, en Italie et au Japon [4]. La première étude multicentrique québécoise a été réalisée de 2008 à 2010, incluant des prélèvements dans 25 hôpitaux du Québec

pour un total de 259 échantillons de surface [5]. L'étude multicentrique québécoise a été répétée en 2012, incluant des prélèvements de 33 hôpitaux pour un total de 363 échantillons de surface [6]. Le 75<sup>e</sup> percentile de la concentration globale de cyclophosphamide retrouvée sur les surfaces a été mesuré en 2008 et en 2012. Le 75<sup>e</sup> percentile a diminué, passant de 40 pg/cm<sup>2</sup> en 2008-2010 à 9,4 pg/cm<sup>2</sup> en 2012. La proportion de prélèvements positifs a également légèrement diminué (135/259 ou 52% en 2008-2010 et 147/363 ou 40% en 2012). Toutefois, une augmentation de la concentration de cyclophosphamide mesurée sur les comptoirs des cliniques externe où sont déposés les sacs d'antineoplasiques a été retrouvée (75<sup>e</sup> percentile de 1,1 pg/cm<sup>2</sup> en 2008-2010 et de 6,5 pg/cm<sup>2</sup> en 2012). Des prélèvements supplémentaires ont donc été réalisés par notre équipe de recherche dans la clinique externe de notre centre, afin de déterminer l'état de la situation au niveau local.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la contamination de surface dans une clinique externe d'oncologie où les antineoplasiques sont manipulés lors de deux semaines de travail consécutives. Le second objectif de cette étude était d'évaluer si la quantité d'antineoplasique manipulée au cours de la semaine a un effet sur la contamination de surface.

## Méthode

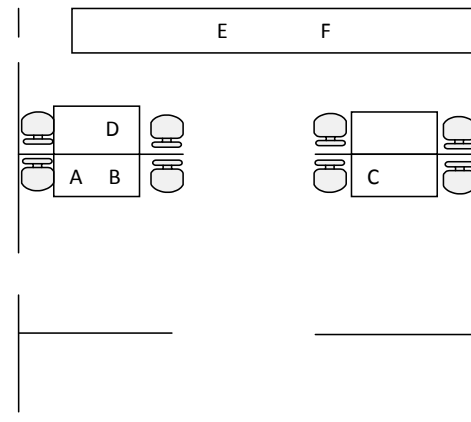
Il s'agit d'une étude descriptive transversale.

L'étude a été réalisée au CHU Sainte-Justine, un établissement universitaire mère-enfant de 500 lits. La préparation des médicaments dangereux utilisés en oncologie est centralisée dans une pharmacie satellite située dans le centre de cancérologie.

Six sites à la clinique externe ont été sélectionnés. Quatre sites correspondaient aux comptoirs sur lesquels les sacs de médicaments anticancéreux étaient branchés au bras du patient ou, dans le cas du méthotrexate, les seringues étaient injectées au patient (Figure 1, sites A, B, C, D). Deux sites correspondaient aux comptoirs où les sacs de médicaments anticancéreux étaient déposés en attente d'administration (Figure 1, sites E, F).

Les surfaces prélevées étaient de 600 cm<sup>2</sup> (20 x 30 cm). Elles étaient échantillonnées avec une lingette de 6 cm x 8 cm Wypall® X60 (Kimberly Clark Professional, Newton Square, Pennsylvania). Les lingettes étaient imbibées d'une solution composée de 10% de méthanol et de 90% d'acétate d'ammonium à 5mM. Les prélèvements ont été réalisés entre 16h et 17h. La technique de prélèvement était une adaptation de Larson et al. (2002) [7] développée par l'Institut national de santé publique du Québec.

**Figure 1** Sites de prélèvement de surface dans la clinique externe d'oncologie



A, B, C, D : comptoirs d'administration des antineoplasiques  
E, F : comptoirs où sont déposés les sacs d'antineoplasiques

Les prélèvements ont été réalisés à une semaine d'intervalle par une assistante de recherche de notre équipe (D.M.). Les six premiers prélèvements ont été réalisés le jeudi 11 octobre 2012 et les six autres ont été réalisés le jeudi 18 octobre 2012. La limite de détection (LOD) était de 1,8 pg/cm<sup>2</sup> (100 pg/mL) pour le CP, 2,2 pg/cm<sup>2</sup> (120 pg/mL) pour l'IF et 8,0 pg/cm<sup>2</sup> (410 pg/mL) pour le MTX. La limite de quantification (LOQ) était de 6,0 pg/cm<sup>2</sup> (330 pg/mL) pour le CP, 7,0 pg/cm<sup>2</sup> (400 pg/mL) pour l'IF et de 30 pg/cm<sup>2</sup> (1350 pg/mL) pour le MTX. Un échantillon a été considéré comme positif lorsque sa valeur était supérieure à la LOQ.

