

Surveillance urinaire des professionnels de la santé exposés aux antinéoplasiques dans le cadre de leur travail : revue de la littérature de 2010 à 2015

Christel Roland¹, Céline Poupeau¹, Jean-François Bussièrès^{1,2}

¹Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, Montréal, ² Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montréal

Introduction

- En 2014, le **National Institute for Occupational Safety and Health** a actualisé sa liste des médicaments dangereux. La majorité d'entre eux sont des médicaments antinéoplasiques (97/184, 53%).
- Les professionnels de santé sont de plus en plus exposés aux antinéoplasiques dans le cadre de leur travail.
- La surveillance biologique fait partie des trois types d'évaluation de l'exposition professionnelle. Elle permet de quantifier l'éventuelle présence de traces d'antineoplasiques dans l'urine des travailleurs.

Objectif

Présenter une revue de la littérature sur la surveillance urinaire des professionnels de santé exposés aux antinéoplasiques dans le cadre de leur travail.

Méthodologie

- Revue de littérature
- Recherche sur **PubMed** avec les termes MESH : "occupational exposure" et "antineoplastic agents".
- Recherche sur **Google Scholar** avec les termes : "antineoplastic", "urine" et "occupational exposure".
- Recherche **manuelle** à partir des listes de références des articles retenus.
- Sélection des articles écrits en anglais ou en français, publiés du **1er janvier 2010 au 31 décembre 2015** concernant les professionnels de santé potentiellement exposés à des médicaments dangereux dans le cadre de leur travail.
- Critères d'exclusion :
 - Études sans résultats urinaires
 - Études portant sur les vétérinaires
 - Les revues de la littérature
 - Les éditoriaux
 - Les lettres à l'éditeur
 - Les résumés de congrès
- Revue de littérature réalisée par un premier assistant de recherche et démarche répétée entièrement par un second assistant de recherche + validation par pharmacien chercheur.

Contact : jf.bussieres@ssss.gouv.qc.ca
Conflit d'intérêt : Aucun Financement : Aucun
Affiche présentée au congrès de l'APES, 14 Avril 2016, Trois-Rivières, Québec, Canada.

Résultats

Au total, **24 études** ont été incluses (Figure 1) :

- Études réalisées dans **7 pays**. (Figure 2)
- 52 établissements de santé** impliqués.
- 21 auteurs** différents.
- 12 médicaments** dangereux différents dosés (cyclophosphamide, platines, doxorubicine, épirubicine, ifosfamide, 5-fluoro-uracile (5-FU), gemcitabine, méthotrexate, étoposide, docétaxel, pémétréxed, paclitaxel) + **1 métabolite** (alpha-fluoro-béta-alanine).
- Prélèvements urinaires par collectes ponctuelles ou sur des urines de 24h, de 29h, de 28-30h, de 8h ou de 4h.
- 9 études multicentriques et 3 études avec des mesures répétées dans le temps.
- Ces études ont regroupé 826 travailleurs exposés et 175 contrôles.
- Différentes **catégories professionnelles** étudiées. (Figure 3)
- Neuf méthodes analytiques différentes ont été utilisées. (Figure 4)
- La proportion de **travailleurs exposés** ayant un prélèvement **positif** s'étendait de **0%** (n=10 études) à **100%** (n=4).