La quantité d'antineoplasique manipulée au cours des semaines précédant les prélèvements a été évaluée rétrospectivement, par une consultation des doses de CP, d'IF et de MTX servies en clinique externe, selon les informations du système informatique de la pharmacie. Le nombre de patients auxquels du CP, de l'IF et du MTX ont été administrés en clinique externe a également été compté.

## Résultats

Aucune trace de CP et d'IF n'a été retrouvée sur les sites de prélèvements. Aucune préparation contenant du CP ou de l'IF n'avait été administrée à la clinique externe le jour des prélèvements et lors des 3 jours antérieurs aux prélèvements.

**Tableau I** Contamination de surface par le méthotrexate à la clinique externe

Sites de prélèvement	Concentration de méthotrexate (pg/cm <sup>2</sup> )	
	11 octobre 2012	18 octobre 2012
<b>Comptoirs d'administration des antinéoplasiques</b>		
A	< LOQ	< LOQ
B	< LOQ	520
C	78	< LOQ
D	< LOQ	< LOQ
<b>Comptoirs où sont déposés les sacs d'antineoplasiques</b>		
E	< LOQ	< LOQ
F	< LOQ	< LOQ

LOQ = Limite de quantification

LOQ pour le méthotrexate : 30 pg/cm<sup>2</sup> (1350 pg/mL)

**Tableau II** Quantité de méthotrexate manipulée en clinique externe

Semaine précédant le prélèvement incluant le jour des prélèvements (jour des prélèvements)	Quantité totale de méthotrexate administrée (mg)	Nombre de patients ayant reçu du méthotrexate
Du 8 octobre 2012 au 11 octobre 2012 (le 11 octobre 2012)	615 mg (153 mg)	27 patients (7 patients)
Du 15 octobre 2012 au 18 octobre 2012 (le 18 octobre 2012)	854 mg (220 mg)	30 patients (8 patients)

Deux prélèvements positifs au MTX ont été trouvés (Tableau I). Les quantités manipulées la semaine précédant et le jour du prélèvement sont indiquées au tableau II.

## Discussion

Aucune administration de CP ou d'IF n'a eu lieu à la clinique externe d'oncologie dans les jours précédant les prélèvements de surface. Il est donc rassurant de constater qu'aucune trace de CP et d'IF n'aie été détectée. En comparaison avec l'étude multicentrique québécoise réalisée en 2012, 7/23 (30%) des prélèvements sur les comptoirs d'administration et 15/27 (56%) des prélèvements sur les comptoirs des cliniques externes où sont déposés les antinéoplasiques comportaient des traces de CP. Dans l'étude multicentrique, 4/23 (17%) des prélèvements sur les comptoirs d'administration et 6/27 (22%) des comptoirs où sont déposés les sacs d'antineoplasiques comportaient des traces d'IF.

Dans cette étude, deux (2/8 ou 25%) prélèvements provenant des comptoirs d'administration se sont avérés positifs au MTX, soit un comptoir d'administration à la clinique externe le 11 octobre et un second comptoir différent le 18 octobre. Le prélèvement positif du 18 octobre avait une concentration de MTX plus élevée (soit 520 pg/cm<sup>2</sup> c. 78 pg/cm<sup>2</sup>). La quantité totale de MTX manipulée dans la semaine du 15 au 18 octobre était également légèrement plus élevée (soit 854 mg c. 615 mg), mais la quantité limitée de prélèvements effectués ne permet pas d'établir une relation. Aucun prélèvement (0/4) provenant des comptoirs où sont déposés les antinéoplasiques n'était positif au MTX. En comparaison avec l'étude multicentrique réalisée en 2012, aucune trace (0/27) de MTX n'avait été retrouvée au niveau des comptoirs d'administration (0/23) ni au niveau des comptoirs où les sacs d'antineoplasiques étaient déposés.