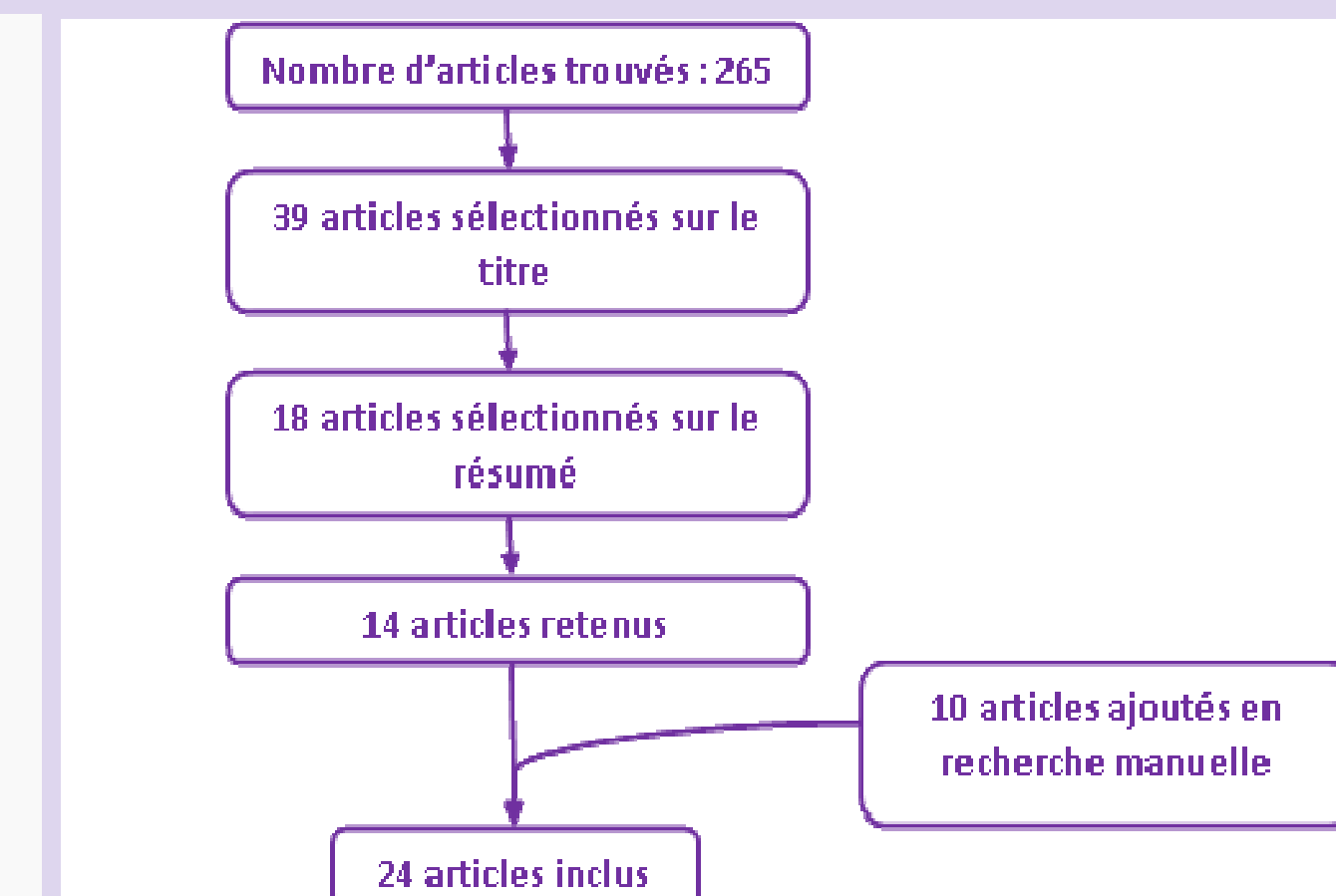


Figure 1 : Sélection des articles

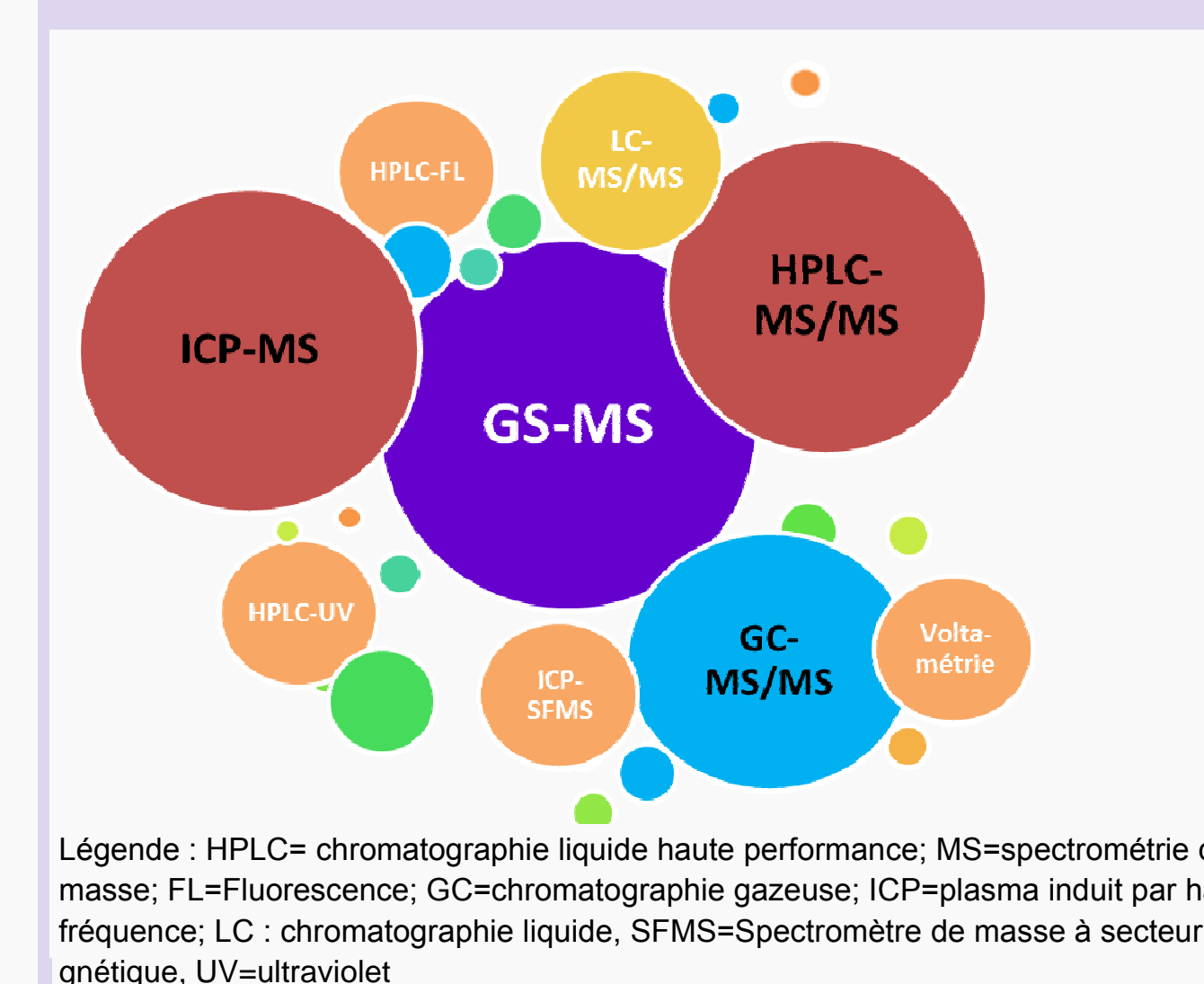


Figure 4 : Méthodes analytiques

Tableau 1 : Récapitulatif des études pour les principaux médicaments dosés

Médicaments	Nombre d'études concernées	Méthode (n études) Limites (ng/mL)	Type de collecte (n études)	Prélèvements positifs (n études)	Travailleurs positifs (n études)
Cyclophosphamide	16 études · Monocentrique (10) · Multicentrique (6)	GC-MS (6) HPLC-MS/MS (4) GC-MS/MS (4) LC-MS/MS (2) LD min : 0,003 LD max : 0,4	Type : · échantillons ponctuels (5) · collecte urinaire de 24h (8) · collecte urinaire de 28-30h (1) · collecte urinaire de 29h (1) · collecte urinaire de 2 fois 4h (1)	Exposés : · 0% : 6 · < 20% : 5 · > 30% à 50% : 5 · > 50% à 70% : 1 · > 70% : 1 · 100% : 0 · ND : 2	Exposés : · 0% : 6 · < 20% : 3 · > 30% à 50% : 4 · > 50% à 70% : 1 · > 70% : 1 · 100% : 3 · ND : 3
Platines	7 études · Monocentrique (3) · Multicentrique (4)	ICP-MS (5) Voltamétrie (1) ICP-SFMS (1) LD min : 1,5 x 10 ⁻³ LD max : 1	Type : · échantillons ponctuels (6) · collecte urinaire de 24h (1)	Exposés : · 0% : 5 · <5% : 1 · > 30% à 50% : 2 · 100% : 1	Exposés : · 0% : 5 · <5% : 1 · > 30% à 50% : 2 · 100% : 1
Alpha-fluoro-béta-alanine : (métabolite urinaire du 5-FU)	3 études · Monocentrique (2) · Multicentrique (1)	GC-MS (2) HPLC-MS/MS (1) LD : 0,016 ou ND	Type : · échantillons ponctuels (2) · collecte urinaire de 24h (1)	Exposés : · 0% : 1 · < 20% : 1 · > 30% à 50% : 1 · > 50% à 70% : 1	Exposés : · 0% : 1 · >20% à 30% : 1 · > 70% : 1 · ND : 1
Doxorubicine	2 études · Multicentrique (2)	HPLC-FI (1) HPLC-MS/MS (1) LD : 0,6 ou ND	Type : · échantillons ponctuels (2)	Exposés : · 0% : 1 · <10% : 1	Exposés : · 0% : 1 · <10% : 1
Epirubicine	2 études · Multicentrique (2)	HPLC-FI (1) HPLC-MS/MS (1) LD : 1,2 ou ND	Type : · échantillons ponctuels (2)	Exposés : · 0% : 1 · <10% : 1	Exposés : · 0% : 1 · <10% : 1
Ifosfamide	2 études · Monocentrique (1) · Multicentrique (1)	HPLC-MS/MS (1) LC-MS/MS (1) LD : 0,4 ou ND	Type : · échantillons ponctuels (2)	Exposés : · 0% : 2	Exposés : · 0% : 2