Les prélèvements de surface sont des mesures ponctuelles et reflètent la contamination d'un site à un moment précis. Pour maintenir un niveau de contamination le plus bas possible, il est important de rappeler les mesures préventives au personnel travaillant dans la clinique externe :

- Nettoyer systématiquement des surfaces après le branchement du sac de médicaments dangereux
- Ne pas avoir une activité autre que celle de brancher les perfusions sur les comptoirs (par exemple, lire un magazine, prendre des notes sur le dossier patient)
- S'assurer que les poubelles réservées aux médicaments dangereux ne soient pas surchargées
- S'assurer qu'une trousse de déversement soit disponible à tout moment en cas de déversement accidentel

Des prélèvements devraient être réalisés après le rappel des mesures préventives afin d'évaluer l'impact de ces mesures.

Le guide de prévention sur la manipulation sécuritaire des médicaments dangereux de l'ASSTSAS recommande une surveillance environnementale au moins une fois par année [8]. L'URPP offre un soutien à la réalisation de cette mesure annuelle en proposant chaque hiver aux chefs de départements de pharmacie qui le désirent, de coordonner et d'interpréter leurs résultats locaux analysés par l'INSPO. Les kits fournis par l'INSPO pour réaliser les prélèvements de surface contiennent une liste de 12 sites de prélèvements suggérés. Cette coordination de notre unité de recherche permet une analyse multicentrique des données et la production de résultats globaux

pour le Québec. En outre, cette étude descriptive complémentaire met en évidence la possibilité de réaliser des mesures ponctuelles additionnelles lorsqu'un secteur n'a pas fait l'objet de mesures spécifiques ou lorsqu'un changement de pratique est implanté.

### Limites

Il s'agit d'une étude comportant un nombre très limité de prélèvements. Néanmoins, la mise en perspective de ces résultats additionnels à la clinique externe d'oncologie avec les autres résultats de mesure annuelle permettent de situer l'état de la contamination environnementale sur les surfaces. Le nombre réel de manipulations de médicaments dangereux effectuées sur les différents sites de prélèvement n'a pas été calculé. Il est possible que les sites B et C aient été utilisés plus fréquemment que les sites A et D.

### Références

1. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm* 1990;47:1033-49.
2. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de préparation. [2007, en ligne] [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a5d6ae4b3d5fdee013ca463462b7b296.pdf) (site visité le 27 mai 2013).
3. National Institute for Occupational Safety and Health (2004) Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. [2004, en ligne] <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/> (site visité le 27 mai 2013).
4. Tanguay C, Langlois E, Lefebvre M, Bussièrès JF. Surveillance environnementale des médicaments dangereux - mise à jour 2011. Bulletin d'information toxicologique 2011-10-11. [2011, En ligne] <http://portails.inspq.qc.ca/toxicologieclinique/surveillance-environnementaledes-medicaments-dangereux-mise-a-jour-2011.aspx> (site visité le 27 mai 2013).
5. Bussièrès JF, Tanguay C, Touzin K, Langlois E, Lefebvre M. Environmental contamination with hazardous drugs in Quebec hospitals. *Can J Hosp Pharm* 2013;65(6):428-35.
6. Merger D, Tanguay C, Langlois E, Lefebvre M, Bussièrès JF. Multicenter study of environmental contamination with antineoplastic drugs in 33 Canadian hospitals. *Int Arch Occup Environ Health*. 2013 Mar 8 DOI 10.1007/s00420-013-0862-0.
7. Larson RR, Khazaeli MB, Dillon HK (2002). Monitoring method for surface contamination caused by selected antineoplastic agents. *Am J Health Syst Pharm* 59(3):270-7.
8. Association paritaire pour la santé et la sécurité au travail, secteur des affaires sociales. Guide de prévention – Manipulation sécuritaire des médicaments dangereux. [2011, En ligne] <http://www.asstsas.qc.ca/publications/publications-specialisees/guides-de-prevention/guide-de-prevention-manipulation-securitaire-des-medicaments-dangereux.html> (site visité le 27 mai 2013).

### Conclusion

La surface des comptoirs de la clinique externe d'oncologie peut être ponctuellement contaminée par des traces d'antineoplasiques. Étant donné qu'aucun seuil d'exposition sécuritaire à ces substances n'a été établi dans la littérature, il faut maintenir l'exposition à son minimum. Pour ce faire, les mesures de prévention doivent être appliquées et des rappels devraient être faits aux travailleurs de la santé à intervalles réguliers. Des mesures ponctuelles peuvent être réalisées, lorsque requis.

**Relecteur :** Aucun

**Financement :** Aucune source de financement.

**Conflits d'intérêts :** Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en lien avec cet article.