Légende : LD : limite de détection; ND : Non déterminé

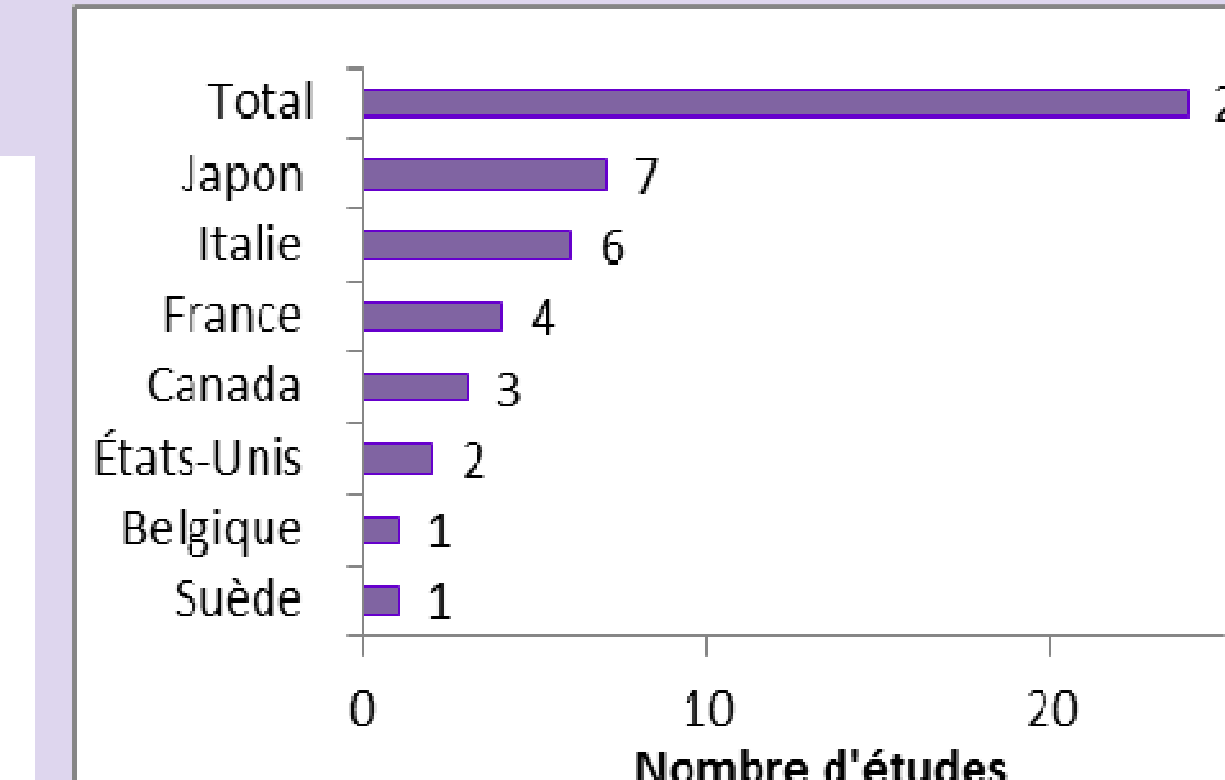


Figure 2 : Répartition des pays

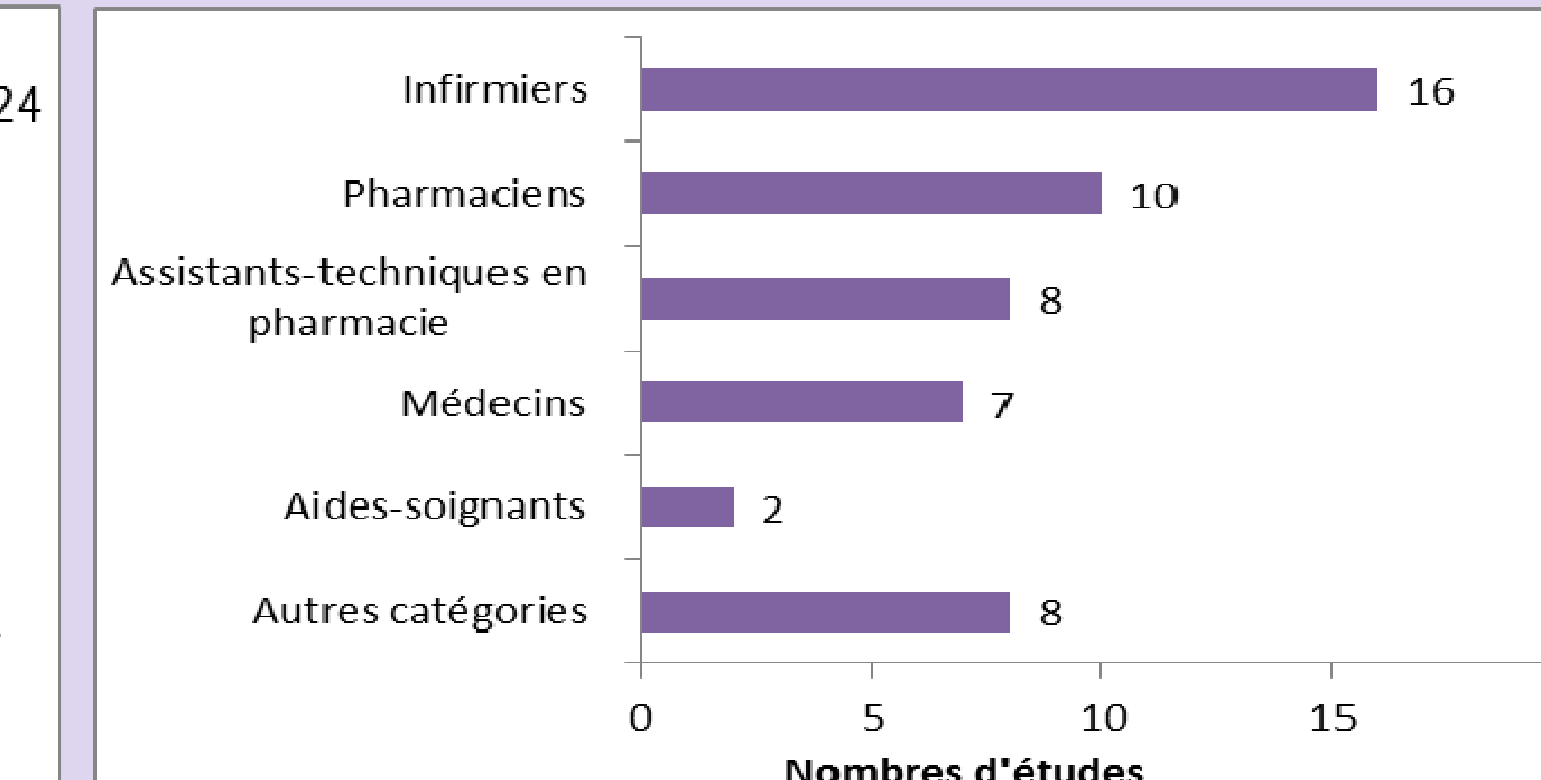


Figure 3 : Catégories professionnelles

- 6 études** dont la totalité des **résultats** étaient **négatifs** (155 travailleurs) ; en parallèle 5/6 des études comportaient au moins un **prélèvement de surface positif**.
- 16 autres études** comportaient des **résultats positifs**.
- Enfin, **2 autres études** démontraient l'utilité de mesures répétées avec atteinte de 0% d'échantillons positifs.
- 5 études de surveillance urinaire lors de procédures spécifiques :
 - 4 concernaient la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (1/4 avec une contamination urinaire chez les travailleurs)
 - 1 concernait un système de préparation robotique.

Discussion

Facteurs à prendre en compte pour l'interprétation des résultats :

- Hétérogénéité des méthodes analytiques** → limites de détection et de quantification différentes et évoluant avec les années.
- Pharmacocinétique et pharmacodynamie différentes selon les médicaments → importance du **moment du prélèvement** (urines/24h, échantillons ponctuels, échantillons répétés).
- Pratique** de manipulation et **exposition réelle** des travailleurs **variables** entre chaque établissement et parfois non décrites dans les études → difficultés pour effectuer des comparaisons.

Perspectives :

- Augmenter le niveau de conscience des risques et de connaissance des mesures de protection → réduction de la contamination.
- Aucun programme de surveillance urinaire n'existe → seulement des études dans un cadre de recherche.

Conclusion

- Plusieurs études affichent une absence de traces de médicaments antinéoplasiques dans l'urine des travailleurs exposés.
- Émergence de surveillance urinaire mais pas encore de programmes structurés récurrents dans la littérature
- Il y a un intérêt à étendre l'évaluation aux travailleurs exposés indirectement (commis, personnel d'hygiène et salubrité, personnel de bureau).